

Fármacos antidiabéticos en cardioprotección: más allá del control de la glicemia

Antidiabetic drugs in cardioprotection: beyond glycemetic control

Sofía Adasme-Reyes¹, MSc.
Diana Silva-Castro¹, Lic.
Constanza Rimassa-Taré¹ Lic.
Tamara Sáez Gutiérrez², PhD.
Jaime A. Riquelme^{1*}, PhD.

¹Laboratorio de Farmacoterapia Cardiovascular, Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Chile.

²Laboratorio de Fisiología Cardiovascular, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile.

*Jaime Riquelme Meléndez, 8380000, riquelme@ciq.uchile.cl, +596 4073 5693.



Fecha de Recepción: 20 octubre de 2025

Fecha Aceptación: 28 octubre 2025

DOI: <https://doi.org/10.22370/syc.1.1.2025.5395>

Resumen

Las cardiopatías isquémicas constituyen la principal causa de mortalidad cardiovascular, con proyecciones de hasta 20 millones de muertes anuales para 2050. Estas patologías se originan por la interrupción del flujo sanguíneo coronario (isquemia) seguida de su restablecimiento (reperfusión), fenómeno que genera daño miocárdico y disfunción ventricular izquierda. El daño por isquemia/reperfusión (I/R) involucra estrés oxidativo, alteraciones del calcio intracelular y lesión microvascular, lo que amplifica el tamaño del infarto y favorece el desarrollo de insuficiencia cardíaca.

A pesar del uso de terapias convencionales, persiste la necesidad de estrategias que reduzcan el daño miocárdico. Los inhibidores de SGLT2 y los agonistas del receptor GLP-1 (GLP-1RA) han mostrado efectos cardiovasculares beneficiosos independientes de su acción antidiabética. Por lo tanto, este artículo de revisión tiene objetivo discutir la clínica y preclínica asociada al uso de inhibidores de SGLT2 y agonistas GLP-1RA como agentes cardioprotectores, destacando sus potenciales beneficios terapéuticos e identificando aquellos aspectos que aún requieren ser dilucidados.

Los inhibidores del SGLT2, como la empagliflozina y la dapagliflozina, mejoran los resultados cardiovasculares en la insuficiencia cardíaca independientemente del control glicémico, aunque su impacto en el infarto de miocardio sigue siendo incierto. Por otra parte, fármacos como la semaglutida, ha demostrado reducir significativamente eventos cardiovasculares mayores en pacientes obesos sin diabetes, sugiriendo efectos cardioprotectores directos sobre el miocardio.

Estudios preclínicos evidencian que su acción podría involucrar tanto cardiomiocitos como células endoteliales, contribuyendo a la preservación de la función cardíaca. En conjunto, los SGLT2i y GLP-1RA surgen como alternativas prometedoras para la cardioprotección, aunque se requieren estudios clínicos adicionales para dilucidar sus mecanismos y optimizar su eficacia traslacional.

Palabras Claves: Infarto de miocardio, Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, Semaglutida.

Abstract

Ischemic heart disease is the leading cause of cardiovascular mortality, with projections of up to 20 million deaths annually by 2050. These pathologies arise from the interruption of coronary blood flow (ischemia) followed by its restoration (reperfusion), a phenomenon that induces myocardial injury and left ventricular dysfunction. Ischemia/reperfusion (I/R) injury involves oxidative stress, intracellular calcium dysregulation, and microvascular damage, all of which exacerbate infarct size and promote the development of heart failure.

Despite current therapeutic approaches, there remains a critical need for strategies that effectively reduce myocardial injury. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) have shown cardiovascular benefits beyond their glucose-lowering effects. Therefore, this review article aims to discuss the clinical and preclinical evidence related to the use of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists as cardioprotective agents, highlighting their potential therapeutic benefits and identifying the aspects that still require further elucidation.

SGLT2i, including empagliflozin and dapagliflozin, improve cardiovascular outcomes in heart failure independently of glycemic control, although their impact on myocardial infarction remains uncertain. Notably, semaglutide has demonstrated a significant reduction in major adverse cardiovascular events in obese non-diabetic patients, suggesting direct cardioprotective actions on the myocardium.

Preclinical studies indicate that these effects may involve both cardiomyocytes and endothelial cells, contributing to the preservation of cardiac function. Collectively, SGLT2i and GLP-1RA emerge as promising candidates for cardioprotection, although further clinical studies are required to elucidate their underlying mechanisms and optimize their translational efficacy.

Keywords: myocardial infarction, Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors, Semaglutide.

Introducción

Enfermedades cardiovasculares isquémicas

Las cardiopatías isquémicas son la forma más común de enfermedad cardiovascular y contribuyen significativamente a su alta mortalidad, habiendo causado 9,1 millones de muertes el año 2019⁽¹⁾; para el año 2050 se proyecta la muerte de 20 millones de personas a causa de estas enfermedades⁽²⁾. Estas cardiopatías se desarrollan en el contexto de enfermedad arterial coronaria que pueden conducir a un infarto agudo al miocardio, en donde el suministro de oxígeno y nutrientes se ve interrumpido o disminuido de forma abrupta –isquemia–, seguido de un restablecimiento del flujo sanguíneo –reperusión–. Este fenómeno genera una disfunción del ventrículo izquierdo, del cual su predictor más importante es el tamaño de infarto: un mayor tamaño de infarto se

asocia con una mayor disfunción del ventrículo izquierdo, una remodelación cardíaca adversa y una alta probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca a largo plazo⁽³⁾. Debido a alta carga de morbilidad de las enfermedades cardiovasculares isquémicas a nivel global y las repercusiones a largo plazo en los pacientes que las padecen, resalta la necesidad urgente de desarrollar terapias que tengan como fin proteger el miocardio ante eventos cardiovasculares isquémicos.

Daño cardíaco por isquemia/reperusión

La disfunción del ventrículo izquierdo se debe a una pérdida irreversible de masa miocárdica funcional, y la severidad de ésta puede aumentar por contribución del stunning miocárdico; este concepto refiere a la recuperación gradual de la funcionalidad de zonas del corazón afectadas

por el fenómeno de isquemia/reperfusión (I/R)⁽⁴⁾. Algunos de los mecanismos subyacentes a la disfunción del ventrículo izquierdo incluyen daño por estrés oxidativo, inflamación y alteración del flujo de calcio intracelular, ambos aspectos observados tras la reperfusión⁽³⁾. El grado de disfunción del ventrículo izquierdo está determinado, además, por el daño a la microvasculatura coronaria, cuya obstrucción persistente y/o daño posterior a la recanalización de los vasos sanguíneos coronarios puede causar el fenómeno de no-reflow, impidiendo el correcto restablecimiento del flujo sanguíneo a pesar de una correcta reapertura del vaso sanguíneo ocluido⁽⁵⁾. En este sentido, estudios han reportado daño capilar severo, obstrucción del lumen vascular por agregados celulares, edema tisular, protrusiones y blebs endoteliales, y disrupción de la barrera endotelial tras la reperfusión del tejido cardíaco^(5, 6, 7). En consecuencia, el daño de la microvasculatura coronaria exacerba el daño miocárdico, aumentando el tamaño final de infarto y el grado de disfunción del ventrículo izquierdo^(3, 5, 6).

Cardioprotección

La European Society of Cardiology⁽⁸⁾ recomienda el uso de fármacos antiplaquetarios, iECA, ARAII, β -bloqueadores e hipolipidémicos, así como su combinación según requerimientos clínicos, para el manejo de eventos cardiovasculares. Sin embargo, aún persiste la necesidad de limitar el daño cardíaco generado durante y luego del infarto con fin de reducir la severidad de una inminente insuficiencia cardíaca⁽⁹⁾. En respuesta a esta necesidad surgió el campo de investigación en cardioprotección, el cual engloba los mecanismos y estrategias que contribuyen a la preservación del corazón, reduciendo, e incluso previniendo, el daño al miocardio⁽¹⁰⁾. En este sentido, las estrategias de cardioprotección pueden ser clasificadas como farmacológicas y no farmacológicas⁽¹¹⁾; algunas de las intervenciones no farmacológicas incluyen el condicionamiento isquémico, que consiste en pulsos de oclusión/reperfusión justo antes de una obstrucción coronaria masiva –precondicionamiento– o justo después de la reperfusión cardíaca –postcondicionamiento–⁽¹²⁾. Aunque esta estrategia ha sido ampliamente

estudiada, no demostró una reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en comparación con el grupo placebo en dos ensayos clínicos a gran escala^(13, 14).

En el mismo ámbito, las intervenciones farmacológicas investigadas actualmente a nivel preclínico apuntan a la reducción del daño cardíaco y aumento de la protección contra el daño por I/R, teniendo como efectos farmacológicos la atenuación del estrés oxidativo, disminución de la sobrecarga de calcio y/o disminución del daño microvascular coronario, entre otros. Sin embargo, y en contra de todo pronóstico, la mayoría de estos fármacos no han mostrado beneficios cardiovasculares significativos o tienen efectos secundarios graves, motivo por el cual ninguno ha sido aprobado para su implementación en la práctica clínica⁽¹¹⁾. Por tal razón, encontrar terapias que disminuyan el daño cardíaco, que sean realmente eficaces en un contexto clínico y que se traduzcan efectivamente en un beneficio para los pacientes, sigue siendo una necesidad.

Antidiabéticos en isquemia/reperfusión cardíaca

La farmacología de antidiabéticos es un área de investigación que avanza con rapidez, versatilidad y dinamismo. En dicho contexto, fármacos como los inhibidores del transportador de sodio/glucosa 2 (SGLT2, por su sigla en inglés) y los agonistas del receptor de GLP-1 (GLP-1RA, por su sigla en inglés) han demostrado ser fármacos que no solo controlan la glicemia de manera eficaz, sino que también se les han atribuido efectos terapéuticos frente a otros contextos patológicos.

Inhibidores de SGLT2

Los miembros más conocidos de esta familia de fármacos son la empagliflozina, dapagliflozina y canagliflozina. Éstos ejercen su efecto antidiabético mediante la inhibición del SGLT2, bloqueando la reabsorción de glucosa y sodio en el túbulo contorneado proximal del riñón, lo que produce un aumento de la excreción urinaria de glucosa y sodio, reduciendo de forma eficaz la glicemia sin depender de la secreción de insulina

o estado del páncreas (¹⁵. Joshi y cols., 2021 PMID: 33637556). Por otra parte, este efecto conduce a una reducción del volumen plasmático y la presión arterial, permitiendo la reducción de la precarga y poscarga cardíaca y disminuyendo el estrés del miocardio y contribuyendo a un beneficio cardiovascular (¹⁶. Zelniker). Estos fármacos han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, tanto con fracción de eyección preservada como reducida (¹⁷. McMurray y cols., 2019 31535829, ¹⁸. Packer y cols., 2020 PMID: 32865377, ¹⁹. Anker y cols., 2021 34449189). Adicionalmente, reducen la mortalidad por todas las causas y disminuyen las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (¹⁷⁻¹⁹ anteriores). Sin embargo, en relación con infarto del miocardio, los efectos aún no se encuentran claros: en el ensayo clínico EMPACT-MI no se observó una reducción en el riesgo de una primera hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte por cualquier causa con empagliflozina, en comparación con el placebo (²⁰. Butler y cols., 2024 PMID: 38587237), mientras que el ensayo clínico EMMY, este fármaco redujo de forma significativa los niveles de NT-proBNP y mejoró la función del ventrículo izquierdo (²¹. von Lewinski y cols., 2022 PMID: 36036746).

A nivel preclínico, se ha observado que los inhibidores SGLT2 no protegen de isquemia/reperfusión cardíaca cuando se administran de forma aguda, pero sí reducen el daño generado por infarto cuando su administración es crónica y este efecto es independiente a su acción antidiabética (²². Lim y cols., 2019, ²³ PMID: 30847415). Recientemente, se ha establecido que la administración crónica de estos fármacos reduce el fenómeno de no-reflow y preserva la función ventricular mediante la prevención del daño endotelial (²³. Nikolaou y cols., 2024 PMID: 39958474). Sin embargo, si bien se han explorado distintas vías de señalización celular, aún se desconoce cuál es el mecanismo que media el efecto cardioprotector de estos fármacos (²⁴).

Agonistas del receptor de GLP-1

Los miembros más conocidos de esta familia de fármacos son la semaglutida, liraglutida y exenatida. Estos fármacos, aprobados para el

tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y, algunos, para la obesidad (^{25, 26}), generan su efecto antidiabético al imitar la acción de la incretina endógena GLP-1 –péptido similar a glucagón tipo 1–, estimulando la secreción de insulina dependiente de glucosa. Estos análogos del GLP-1 tienen modificaciones en su estructura que les otorgan una vida media más larga que el GLP-1 endógeno, generando efectos beneficiosos en varios sistemas anatómicos, incluyendo el sistema cardiovascular, justificando así su evaluación como potenciales agentes terapéuticos para el manejo farmacológico de estas patologías (^{26, 27}).

De forma sobresaliente, el estudio clínico SELECT publicado el año 2023 (²⁸) ha reportado una disminución significativa de la incidencia de eventos cardiovasculares mayores –muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal– por efecto de la administración de semaglutida en pacientes obesos sin diabetes (^{28, 29}). La ausencia de hiperglicemia en los participantes del estudio clínico sugiere que el fármaco ejerce efectos directos sobre el sistema cardiovascular, lo que amplía su potencial terapéutico más allá del control metabólico, hacia el tratamiento de enfermedades cardiovasculares isquémicas de alta prevalencia y mortalidad. De esta forma, este hallazgo posiciona a la semaglutida como un candidato prometedor para el estudio de los mecanismos de cardioprotección frente al daño por I/R.

Potenciales mecanismos de cardioprotección de la semaglutida

Estudios preclínicos recientes sugieren múltiples mecanismos a través de los cuales la semaglutida podría ejercer efectos cardioprotectores, en estrecha relación con los procesos fisiopatológicos involucrados en el daño por I/R (³). Estudios en modelos in vitro de hipoxia/reoxigenación (H/R) e in vivo de I/R han reportado un aumento de la expresión de los receptores de GLP-1, reducción del tamaño de infarto y disminución de marcadores de muerte celular tras el tratamiento con semaglutida (³⁰). De la misma forma, estudios in vivo e in vitro han reportado una reducción del tamaño de infarto, mejoramiento de la función cardíaca,

disminución de la deposición de colágeno en el tejido cardíaco y de marcadores de estrés oxidativo, así como un aumento de la actividad autofágica en cardiomiocitos tras el tratamiento con semaglutida^(31, 32). Adicionalmente, estudios recientes en un modelo in vivo de enfermedad coronaria en cerdos han reportado un mejoramiento de la perfusión cardíaca en reposo y con marcapasos, asociada a un aumento de la expresión proteica de AMPK fosforilado, Akt fosforilado y eNOS⁽³³⁾.

Por otra parte, estudios en cardiomiocitos aislados de ratas con obesidad inducida por dieta alta en grasas, así como en cardiomiocitos aislados del ventrículo izquierdo de pacientes insuficiencia cardíaca, han reportado una normalización de los transientes de calcio intracelular y de la función contráctil de estas células con el tratamiento con semaglutida, asociados a una disminución de la carga de calcio en el retículo sarcoplásmico y una reducción de las corrientes de calcio a través de los canales de calcio tipo L^(34, 35). En conjunto, estos resultados reflejan el efecto cardioprotector integral de la semaglutida, mediado por su acción sobre múltiples blancos moleculares asociados al daño por I/R, en modelos in vitro e in vivo. No obstante, considerando la heterogeneidad celular del tejido cardíaco y la interacción funcional entre sus componentes, es necesario determinar si estos efectos también podrían participar por otros tipos celulares. Entre ellos, el endotelio se perfila como un actor clave, dada su abundancia, distribución anatómica y relevancia funcional en la homeostasis cardiovascular^(36, 37, 38, 39).

Endotelio: ¿mediador de la cardioprotección de los GLP-1RA?

Diversos estudios han sugerido al endotelio como mediador de los efectos cardioprotectores de los GLP-1RA: esta hipótesis se sustenta en fundamentos fisiológicos, ya que, en el tejido cardíaco, el número de células endoteliales supera en número a los cardiomiocitos en una proporción aproximada de 3:1, representan más del 60% de los tipos celulares no miocitarios, y ambos tipos celulares se encuentran en estrecha interacción en el corazón, logrando que un cardiomiocito esté en contacto directo con, al menos, tres

capilares miocárdicos de forma simultánea⁽³⁶⁻³⁹⁾. Las células endoteliales, que recubren la capa interna de los vasos sanguíneos, desempeñan un rol esencial en la regulación del flujo y presión sanguínea, coagulación, respuesta inmune, respuesta inflamatoria, y angiogénesis, mediante mecanismos de señalización autocrino, paracrino y endocrino^(40, 41). En el corazón, el endotelio de los capilares forma una red continua que está en contacto estrecho con los cardiomiocitos, lo que no solo optimiza la entrega de oxígeno y nutrientes al tejido cardíaco, sino que también facilita la comunicación funcional entre ambos tipos celulares⁽³⁶⁾. Esta organización anatómica y funcional refuerza la posibilidad de que el endotelio sea un actor clave en la cardioprotección inducida por los GLP-1RA.

A nivel experimental, se ha reportado en un modelo in vivo de I/R que el tratamiento con liraglutida disminuye el área de infarto y la deposición de colágeno en el ventrículo izquierdo, mejorando la función cardíaca y aumentando la sobrevivencia de los animales. Sin embargo, este efecto no se observa en los ratones knockout para el GLP-1R endotelial⁽⁴²⁾. En otro modelo in vivo de hipertensión arterial por infusión de angiotensina II, se ha reportado un aumento de las deposiciones de colágeno perivascular asociado a una menor relajación de la aorta, resultando en una elevada presión sistólica en ratones knockout para el GLP-1R endotelial, fenómenos que no fueron prevenidos por el tratamiento con liraglutida⁽⁴³⁾. Estos estudios sugieren que la presencia de GLP-1R en células endoteliales es necesaria para que este GLP-1RA ejerza sus efectos cardioprotectores.

En conjunto, la evidencia respalda al endotelio como mediador clave en los efectos cardioprotectores de los GLP-1RA. Sin embargo, los hallazgos obtenidos en cardiomiocitos aislados^(34, 35), indican que estos también podrían contribuir directamente a dichos efectos. Esto permite plantear que la cardioprotección mediada por semaglutida a nivel clínico podría ser deberse a una acción combinada sobre el endotelio y los cardiomiocitos, lo que contribuiría a su eficacia en la disminución de la incidencia de eventos cardiovasculares mayores.

Conclusiones y perspectivas futuras

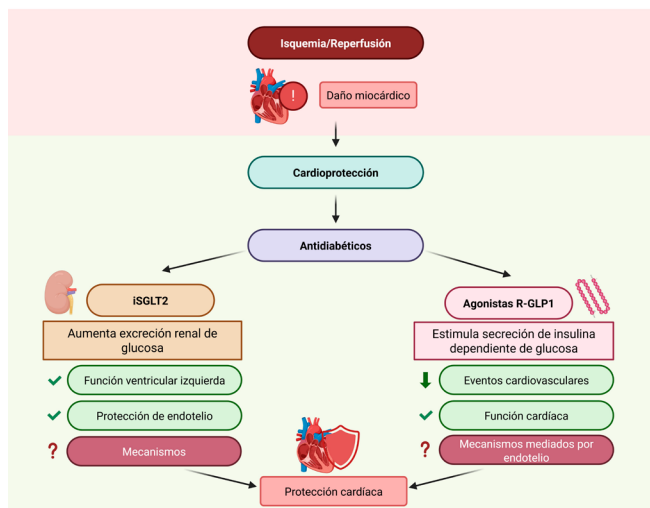
Actualmente, persiste la dificultad de identificar agentes terapéuticos capaces de conferir protección tanto en modelos preclínicos como en pacientes, lo que resalta la necesidad de desarrollar nuevos fármacos o estrategias que limiten el daño por reperfusión. Los inhibidores de SGLT2 y los agonistas del receptor GLP-1 han emergido como compuestos con múltiples efectos beneficiosos, más allá de su acción antidiabética (Figura 1). Si bien ambos fármacos han demostrado ejercer efectos cardiovasculares favorables, será necesario realizar estudios clínicos aleatorizados de gran escala para determinar con precisión su eficacia en la protección frente a la lesión por isquemia/reperfusión.

En el ámbito preclínico, se ha observado una cardioprotección robusta y reproducible; sin embargo, aún se requiere una caracterización detallada de los mecanismos y vías de señalización implicadas. Comprender en profundidad estos mecanismos es esencial para el diseño de nuevas terapias con mayor eficacia traslacional y potencial clínico, capaces de proteger el miocardio frente al daño por isquemia/reperfusión. Paralelamente, el conocimiento adquirido permitirá optimizar el desarrollo de moléculas con menos efectos adversos asociados a estos fármacos antidiabéticos.

A pesar de las interrogantes que aún persisten, la evidencia disponible sugiere que los inhibidores de SGLT2 y los agonistas de GLP-1 presentan una

notable capacidad traslacional, a diferencia de miles de compuestos que han mostrado cardioprotección en el laboratorio, pero no en la práctica clínica. En este contexto, ambos representan actualmente una de las alternativas más prometedoras para reducir el daño cardíaco inducido por la reperfusión.

Figura 1



Financiamiento

Sofía Adasme-Reyes y Constanza Rimassa-Taré poseen una Beca de Doctorado Nacional de la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo (ANID), folio N° 21242219 y 21231172, respectivamente. Támara Sáez recibe financiamiento de Fondecyt 11241417 y Jaime A. Riquelme recibe financiamiento de Fondecyt1231576.

Referencias

1. World Heart Federation. World Heart Report 2023: Confronting the World's Number One Killer. Ginebra, Suiza: World Heart Federation; 2023.
2. Chong B, Jayabaskaran J, Jauhari SM, Chan SP, Goh R, Kueh MTW, Li H, Chin YH, Kong G, Anand VV, Wang JW, Muthiah M, Jain V, Mehta A, Lim SL, Foo R, Figtree GA, Nicholls SJ, Mamas MA, Januzzi JL, Chew NWS, Richards AM, Chan MY. Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050. Eur J Prev Cardiol. 2025;32(11):1001-1015
3. Del Buono MG, Moroni F, Montone RA, Azzalini L, Sanna T, Abbate A. Ischemic Cardiomyopathy and Heart Failure After Acute Myocardial Infarction. Curr Cardiol Rep. 2022;24(10):1505-1515
4. Sharif D, Matanis W, Sharif-Rasslan A, Rosenschein U. Doppler echocardiographic myocardial stunning index predicts recovery of left ventricular systolic function after primary percutaneous coronary intervention. Echocardiography. 2016;33(10):1465-1471.
5. Zhao BH, Ruze A, Zhao L, Li QL, Tang J, Xiefukaiti N, Gai MT, Deng AX, Shan XF, Gao XM. The role and mechanisms of microvascular damage in the ischemic myocardium. Cell Mol Life Sci. 2023;80(11):341.
6. Niccoli G, Montone RA, Ibanez B, Thiele H, Crea F, Heusch G, Bulluck H, Hausenloy DJ, Berry C, Stiermaier T, Camici PG, Eitel I. Optimized Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction. Circ Res. 2019;125(2):245-258.
7. Galli M, Niccoli G, De Maria G, Brugaletta S, Montone RA, Vergallo R, Benenati S, Magnani G, D'Amario D,

- Porto I, Burzotta F, Abbate A, Angiolillo DJ, Crea F. Coronary microvascular obstruction and dysfunction in patients with acute myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol.* 2024;21(5):283-298. Erratum in: *Nat Rev Cardiol.* 2024;21(5):347.
8. European Society of Cardiology. Cardioprotective drugs [Internet]. 2017. Disponible en: <https://www.escardio.org/Education/ESCPrevention-of-CVD-Programme/Treatment-goals/Cardio-Protective-drugs> [citado 2025 Mar 19].
9. Rouleau J. Decreasing the Risk of Heart Failure in a Changing Post-Myocardial Infarction Environment. *N Engl J Med.* 2024;390(16):1524-1526.
10. Kübler W, Haass M. Cardioprotection: definition, classification, and fundamental principles. *Heart.* 1996;75(4):330-3.
11. Tong C, Zhou B. Cardioprotective strategies in myocardial ischemia-reperfusion injury: Implications for improving clinical translation. *J Mol Cell Cardiol Plus.* 2024;11:100278.
12. Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(12):773-789.
13. Hausenloy DJ, Kharbanda RK, Möller UK, Ramlall M, Aarøe J, Butler R, Bulluck H, Clayton T, Dana A, Dodd M, Engstrom T, Evans R, Lassen JF, Christensen EF, Garcia-Ruiz JM, Gorog DA, Hjort J, Houghton RF, Ibanez B, Knight R, Lippert FK, Lønborg JT, Maeng M, Milasinovic D, More R, Nicholas JM, Jensen LO, Perkins A, Radovanovic N, Rakhit RD, Ravkilde J, Ryding AD, Schmidt MR, Riddervold IS, Sørensen HT, Stankovic G, Varma M, Webb I, Terkelsen CJ, Greenwood JP, Yellon DM & Bøtker HE; CONDI-2/ERIC-PPCI Investigators. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (CONDI-2/ERIC-PPCI): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10207):1415-1424.
14. Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, Ariti C, Jenkins DP, Kolvekar S, Knight R, Kunst G, Laing C, Nicholas J, Pepper J, Robertson S, Xenou M, Clayton T, Yellon DM; ERICCA Trial Investigators. Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2015;373(15):1408-17.
15. Joshi SS, Singh T, Newby DE, Singh J. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure. *Heart.* 2021 Jun 11;107(13):1032-1038. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318060. Erratum in: *Heart.* 2021 Nov;107(22):e15. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318060corr1. PMID: 33637556; PMCID: PMC8223636.
16. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(4):422-434. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(12):1505.
17. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008.
18. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiere E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-1424.
19. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiere-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-1461.
20. Butler J, Jones WS, Udell JA, Anker SD, Petrie MC, Harrington J, Mattheus M, Zwiener I, Amir O, Bahit MC, Bauersachs J, Bayes-Genis A, Chen Y, Chopra VK, Figtree G, Ge J, Goodman SG, Gotcheva N, Goto S, Gasior T, Jamal W, Januzzi JL, Jeong MH, Lopatin Y, Lopes RD, Merkely B, Parikh PB, Parkhomenko A, Ponikowski P, Rossello X, Schou M, Simic D, Steg PG, Szachniewicz J, van der Meer P, Vinereanu D, Zieroth S, Brueckmann M, Sumin M, Bhatt DL, Hernandez AF. Empagliflozin after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2024;390(16):1455-1466.
21. von Lewinski D, Kolesnik E, Tripolt NJ, Pferschy PN, Benedikt M, Wallner M, Alber H, Berger R, Lichtenauer M, Saely CH, Moertl D, Auersperg P, Reiter C, Rieder T, Siller-Matula JM, Gager GM, Hasun M, Weidinger F, Pieber TR, Zechner PM, Herrmann M, Zirlik A, Holman RR, Oulhaj A, Sourij H. Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial. *Eur Heart J.*

- 2022;43(41):4421-4432.
22. Lim VG, Bell RM, Arjun S, Kolatsi-Joannou M, Long DA, Yellon DM. SGLT2 Inhibitor, Canagliflozin, Attenuates Myocardial Infarction in the Diabetic and Nondiabetic Heart. *JACC Basic Transl Sci.* 2019;4(1):15-26.
23. Nikolaou PE, Konijnenberg LSF, Kostopoulos IV, Miliotis M, Mylonas N, Georgoulis A, Pavlidis G, Kuster CTA, van Reijmersdal VPA, Luiken TTJ, Agapaki A, Roverts R, Orogas N, Grigoriadis D, Pallot G, Boucher P, Kostomitsopoulos N, Pieper MP, Germain S, Loukas Y, Dotsikas Y, Ikonomidis I, Hatzigeorgiou AG, Tsitsilonis O, Zuurbier CJ, Nijveldt R, van Royen N, Andreadou I. Empagliflozin in Acute Myocardial Infarction Reduces No-Reflow and Preserves Cardiac Function by Preventing Endothelial Damage. *JACC Basic Transl Sci.* 2024 Aug 30;10(1):43-61.
24. Heusch G, Kleinbongard P. The Enigmata of Cardioprotection With SGLT2 Inhibition. *JACC Basic Transl Sci.* 2025;10(1):62-64.
25. Reed J, Kanamarlapudi V, Bain S. Mechanism of cardiovascular disease benefit of glucagon-like peptide 1 agonists. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2018;7(1):18-23.
26. Wang JY, Wang QW, Yang XY, Yang W, Li DR, Jin JY, Zhang HC, Zhang XF. GLP-1 receptor agonists for the treatment of obesity: Role as a promising approach. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1085799.
27. Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* 2016;24(1):15-30.
28. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, Hardt-Lindberg S, Hovingh GK, Kahn SE, Kushner RF, Lingvay I, Oral TK, Michelsen MM, Plutzky J, Tornøe CW, Ryan DH; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389(24):2221-2232.
29. Deanfield J, Verma S, Scirica BM, Kahn SE, Emerson SS, Ryan D, Lingvay I, Colhoun HM, Plutzky J, Kosiborod MN, Hovingh GK, Hardt-Lindberg S, Frenkel O, Weeke PE, Rasmussen S, Goudev A, Lang CC, Urina-Triana M, Pietilä M, Lincoff AM; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. *Lancet.* 2024;404(10454):773-786.
30. Zhu Q, Luo Y, Wen Y, Wang D, Li J, Fan Z. Semaglutide inhibits ischemia/reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis through activating PKG/PKCε/ERK1/2 pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2023;647:1-8.
31. Liu Y, Li Z, Xu X, Zou Y, Zhang M, Chen Y, Zhu W, Han B. Semaglutide attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting ferroptosis of cardiomyocytes via activation of PKC-S100A9 axis. *Front Pharmacol.* 2025;16:1529652.
32. Li L, Jin L, Tian Y, Wang J. Semaglutide enhances PINK1/Parkin dependent mitophagy in hypoxia/reoxygenation induced cardiomyocyte injury. *Mol Med Rep.* 2025;31(5):111.
33. Stone C, Harris DD, Broadwin M, Kanuparth M, Nho JW, Yalamanchili K, Hamze J, Abid MR, Sellke FW. Semaglutide Improves Myocardial Perfusion and Performance in a Large Animal Model of Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2025;45(2):285-297.
34. Sequeira V, Theisen J, Ermer KJ, Oertel M, Xu A, Weissman D, Ecker K, Dudek J, Fassnacht M, Nickel A, Kohlhaas M, Maack C, Dischinger U. Semaglutide normalizes increased cardiomyocyte calcium transients in a rat model of high fat diet-induced obesity. *ESC Heart Fail.* 2025;12(2):1386-1397.
35. Krammer T, Baier MJ, Hegner P, Zschiedrich T, Lukas D, Wolf M, Le Phu C, Lutz V, Evert K, Kozakov K, Li J, Holzamer A, Maier LS, Provaznik Z, Bers DM, Wagner S, Mustroph J. Cardioprotective effects of semaglutide on isolated human ventricular myocardium. *Eur J Heart Fail.* 2025;27(7):1315-1325.
36. Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: II. Representative vascular beds. *Circ Res.* 2007;100(2):174-90.
37. Pinto AR, Ilinykh A, Ivey MJ, Kuwabara JT, D'Antoni ML, Debuque R, Chandran A, Wang L, Arora K, Rosenthal NA, Tallquist MD. Revisiting Cardiac Cellular Composition. *Circ Res.* 2016 Feb 5;118(3):400-9.
38. Hsieh PC, Davis ME, Lisowski LK, Lee RT. Endothelial-cardiomyocyte interactions in cardiac development and repair. *Annu Rev Physiol.* 2006;68:51-66.
39. Strijdom H, Lochner A. Cardiac endothelium: More than just a barrier. *SA Heart J.* 2017;6(3):174-185.
40. Haybar H, Shahrabi S, Rezaeeyan H, Shirzad R, Saki N. Endothelial Cells: From Dysfunction Mechanism to Pharmacological Effect in Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Toxicol.* 2019;19(1):13-22.
41. Menghini R, Casagrande V, Rizza S, Federici M. GLP-1RAs and cardiovascular disease: is the endothelium a relevant platform? *Acta Diabetol.* 2023;60(11):1441-1448.
42. McLean BA, Wong CK, Kabir MG, Drucker DJ. Glucagon-like Peptide-1 receptor Tie2+ cells are essential for the cardioprotective actions of liraglutide in mice with experimental myocardial infarction. *Mol Metab.* 2022;66:101641.
43. Helmstädter J, Frenis K, Filippou K, Grill A, Dib M, Kalinovic S, Pawelke F, Kus K, Kröller-Schön S, Oelze M, Chlopicki S, Schuppan D, Wenzel P, Ruf W, Drucker DJ, Münzel T, Daiber A, Steven S. Endothelial GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) Receptor Mediates Cardiovascular Protection by Liraglutide In Mice With Experimental Arterial Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(1):145-158.