

钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂对心肌梗死影响的研究进展

卜宪环¹, 董彬^{1,2*}

1. 长治医学院, 山西 长治 046000

2. 长治医学院附属和平医院 心血管内科, 山西 长治 046000

摘要: 钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂是近年来应用于临床的新型口服抗糖尿病药物, 主要通过抑制分布在肾脏肾小管处的 SGLT2 来阻止多余葡萄糖的重吸收, 促进尿糖排泄, 从而降低循环血糖水平, 同时发挥利钠、利尿作用, 对充血性心力衰竭也是一种新的治疗选择。随着越来越多的人群受用, 研究发现 SGLT2 抑制剂还具有降低心血管结局等多种心血管保护作用, 不仅可使心衰患者受益, 对心肌梗死也呈现出多效性, 尽管相关机制目前只是推测。主要对 SGLT2 抑制剂治疗心肌梗死的相关研究进行综述。

关键词: SGLT2 抑制剂; 心肌梗死; 糖尿病

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2020)06 - 1284 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.06.047

Research progress on effect of sodium - glucose co-transporter 2 inhibitors on myocardial infarction

BU Xian-huan¹, DONG Bin^{1,2}

1. Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China

2. Department of Cardiovascular Medicine, Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China

Abstract: The sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor is a new type of oral antidiabetic drug, which has been used in clinic in recent years. It mainly prevents the reabsorption of excess glucose by inhibiting SGLT2 distributed in renal tubules, promotes the excretion of urine glucose, so as to reduce the level of circulating blood glucose, and plays the role of natriuretic and diuretic. It is also a new treatment option for congestive heart failure. With more and more people using SGLT2 inhibitors, it has been found that SGLT2 inhibitors can also reduce cardiovascular outcomes and other cardiovascular protective effects, which can not only benefit the patients with heart failure, but also have multiple effects on myocardial infarction. Although the relevant mechanism is only speculated at present, the potential of SGLT2 inhibitors in the treatment of myocardial infarction is ready to come out. The research progress on effect of sodium - glucose co-transporter 2 inhibitors on myocardial infarction is reviewed in this paper.

Key words: SGLT2 inhibitor; myocardial infarction; diabetes

在过去的几十年里, 随着药物与技术的进步, 急性心肌梗死后的存活率有所提高, 但长期的心血管并发症仍是一个巨大的挑战, 心力衰竭是急性心肌梗死后常见的并发症之一, 当合并糖尿病时会让这种并发症风险明显增加。研究表明与非糖尿病患者相比, 糖尿病患者首次急性心肌梗死事件后发生心力衰竭的风险增高 10%^[1]。2 型糖尿病是一种全球性的流行病, 预计 2040 年受影响的人数将达到

6.4 亿^[2], 2 型糖尿病与突发心血管缺血性事件和因心力衰竭住院密切相关^[3], 因此, 降糖药物的心血管安全性受到持续关注。钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂是近年来应用于临床的新型口服抗糖尿病药物, 其主要代表药物为恩格列净、坎格列净和达格列净, 它们主要通过抑制肾小管处的 SGLT2 结合阻止肾脏对葡萄糖的重吸收, 增加尿中葡萄糖的排泄, 从而降低血糖水平。且有研究表明

收稿日期: 2020-03-19

作者简介: 卜宪环, 女, 研究方向为心血管。E-mail: 643573028@qq.com

*通信作者 董彬 E-mail: dong1519@yeah.net

SGLT2 抑制剂引起的糖尿会随着血糖浓度和滤过的葡萄糖负荷的降低而减少,在很大程度上降低了低血糖的风险^[4]。不仅如此,多项心血管结局试验及真实世界研究中均发现了这类药物对心血管的独特益处,尤其可以明显的降低心力衰竭风险^[5-8]。这些发现成功引起了心衰专家的注意,他们在基线有心衰的患者中开展了一系列研究,结果证明 SGLT2 抑制剂不仅可以改善急性失代偿性心衰患者的心衰恶化、心衰再住院和 60 d 死亡的复合终点^[9],而且可以减少射血分数降低的慢性心衰患者的心衰恶化及心血管死亡,而后者与基线是否合并糖尿病无关^[10]。鉴于 SGLT2 抑制剂对新发心衰的益处,急性心肌梗死期间即开始 SGLT2 抑制剂的治疗是否可预防心肌梗死后心衰的发生?心肌梗死患者是否可从 SGLT2 抑制剂的治疗中直接获益?本文主要对 SGLT2 抑制剂对心肌梗死影响的研究进展进行综述。

1 对陈旧性心肌梗死的影响

众所周知,在既往心肌梗死患者中,2 型糖尿病患者为高危人群^[11]。研究表明既往有心肌梗死病史的患者在长期内出现心衰的风险更高,随后的存活率更低^[12],考虑到 2 型糖尿病和既往有心肌梗死患者的基线风险增加,预计这一类人群可以从 SGLT2 抑制剂的治疗中获得更大的潜在益处,因此 Furtado 等^[13]对既往有心肌梗死的 2 型糖尿病患者进行了相关研究,该研究是 DECLARE-TIMI58 试验中预设的一个亚组,针对 3 584 名既往有心肌梗死病史和 13 576 名无心肌梗死病史患者(其中 3 390 名患者合并了动脉粥样硬化性心血管疾病,10 186 名患者合并多种风险因素),结果显示在既往心肌梗死患者中,达格列净可使重大不良心血管事件的相对风险降低 16%,绝对风险降低 2.6% (15.2% vs 17.8%; HR: 0.84; 95% CI: 0.72~0.99; $P<0.05$),而对于无心肌梗死的患者则无影响 (7.1% vs 7.1%; HR: 1.00; 95% CI: 0.88~1.13)。在既往有心肌梗死和无心肌梗死患者中,达格列净对于心血管死亡/因心力衰竭住院的相对风险降低更相似,但绝对风险降低更大: 1.9% (8.6% vs 10.5%; HR: 0.81; 95% CI: 0.65~1.00; $P<0.05$) 和 0.6% (3.9% vs 4.5%; HR: 0.85; 95% CI: 0.72~1.00)^[6]。并且该研究发现达格列净还可以降低复发性心肌梗死风险,其降低幅度与其他针对心肌梗死后的二级预防治疗,如降脂^[14]和抗血小板^[15]的降低幅度相当,尤其 2 型心肌梗死(除冠状动脉病变外其他引起心肌氧供需失衡导致

的心肌坏死,如冠状动脉痉挛、贫血等)的发病率显著下降,这是一个惊喜的发现,毕竟目前很少有治疗方法能减少 2 型心肌梗死,而实现这种减少是一种未被满足的临床需要。

2 对急性心肌梗死的影响

2.1 减少心肌梗死面积

为了验证 SGLT2 抑制剂对心血管益处的多效性是否对非糖尿病者同样适用, Lim 等^[16]进行的动物研究将非糖尿病鼠纳入研究对象,经结扎冠脉造成心肌梗死后给予 4 周的坎格列净和安慰剂治疗,结果与安慰剂相比,坎格列净治疗糖尿病大鼠的梗死面积明显减小,从梗死面积的 37.3%减少到 20.2% ($P<0.05$),重要的是,坎格列净也显著减轻了非糖尿病大鼠的心肌损伤,使梗死面积从 55.7%减少到 27.3% ($P<0.05$)。最后在对离体心脏直接给予坎格列净治疗后发现,短期、体外的坎格列净治疗并没有显著改变梗死面积,因此他们提出 SGLT2 抑制剂的保护作用不太可能直接作用在心肌本身,一个中间信号机制可能解释长期口服坎格列净的有益作用。

Baker 等^[17]的研究选择了代谢正常的猪作为研究对象,分别观察基线、局部急性心肌缺血后以及缺血再灌注时的血流动力学及心功能测量,结果发现在基线条件下坎格列净并没有影响左心室舒张末期容积、收缩末期容积、每搏输出量或心输出量。30 min 左回旋支 (LCX) 闭塞后对照组 ($n=3$) 和坎格列净组 ($n=4$) 均未发现心肌梗死的证据。60 min 左前降支 (LAD) 闭塞后,成功地诱导心肌梗死。与 30 min LCX 封堵的数据相比,60 min LAD 封堵方案的心脏染色显示,与对照组 ($n=6$) 相比,坎格列净治疗 ($n=6$) 明显减少了 60% 的梗死面积,同时左室舒张末期体积和每搏输出量显著增加 (与对照组比较, $P<0.05$),表明坎格列净在急性局部心肌缺血期间很有可能通过对心肌容量调节的急性影响来维持心肌收缩功能和效率。该研究第一次直接评价了 SGLT2 抑制剂对局部缺血心肌底物的影响,进一步验证了“节约燃料”的心脏保护假说(心肌细胞增加对酮体的利用,节约心肌耗氧量),结果观察到坎格列净仅适度增加了游离脂肪酸的浓度,并未影响动脉内的乳酸或酮体水平,这似乎否定了“节约燃料”假说可以解释 SGLT2 抑制剂对心脏的保护作用。

Ioanna 等^[18]的研究评价了恩格列净对饮食诱导的 2 型糖尿病鼠心肌梗死后梗死面积和心功能的影

响及其潜在的信号通路, 结果发现与对照组相比, 恩格列净治疗组心肌梗死面积缩小[(33.2%±0.01%) vs (17.6%±0.02%)], 左室短缩分数改善[(43.97%±0.92%) vs (40.75%±0.61%)], 转录激活因子 3 (STAT3) 水平升高且与丙二醛、心肌一氧化氮合酶和白细胞介素-6 表达降低平行, 初步探索恩格列净对心肌梗死的作用可能与 STAT3 介导的抗炎、抗氧化有关。

2.2 改善心肌梗死后心功能

Yurista 等^[19]采用非糖尿病雄性大鼠行永久性冠状动脉结扎术诱导心肌梗死, 恩格列净术前(早期)和术后 2 周(晚期)两种情况给予, 结果发现恩格列净治疗明显增加了尿量, 而肌酐清除率和血清电解质未见影响。与对照组相比, 早期、晚期恩格列净治疗组左室射血分数(LVEF)明显升高(LVEF 分别为 43%、54%、52%, $P<0.05$), 左室体积增加降低, 心肌细胞横截面积减少, 心肌胶原蛋白及高级氧化蛋白产物表达减少, 证明了 SGLT2 抑制剂可以有效的提高心肌梗死后 LVEF, 并可能通过抑制心肌梗死后心室重塑、减轻心肌细胞病理肥大、减少氧化应激、抑制心肌纤维化等机制阻止心肌梗死后心功能恶化, 从而改善心功能。

2.3 降低心肌梗死后死亡率

Oshima 等^[20]的研究探索了恩格列净对心肌梗死后糖尿病大鼠死亡率的影响。在心肌梗死面积相当的前提下, 恩格列净显著提高了糖尿病大鼠的生存率(由原来的 40%升高为 70%)。该研究还发现恩格列净增加了酮体水平, 阻止了心肌梗死后非梗死心肌 ATP 水平的降低, 并显著增加了糖尿病大鼠心肌中 Sirt3 和超氧化物歧化酶的水平, 提示恩格列净有可能是通过改善心脏代谢及氧化应激来降低心肌梗死后的死亡率。

2.4 对心肌梗死后心肌细胞线粒体及心衰标志物的影响

心肌细胞的结构和功能变化阐明了心衰的病理生理学, 并与心脏生物标志物的循环浓度变化有关^[21]。既往研究肯定了线粒体结构和功能障碍在心肌梗死后心衰的发生发展中的重要作用^[22]。Mizuno 等^[23]的研究检测了糖尿病大鼠心肌梗死后非梗死区心肌细胞超微结构的变化, 结果证明恩格列净可以使心肌梗死后线粒体数量和大小正常化, 似乎通过抑制 Fis1 和 phospho Ser616 Drp1 调节线粒体分裂和修复受损的自噬来介导。之后 Shao 等^[24]通过

对糖尿病大鼠的研究, 证明了恩格列净可以改善线粒体功能及线粒体生物发生, 减少心房结构重构和电重构, 从而阻止糖尿病诱导的心房颤动的发生, 这些发现补充了之前的研究, 尽管研究对象基线没有心肌梗死。SGLT2 抑制剂是否可以通过改善线粒体功能来减轻心肌梗死后心脏重构值得进一步研究。

在众多的心衰生物标志物中, 钠尿肽, 特别是 B 型钠尿肽(BNP)和 N-端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)被认为具有较高的诊断和预后价值, 它们是由于心室功能障碍引起的过度压力积聚, 并在病理和生理刺激下由心肌细胞分泌^[25]。研究表明 NT-proBNP 通常能可靠地识别出病情较重或充血较重的患者, 即使他们并没有心衰^[26]。Tripolt 等^[27]通过监测急性心肌梗死患者 6 个月内 NT-proBNP 的变化来观察恩格列净治疗是否对心肌梗死后心衰的发展有影响, 这项多中心试验(EMMY 试验)是针对重度的急性心肌梗死患者(肌酸激酶大于 800 U/L 和高敏感性肌钙蛋白 t 或肌钙蛋白 i 水平高于正常上限 10 倍), 而无论是否合并糖尿病。该试验目前仍在进行, 结果将为 SGLT2 抑制剂预防性治疗心肌梗死后心衰提供有力依据。

2.5 对心肌梗死后心脏交感神经活性的影响

临床和动物研究均表明 SGLT2 抑制剂在不改变心率的情况下可降低血压, 这提示 SGLT2 抑制剂可能有抑制交感神经活性的潜力^[28-29]。当前 SGLT2 抑制剂对心肌梗死后心脏交感神经活性的影响尚未阐明, Kubota 等^[30]已经展开了一项前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照试验, 该试验选择 98 名 2 型糖尿病合并急性心肌梗死的日本患者为研究对象, 主要终点是观察基线到 24 周的心率变异性(HRV)变化, 已知 HRV 能提供有关交感迷走神经平衡的重要信息。该试验结果的公布将为 SGLT2 抑制剂对 2 型糖尿病患者心血管结局的有益影响提供依据。

3 结语

事实上, 人们对于 SGLT2 抑制剂可以降低心衰风险是比较肯定的, 但这类药物是否可以降低心血管事件(主要包括心肌梗死和卒中)风险目前却没有定论。Udell 等^[31]的研究表明坎格列净在降低心衰风险的同时也可以降低心血管事件风险; EMPA-REG 试验中得出的结论是与安慰剂相比, 恩格列净使心衰住院风险降低, 而心肌梗死和中风的发生率无显著差异^[5]; 一项关于达格列净的研究结果也提示高危型 2 型糖尿病患者使用达格列净可减

少心衰住院,但不能减少死亡、心肌梗死或中风^[32];最近一项 Meta 分析显示 SGLT2 抑制剂仅减少因心衰住院,对动脉粥样硬化性心血管事件无影响^[33]。就目前的研究来看,不管 SGLT2 抑制剂对降低心肌梗死的风险作用如何,对于已经确诊的心肌梗死是可以从 SGLT2 抑制剂的治疗中获益的,这似乎正符合最近提出的一个观点^[34]: SGLT2 抑制剂可能主要影响的是“心”(心肌功能)而不是“血管”(冠状动脉)。

综上所述, SGLT2 抑制剂对心肌梗死的影响呈现出多效性,但具体机制仍不明确,目前的研究涉及炎症、氧化应激、心脏能量代谢、神经内分泌系统等多个方面,而这些方面也正是心肌梗死后心力衰竭发生发展的重要组成部分,因此有理由推测急性心肌梗死患者住院期间即早期开始 SGLT2 抑制剂的治疗有望成为阻止心衰进展的一个重要靶点。就目前的研究来看,有几点需要深思:(1) SGLT2 抑制剂对陈旧性心肌梗死及急性心肌梗死均有效。(2) SGLT2 抑制剂对糖尿病患者的心血管益处同样适用于非糖尿病患者。(3) 临床试验研究结果是否适用于现实世界。未来仍需要进行大型前瞻性真实世界研究,以评估利用 SGLT2 抑制剂、最佳药物组合方案和治疗时机来降低心衰事件的潜力。2018 年美国心脏病学会专家共识和 2019 年欧洲心脏病学会指南决策路径都将 SGLT2 抑制剂作为糖尿病患者预防心力衰竭事件的护理路径的一部分,但并不专门针对心肌梗死设置。心肌梗死患者将是 SGLT2 抑制剂预防治疗心力衰竭中获益的重要群体,期待进一步研究去证实。

参考文献

- [1] Viveca R, Thomas N, Nawsad S, et al. Heart failure is a common complication after acute myocardial infarction in patients with diabetes: a nationwide study in the SWEDEHEART registry [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020; doi: 10.1177/2047487319901063.
- [2] Ranjit U, Rajendra P, Shashank R J, et al. Type 2 diabetes: demystifying the global epidemic [J]. *Diabetes*, 2017, 66(6): 1432-1442.
- [3] Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(15): 1407-1418.
- [4] Cannon C P, McGuire D K, Pratley R, et al. Design and baseline characteristics of the evaluation of ertugliflozin efficacy and safety cardiovascular outcomes trial (VERTIS-CV) [J]. *Am Heart J*, 2018, 206: 11-23.
- [5] Zinman B, Wanner C, Lachin J M, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128.
- [6] Wiviott S D, Raz I, Bonaca M P, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4): 347-357.
- [7] Kosiborod M, Birkeland K I, Cavender M A, et al. Rates of myocardial infarction and stroke in patients initiating treatment with SGLT2-inhibitors versus other glucose-lowering agents in real-world clinical practice: results from the CVD-REAL study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(8): 1983-1987.
- [8] Kim Y G, Han S J, Kim D J, et al. Association between sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and a reduced risk of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus: a real-world nationwide population-based cohort study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 91.
- [9] Damman K, Beusekamp J C, Boersma E M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(4): 713-722.
- [10] McMurray J J V, DeMets D L, Inzucchi S E, et al. A Trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(5): 665-675.
- [11] Bhatt D L, Eagle K A, Ohman E M, et al. REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis [J]. *JAMA*, 2010, 304(12): 1350-1357.
- [12] Torabi A, Cleland J G, Khan N K, et al. The timing of development and subsequent clinical course of heart failure after a myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(7): 859-870.
- [13] Furtado R H M, Bonaca M P, Raz I, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and previous myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2019, 139(22): 2516-2527.
- [14] Sabatine M S, De Ferrari G M, Giugliano R P, et al. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2018, 138(8): 756-766.
- [15] Bonaca M P, Bhatt D L, Cohen M, et al. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use

- of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(19): 1791-1800.
- [16] Lim V G, Bell R M, Arjun S, *et al.* SGLT2 inhibitor, canagliflozin, attenuates myocardial infarction in the diabetic and nondiabetic heart [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(1): 15-26.
- [17] Baker H E, Kiel A M, Luebbe S T, *et al.* Inhibition of sodium-glucose cotransporter-2 preserves cardiac function during regional myocardial ischemia independent of alterations in myocardial substrate utilization [J]. *Basic Res Cardiol*, 2019, 114(3): 25.
- [18] Ioanna A, Panagiotis E, Evangelos B, *et al.* Empagliflozin limits myocardial infarction *in vivo* and cell death *in vitro*: role of STAT3, mitochondria, and redox aspects [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 1077.
- [19] Yurista S R, Silljé H H W, Oberdorf-Maass S U, *et al.* Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(7): 862-873.
- [20] Oshima H, Miki T, Kuno A, *et al.* Empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, reduced the mortality rate after acute myocardial infarction with modification of cardiac metabolomes and antioxidants in diabetic rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 368(3): 524-534.
- [21] Gaggin H K, Januzzi Jr J L. Biomarkers and diagnostics in heart failure [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(12): 2442-2450.
- [22] Geng Y, Hu Y, Wang H, *et al.* Deficiency of interfibrillar mitochondria in post-acute myocardial infarction heart failure [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2017, 30(3 Special): 1089-1094.
- [23] Mizuno M, Kuno A, Yano T, *et al.* Empagliflozin normalizes the size and number of mitochondria and prevents reduction in mitochondrial size after myocardial infarction in diabetic hearts [J]. *Physiol Rep*, 2018, 6(12): e13741.
- [24] Shao Q, Meng L, Lee S, *et al.* Empagliflozin, a sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, alleviates atrial remodeling and improves mitochondrial function in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 165.
- [25] Egom E E. BNP and heart failure: preclinical and clinical trial data [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2015, 8(3): 149-157.
- [26] Vodovar N, Logear D. Similar BNP and mortality association in patients with and without heart failure: any increase matters [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(19): 2089-2091.
- [27] Tripolt N J, Kolesnik E, Pferschy P N, *et al.* Impact of empagliflozin on cardiac function and biomarkers of heart failure in patients with acute myocardial infarction: the EMMY trial [J]. *Am Heart J*, 2020, 221: 39-47.
- [28] Tikkanen I, Narko K, Zeller C, *et al.* Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3): 420-428.
- [29] Rahman A, Fujisawa Y, Nakano D, *et al.* Effect of a selective SGLT2 inhibitor, luseogliflozin, on circadian rhythm of sympathetic nervous function and locomotor activities in metabolic syndrome rats [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44(4): 522-525.
- [30] Kubota Y, Yamamoto T, Tara S, *et al.* Effect of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: rationale [J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(5): 2107-2116.
- [31] Udell J A, Yuan Z, Ryan P, *et al.* Cardiovascular outcomes and mortality after initiation of canagliflozin: analyses from the EASEL study [J]. *Endocrinol Diab Metab*, 2020, 3(1): e00096.
- [32] Ebell M H. Dapagliflozin in high-risk type 2 diabetes reduces hospitalization for heart failure but does not reduce death, myocardial infarction, or stroke [J]. *Am Fam Physician*, 2019, 100(3): 184-185.
- [33] Sinha B, Ghosal S. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2i) reduce hospitalization for heart failure only and have No effect on atherosclerotic cardiovascular events: a meta-analysis [J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(3): 891-899.
- [34] Hupfeld C, Mudaliar S. Navigating the "MACE" in cardiovascular outcomes trials and decoding the relevance of atherosclerotic cardiovascular disease benefits versus heart failure benefits [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(8): 1780-1789.