

# SGLT2i与GLP-1RAs的联合应用在老年T2DM患者中心血管获益价值分析

代琳艳, 李兴升\*

重庆医科大学附属第二医院老年医学科, 重庆

收稿日期: 2023年1月21日; 录用日期: 2023年2月16日; 发布日期: 2023年2月23日

## 摘要

老年2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)患者通常有较高的主要心血管不良事件(Major Adverse Cardiovascular Event, MACE)及低血糖风险, 越来越多的证据支持钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)和胰高血糖素样肽-1受体激动剂(glucagon-like peptide 1 receptor agonists, GLP-1RAs)可在有效控制血糖的前提下减少MACE及心力衰竭住院(hospitalization for heart failure, HHF), 且其联合应用的心血管获益价值也逐渐被肯定。

## 关键词

SGLT2i, GLP-1RAs, 老年T2DM, MACE, HHF, 心血管获益, 作用机制, 研究进展

## Analysis of the Value of SGLT2i Combined with GLP-1RAs in Cardiovascular Benefit of Elderly T2DM Patients

Linyan Dai, Xingsheng Li\*

Department of Gerontology, The Second Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 21<sup>st</sup>, 2023; accepted: Feb. 16<sup>th</sup>, 2023; published: Feb. 23<sup>rd</sup>, 2023

## Abstract

Elderly patients with type 2 diabetes usually have a higher risk of adverse cardiovascular events and hypoglycemia. More and more evidence supports the role of SGLT2i and GLP-1RAs in reducing

\*通讯作者。

文章引用: 代琳艳, 李兴升. SGLT2i 与 GLP-1RAs 的联合应用在老年 T2DM 患者中心血管获益价值分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 2736-2743. DOI: 10.12677/acm.2023.132386

major adverse cardiac events and hospitalization for heart failure, and the value of their combination is gradually recognized.

## Keywords

SGLT2i, GLP-1RAs, T2DM in Elderly, MACE, HHF, Cardiovascular Benefit, Mechanism of Action, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

目前针对 T2DM 患者倾向于优先选择具有心血管获益的药物治疗方案, 现有研究证实 SGLT2i 和 GLP-1RAs 两种新型降糖药物具有心脏保护作用: SGLT2i 侧重于改善血流动力学和心肌能量代谢, GLP-1RAs 则更关注对机体代谢、炎症反应以及心、肾、血管等脏器的直接改善。单药应用相关 RCT 研究显示 SGLT2i 在改善患者 HF 预后方面的优势, 而 GLP-1RAs 则表现出了在改善 MACE 方面的优势, 尽管目前缺乏两药联合应用的 CVOTs, 但从两药心血管获益机制分析, SGLT2i 和 GLP-1RAs 的联合应用可能存在优于单药治疗的潜在心血管获益价值[1]。同时考虑两药联合应用的低血糖风险性较小, 老年 T2DM 人群也可得到相应获益。

## 2. 老年 2 型糖尿病特点

2020 年我国老年人口( $\geq 60$  岁)占总人口的 18.7%, 其中约 30% 的老年人罹患糖尿病且 T2DM 占 95% 以上[2]。相较于胰岛素分泌不足, 老年 T2DM 患者通常表现为胰岛素抵抗, 且常合并多器官及多系统疾病, 由于 T2DM、HF 等疾病的发病机制中具有相互关联的途径, 共享多个代谢和信号通路, 导致这些共病相互影响和促进, 产生恶性循环。例如, T2DM、脂质代谢紊乱、高血压、易栓状态可促进动脉粥样硬化的发生发展, 进一步提高心肌梗死(myocardial infarction, MI)的发生风险及促进 HF 的进展。T2DM 患者罹患心血管疾病的风险是正常人群的 2 倍, 动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)和 HF 是导致 T2DM 患者死亡的主要原因[3]。另外, 糖尿病心肌病被证实是独立于冠心病和高血压的一类疾病, T2DM 患者的持续高血糖状态, 将导致糖基化终产物浓度升高、氧化应激、炎症以及细胞凋亡, 最终导致冠状动脉微血管病变, 糖尿病心肌病合并多发心肌梗死导致的 HF 通常治疗困难且预后不良, 心脏低输出量导致肾灌注降低, 由此激活 RAAS 进一步加重水钠潴留, 从而进入恶性循环[1] [4]。T2DM 合并慢性肾脏疾病, 也为多种心血管并发症的另一个驱动因素, 且糖尿病肾病是终末期肾病的首要原因。由于老年群体存在衰弱、记忆障碍、多重用药等老年综合征的情况, 因此他们对血糖变化敏感性相较于正常成人低, 发生低血糖的风险高, 同时自我管理能力和依从性相对较差, 治疗效果往往欠佳。尽管多因素治疗仍然是 T2DM 患者治疗的基石, 但目前学者更提倡优先选择可改善心血管和肾脏临床结局的治疗方法[5], 同时针对老年患者的上述特点, 更应该着重考虑选择低血糖风险小、依从性高的药物。

## 3. SGLT2i 研究进展

葡萄糖的重吸收依赖于肾近端小管上皮细胞的  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP 酶提供势能, 通过钠 - 葡萄糖共转运蛋白

1 和 2 (SGLT1/2) 转运入肾小管上皮细胞, 再经过肾小管基底侧的葡萄糖转运蛋白 2 释放入血。SGLT2 存在于肾近端小管的 S1 段, 负责约 90% 的葡萄糖的重吸收, 剩余的葡萄糖经由存在于肾近端小管的 S2/S3 段上的 SGLT1 重吸收[1]。T2DM 患者肾糖阈升高, 从尿液中重吸收的葡萄糖增多, SGLT2i 作用于肾近端小管的 SGLT2 受体, 抑制其重吸收葡萄糖及  $\text{Na}^+$ , 从而达到降糖、利钠目的。由于 SGLT2i 所致的糖尿取决于体循环血糖浓度以及肾脏功能, 因此其只有在肾小球滤过功能大致正常的情况下才能发挥降糖作用, 而在  $\text{eGFR} < 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$  的患者中其降糖效率会相应降低; 同时在不存在循环高血糖的患者中, 其也不能发挥降糖作用[1]。所以 SGLT2i 的低血糖发生风险较低。另外, SGLT2i 通过减轻机体糖毒性的作用, 使胰岛素敏感性提高 25%~30% [6],  $\beta$  细胞功能提高 2 倍[7], 恢复胰岛细胞昼夜分泌节律同时提高胰岛素敏感性[8]。

### 3.1. 利尿、降压

SGLT2 与肾小管上皮细胞的  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交换体有相似的化学结构, 而该结构是负责大部分  $\text{Na}^+$  的重吸收, 因此, SGLT2i 能够同时抑制  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交换体, 增加“钠尿”[1]。与其他利尿剂相比, SGLT2i 所致的“钠尿”是较温和的并会随着时间趋于一定的稳态, SGLT2i 抑制诱导的渗透性利尿会导致更高的无电解质水清除率, 最终从细胞间质液比从循环中清除的液体量更大, 对血容量、器官灌注的影响相对较小[9]。有研究显示, SGLT2i 能够在不加快心率的前提下通过降低 3-5mmHg 动脉压减轻循环后负荷, 同时表现出动脉硬化的改善作用[10] [11]。在 eGFR 降低的患者中, SGLT2i 仍具备一定的降压作用, 这表明 SGLT2i 可能存在抑制交感神经系统效应, 这也可以部分解释其很少导致反射性心率加快的原因[12]。

### 3.2. 体重控制

服用 SGLT2i 后, 大约每天通过尿糖排出的卡路里数为 200 kcal, 但从实际研究数据来看, 患者体重减轻程度比根据其热量缺陷预期计算的少很多, 这可能与为了抵消糖尿增加引起的负能量平衡的“代偿性食欲亢进”相关[13]。SGLT2i 导致的“饥饿样状态”通过激活 5'腺苷酸活化蛋白激酶、抑制雷帕霉素靶蛋白、不依赖胰岛素和胰高血糖素活性下提高肝脏和血清成纤维细胞生长因子-21 水平等机制促进了脂肪酸氧化及酮体生成、减少脂肪组织体积和抑制肝脏脂肪化。心外膜脂肪组织是一种生物活性极高的组织, 它参与了瘦素及 RAAS 的信号传导, 因此 SGLT2i 可能同时具有心脏保护作用[14]。

### 3.3. 心血管获益机制

除了上述通过增加“糖尿”、“钠尿”以减轻循环负荷以及调节脂肪相关因子水平等途径产生心脏保护作用外, SGLT2i 的心血管获益机制主要还包括以下四个方面: 1) 通过减轻细胞外基质重塑、抑制促纤维化标记物的表达、改善线粒体功能及减少氧化应激等机制改善左室重塑[15]; 2) 通过促进酮体生成, 提高心肌通过酮体途径合成 ATP 的能力改善 T2DM 及 HF 患者心肌能量供应[16]; 3) 通过在夜间禁食状态下提高循环胰高血糖素与胰岛素比率、促进葡萄糖到游离脂肪酸及氨基酸的燃料转换, 调控雷帕霉素复合-1, 激活自噬体和溶酶体, 降解功能降低及损坏的细胞器及组织, 提高夜间分解代谢, 达到心、肾等器官的保护作用[17]; 4) 降低心肌细胞的钙/钙调素依赖激酶 II 活性, 致肌浆网中  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高, 改善心肌缺血/再灌注损伤[18] [19]。另外有研究显示, SGLT2i 还可能通过降低血尿酸、改善促红细胞生成素水平、减少 NT Pro-BNP 生成、增加循环促血管祖细胞等途径实现心血管获益[20] [21] [22] [23]。

### 3.4. 心血管结局试验研究现况

目前已发表的关于 SGLT2i 的心血管结局试验主要有以下五大研究, 分别为 EMPA-REG OUTCOME ( $n = 7020$ ), CANVAS ( $n = 10142$ ), DECLARE-TIMI 58 ( $n = 17276$ ), DAPA-HF ( $n = 4744$ ), VERTIS-CV ( $n$

= 8246) [11] [24] [25] [26] [27]。其中除了 DAPA-HF 的研究对象为心衰患者外, 其余研究对象均为 T2DM 患者伴有高心血管事件风险或已存在 ASCVD, 主要观察结局为 MACE 和(或) HHF。EMPA-REG OUTCOME 研究结果显示[24], 与安慰剂相比, 恩格列净 MACE 相对风险比(hazard ratio, HR)为 0.86 ( $P = 0.04$ ), HHF 的 HR 0.65 ( $P < 0.001$ )。CANVAS 是结合了 CANVAS 及 CANVAS-R 两项子研究的关于卡格列净的 RCT 试验[25], 研究结论与 EMPA-REG OUTCOME 相似, 即卡格列净在改善患者 MACE 及 HHF 方面均优于安慰剂, 差异具有统计学意义。CREDESCENCE [28]是一项关于卡格列净在 T2DM 患者中的肾脏结局试验, 结果显示与安慰剂相比, 卡格列净具有更低肾衰竭及心血管事件发生率(HR 0.7,  $P = 0.00001$ )和更低的 HHF (HR 0.61,  $P < 0.001$ )。DECLARE-TIMI 58 研究结果显示[11], 在改善患者 MACE 方面, 与安慰剂相比达格列净并没有显示出明显优势, 但达格列净组有更低的心血管原因死亡或 HHF。在以射血分数降低的心衰患者为研究对象的 DAPA-HF 试验[26]中, 心衰恶化或心血管死亡的 HR 为 0.74 ( $P < 0.001$ ), 更进一步证实了达格列净在改善 T2DM 甚至非 T2DM 患者心衰预后方面的优势。VERTIS-CV 研究是一项关于艾格列净的心血管结局非劣效性试验[27], 结果显示, 试验组 MACE 不劣于安慰剂组(HR 0.97; 非劣效性  $P < 0.001$ ), 但并未达到关键次要优效性结局指标, 但其降低了 30%首次心衰住院风险。上述各项研究均显示出 SGLT2i 在改善高危心血管事件 T2DM 患者 MACE 及 HHF 的优势, 且在老年亚组中上述优势仍具有统计学意义。试验中出现的不良反应主要包括生殖道真菌感染, 泌尿道感染, 容量不足, 截肢以及正常血糖的酮症酸中毒。

## 4. GLP-1RAs 研究进展

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)是一种肠内分泌衍生肽, 以葡萄糖依赖的方式由肠 L 细胞释放, 作用于胰高血糖素样肽-1 受体(GLP-1R), 该受体为 G 蛋白捕获受体, 广泛分布于胰岛细胞、外周及中枢神经系统、心脏、肾脏及肺组织[29]。作为对 GLP-1 水平升高的反应, 胰岛细胞释放胰岛素, 从而调节葡萄糖浓度, 以及肠道运动、脂质代谢和体重。T2DM 患者 GLP-1 分泌量是正常或轻度下降的, 但由于胰腺细胞对该激素产生抵抗, 从而导致胰岛素分泌减少。GLP-1RAs 通过加强胰岛素分泌、阻止胰高血糖素分泌、减少肝糖原输出、提高 GLP-1 含量以提高肠促胰岛素分泌、抑制食欲、不直接提高组织胰岛素敏感性前提下改善肌肉和肝脏的胰岛素抵抗等方式发挥控制血糖作用[8]。

### 4.1. 心血管获益机制

GLP-1 可调节循环系统, 在控制血压、改善内皮细胞功能、减轻动脉粥样硬化、心肌缺血及炎症方面表现出了优势。GLP-1RAs 可提高 GLP-1 浓度, 但不同类型的 GLP-1RAs 也因其分子结构及作用时长的不同导致不同的心血管结局效应[1]。其潜在的心血管获益机制主要包括以下三个方面[1]: 1) 对于心血管传统危险因素(收缩压、体重、糖化血红蛋白、脂质代谢)的调节; 2) 抗动脉粥样硬化及抗炎效应; 3) 改善内皮细胞功能。内皮功能障碍是在心脏疾病尤其在合并 T2DM 时重要的病理生理过程, 并且和 T2DM 的胰岛素抵抗有很大的关联性。但不同的研究中, GLP-1RAs 对内皮细胞功能的改善情况表现出了非一致性。另外有荟萃分析表明[30], GLP-1RAs 小幅度(1~4 次/分钟)地提高了患者的静息心率。相较于短效制剂, 长效 GLP-1RAs 提升静息心率的作用更强, 约 6~10 次/分钟[31]。这可能与 GLP-1RAs 对窦房结的刺激和相对交感神经兴奋相关[32]。

### 4.2. 心血管结局试验研究现状

目前已发表的关于 GLP-1RAs 的心血管结局试验主要有以下七大研究, 分别为 ELIXA ( $n = 6068$ ), LEADER ( $n = 9340$ ), EXSCEL ( $n = 14752$ ), SUSTAIN-6 ( $n = 3297$ ), Harmony Outcomes ( $n = 9463$ ),

REWIND (n = 9901), PIONEER-6 (n = 9463) [33]-[39]。上述研究对象均为 T2DM 患者伴有高心血管事件风险或已存在 ASCVD, 主要观察复合终点结局为 MACE 及 HHF。ELIXA 和 LEADER 两项研究为短效 GLP-1RAs 制剂利西拉肽和利拉鲁肽的非劣效性试验, 其中利西拉肽[33]在改善 MACE 方面不劣于安慰剂组(非劣效性  $P < 0.001$ ), 但没有显示出优势(优效性  $P = 0.81$ ); 而利拉鲁肽[34]在降低 MACE 方面不仅不劣于安慰剂组且显示出明显优势(HR 0.87; 非劣效性  $P < 0.001$ ; 优效性  $P = 0.01$ ), 两药在改善 HHF 方面相较于安慰剂组均没有表现出明显差异。SUSTAIN-6 研究为长效 GLP-1RAs 制剂司美格鲁肽的非劣效性试验[36], 其主要复合结局 MACE 在司美格鲁肽组中明显低于安慰剂组(HR 0.74; 非劣效性  $P < 0.001$ ; 优效性  $P = 0.02$ ), 与利西拉肽和利拉鲁肽相似, 司美格鲁肽在改善 HHF 方面与安慰剂相比也没有显示出明显优势(HR 1.11;  $P = 0.57$ )。结果与 Harmony Outcomes 及 REWIND 研究中关于 GLP-1RAs 长效制剂阿必鲁肽[37]和度拉糖肽[38]的心血管结局试验一致: 相较于安慰剂, 阿必鲁肽 MACE 的 HR 为 0.78(非劣效性  $P < 0.0001$ ; 优效性  $P = 0.0006$ ); 度拉糖肽 MACE 的 HR 为 0.88 ( $P = 0.026$ ), 同样两药在改善患者 HHF 方面与安慰剂相比也无明显差异(阿必鲁肽 HR 0.85,  $P = 0.113$ ; 度拉糖肽 HR 0.93,  $P = 0.41$ )。EXSCEL 为另一种长效 GLP-1RAs 制剂艾塞那肽的心血管结局试验[35], 在改善 MACE 方面不劣于安慰剂组(非劣效性  $P < 0.001$ ), 但未表现出明显优势(优效性  $P = 0.06$ ), 改善 HHF 方面与上述其他研究相同。PIONEER-6 研究为口服司美格鲁肽心血管结局试验[39], 与安慰剂相比, 口服司美格鲁肽改善 MACE 方面不劣于安慰剂组, 但未表现出明显优势(HR 0.79; 非劣效性  $P < 0.001$ ; 优效性  $P = 0.17$ ), 同样, 该药在改善 HHF 方面与安慰剂相比无显著差异(HR 0.86)。上述研究结论显示, 短效和长效 GLP-1RAs 制剂在降低高心血管事件风险 T2DM 患者 MACE 方面具有优势, 但并未改善心衰相关预后。试验中出现的不良反应主要包括胃肠道反应(急性胆石症、恶心、呕吐、腹泻), 视网膜病变(玻璃体出血、失明、需要玻璃体内给药或光凝), C 细胞腺瘤及甲状腺髓样癌。

## 5. SGLT2i 联合 GLP-1RAs 应用研究现状

从两药的作用机制来看, 在改善机体代谢方面, SGLT2i 主要通过增加“尿糖”降低血糖, 由于“尿糖”取决于体循环血糖浓度以及肾脏功能, SGLT2i 只有在循环高血糖及肾小球滤过功能大致正常的情况下才能发挥降糖作用, 同时 SGLT2i 一定程度上促进了肝糖输出, 因此它的低血糖发生风险低。GLP-1RAs 主要通过改善肠促胰激素效应(增加胰岛素分泌、减少胰高血糖素分泌)降低血糖, 而该效应是血糖依赖的——当血糖恢复正常时期效应消失, 因此 GLP-1RAs 的低血糖风险也较低。SGLT2i 通过减轻糖毒性, 间接改善外周胰岛素抵抗; GLP-1RAs 通过直接作用改善外周胰岛素抵抗。SGLT2i 主要通过增加热量排泄以及机体的生酮效应减轻体重; GLP-1RA 主要通过中枢食欲抑制减少热量摄入来控制体重。在实现心血管获益方面, SGLT2i 主要通过改善血流动力学效应而 GLP-1RAs 主要通过抗炎及抗动脉粥样硬化作用。综上所述, SGLT2i 和 GLP-1RAs 通过不同作用机制实现了血糖控制和心血管获益。两药的联合应用, 理论上可能存在叠加获益效应。

关于两药联合应用的真实世界大型随机对照试验研究主要包括 DURATION-8 和 AWARD-10。DURATION-8 研究显示[40], 与单用艾塞那肽相比, 随访 28 周后艾塞那肽联合达格列净显著降低了糖化血红蛋白, 艾塞那肽联合达格列净在所有次要疗效指标上均显著优于单用两种药物, 同时在降低空腹血糖和餐后血糖、降低体重和降低收缩压方面均有显著优势。该研究在 52 周后的随访结果[41]与上述结论一致。其主要不良反应为胃肠道症状和注射部位相关的不良事件, 但均无严重低血糖的发生。AWARD-10 研究[42]是在已稳定使用 3 个月以上的 SGLT2i 的患者中加用度拉糖肽, 观察其在 24 周后与加用安慰剂相比的糖化血红蛋白变化程度。研究结果显示, 在降低糖化、空腹血糖、体重及收缩压方面联用组均具有明显优势且发生低血糖的风险低。以上两研究主要针对两药联合应用在糖代谢控制方面的探讨, 没有

心血管事件发生风险相关研究结果。美国 Dave 等人进行了一项关于两药联合应用对 MACE 以及 HHF 的复合心血管终点影响的观察性研究[43], 结果显示与磺脲类药物起始治疗相比, 在 GLP-1RAs 治疗中加入 SGLT2i 有较低的复合心血管事件终点(HR 0.76,  $P = 0.043$ )和较低的 HHF (HR 0.64,  $P < 0.001$ )。尽管在国外已经有诸多小型研究试验的结果证实 SGLT2i 联合 GLP-RAs 在 T2DM 患者中具有良好的糖代谢控制及心脏保护作用, 但是目前仍然缺乏大型心血管结局随机对照试验以及循证医学的证据支持该观点。有研究学者表示[5], 与其把有限的资源用于设计 SGLT2i 和 GLP-1 RAs 治疗试验, 不如将其应用于实际待解决的问题上, 即对于患有 ASCVD 或有心血管疾病高风险的 T2DM 患者, 可以任选其一(SGLT2i 或 GLP-1RAs)开始治疗, 因为两药的联合治疗在现有证据下极有可能进一步改善远期预后。

2019 年欧洲心脏病学会与欧洲糖尿病研究协会联合制定的 ESC 指南建议[44], 无论对有无二甲双胍药物使用基础的 T2DM 患者在合并 ASCVD 或存在极高心血管事件风险时首先推荐加用 SGLT2i 或 GLP-1RAs 任意一种, 若糖化血红蛋白控制不佳, 可考虑两药联用。2022 年美国糖尿病学会建议[45], 针对合并 ASCVD、肾脏疾病或心衰的 T2DM 患者推荐将有明确心血管获益的 SGLT2i 或 GLP-1 RAs 作为降糖治疗的一部分, 若单药控制不佳, 可对已用 GLP-1 RAs 者考虑加用 SGLT2i, 反之亦然。我国老年 T2DM 防治临床指南(2022 年版) [2]也指出, 当患者合并 ASCVD、CKD、HF 时一级推荐 SGLT2i, 若单药控制不佳时可联用 GLP-1RAs。

## 6. 小结

尽管 SGLT2i 和 GLP-RAs 的心血管获益机制尚未彻底明确, 但依据现有研究证实, 两者的心血管获益机制并非相互对立, 反而是相互促进, SGLT2i 的作用机制侧重于血流动力学和心肌能量代谢, 然而 GLP-RA 更关注代谢、抗炎以及其对心、肾和血管的直接效应。两药单独的 RCT 显示出 SGLT2i 在改善患者心衰预后方面的优势, 而 GLP-1RAs 则表现出了在改善脑卒中、心肌梗死等不良心血管事件方面的优势。老年 T2DM 患者大多有高血压、高血脂症、肥胖、冠心病等心血管事件风险危险因素, 而大多数传统降糖药物并不能兼顾改善心血管预后且部分药物不适宜用于合并心血管疾病的患者, SGLT2i 和 GLP-RAs 联合应用的潜在心血管获益价值则有可能进一步改善老年 T2DM 患者的远期预后。

## 参考文献

- [1] Garg, V., Verma, S. and Connelly, K. (2019) Mechanistic Insights Regarding the Role of SGLT2 Inhibitors and GLP1 Agonist Drugs on Cardiovascular Disease in Diabetes. *Progress in Cardiovascular Diseases*, **62**, 349-357. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.07.005>
- [2] 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南(2022 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(1): 2-51.
- [3] Collaboration, T.E.R.F. (2010) Diabetes Mellitus, Fasting Blood Glucose Concentration, and Risk of Vascular Disease: A Collaborative Meta-Analysis of 102 Prospective Studies. *The Lancet*, **375**, 9733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
- [4] Jia, G., Hill, M.A. and Sowers, J.R. (2018) Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circulation Research*, **122**, 624-638. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311586>
- [5] Cheng, A.Y.Y. (2021) Why Choose between SGLT2 Inhibitors and GLP1-RA When You Can Use Both? The Time to Act Is Now. *Circulation*, **143**, 780-782. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053058>
- [6] Merovci, A., Solis-Herrera, C., Daniele, G., et al. (2014) Dapagliflozin Improves Muscle Insulin Sensitivity but Enhances Endogenous Glucose Production [Published Correction Appears in J Clin Invest. 2014 May 1, 124(5): 2287]. *Journal of Clinical Investigation*, **124**, 509-514. <https://doi.org/10.1172/JCI70704>
- [7] Merovci, A., Mari, A., Solis-Herrera, C., et al. (2015) Dapagliflozin Lowers Plasma Glucose Concentration and Improves  $\beta$ -Cell Function [Published Correction Appears in J Clin Endocrinol Metab. 2017 Dec 1, 102(12): 4662]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **100**, 1927-1932. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3472>
- [8] DeFronzo, R.A. (2017) Combination Therapy with GLP-1 Receptor Agonist and SGLT2 Inhibitor. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **19**, 1353-1362. <https://doi.org/10.1111/dom.12982>

- [9] Hallow, K.M., Helmlinger, G., Greasley, P.J., *et al.* (2018) Why Do SGLT2 Inhibitors Reduce Heart Failure Hospitalization? A Differential Volume Regulation Hypothesis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **20**, 479-487. <https://doi.org/10.1111/dom.13126>
- [10] Kario, K., Okada, K., Kato, M., *et al.* (2018) 24-Hour Blood Pressure-Lowering Effect of an SGLT-2 Inhibitor in Patients with Diabetes and Uncontrolled Nocturnal Hypertension: Results from the Randomized, Placebo-Controlled SACRA Study [Published Online Ahead of Print, 2018 Nov 29]. *Circulation*, **139**, 2089-2097. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037076>
- [11] Wiviott, S.D., Raz, I., Bonaca, M.P., *et al.* (2019) Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 347-357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
- [12] Scheen, A.J. (2019) Effect of SGLT2 Inhibitors on the Sympathetic Nervous System and Blood Pressure. *Current Cardiology Reports*, **21**, 70. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1165-1>
- [13] Horie, I., Abiru, N., Hongo, R., *et al.* (2018) Increased Sugar Intake as a Form of Compensatory Hyperphagia in Patients with Type 2 Diabetes under Dapagliflozin Treatment. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **135**, 178-184. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.11.016>
- [14] Miyachi, Y., Tsuchiya, K., Shiba, K., *et al.* (2018) A Reduced M1-Like/M2-Like Ratio of Macrophages in Healthy Adipose Tissue Expansion during SGLT2 Inhibition. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 16113. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34305-x>
- [15] Kang, S., Verma, S., Hassanabad, A.F., *et al.* (2020) Direct Effects of Empagliflozin on Extracellular Matrix Remodeling in Human Cardiac Myofibroblasts: Novel Translational Clues to Explain EMPA-REG Outcome Results. *Canadian Journal of Cardiology*, **36**, 543-553. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.08.033>
- [16] Kappel, B.A., Lehrke, M., Schütt, K., *et al.* (2017) Effect of Empagliflozin on the Metabolic Signature of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Circulation*, **136**, 969-972. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029166>
- [17] Esterline, R.L., Vaag, A., Oscarsson, J. and Vora, J. (2018) Mechanisms in Endocrinology: SGLT2 Inhibitors: Clinical Benefits by Restoration of Normal Diurnal Metabolism? *European Journal of Endocrinology*, **178**, R113-R125. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0832>
- [18] Ling, H., Gray, C.B., Zambon, A.C., *et al.* (2013) Ca<sup>2+</sup>/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II  $\delta$  Mediates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury through Nuclear Factor- $\kappa$ B. *Circulation Research*, **112**, 935-944. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.276915>
- [19] Andreadou, I., Bell, R.M., Bøtker, H.E. and Zuurbier, C.J. (2020) SGLT2 Inhibitors Reduce Infarct Size in Reperfused Ischemic Heart and Improve Cardiac Function during Ischemic Episodes in Preclinical Models. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Basis of Disease*, **1866**, Article ID: 165770. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165770>
- [20] Bonnet, F. and Scheen, A.J. (2018) Effects of SGLT2 Inhibitors on Systemic and Tissue Low-Grade Inflammation: The Potential Contribution to Diabetes Complications and Cardiovascular Disease. *Diabetes & Metabolism*, **44**, 457-464. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.09.005>
- [21] Sano, M., Goto, S. (2019) Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. *Circulation*, **139**, 1985-1987. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038881>
- [22] Januzzi, J.L., Butler, J., Jarolim, P., *et al.* (2017) Effects of Canagliflozin on Cardiovascular Biomarkers in Older Adults with Type 2 Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*, **70**, 704-712. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.016>
- [23] Lopaschuk, G.D. and Verma, S. (2020) Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC: Basic to Translational Science*, **5**, 632-644. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.02.004>
- [24] Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J.M., *et al.* (2015) Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 2117-2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
- [25] Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K.W., *et al.* (2017) Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 644-657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
- [26] McMurray, J.J.V., Solomon, S.D., Inzucchi, S.E., *et al.* (2019) Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 1995-2008.
- [27] Cosentino, F., Cannon, C.P., Cherney, D.Z.I., *et al.* (2020) Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. *Circulation*, **142**, 2205-2215. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255>
- [28] (2019) Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 2295-2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>

- [29] Nauck, M.A., Quast, D.R., Wefers, J. and Pfeiffer, A.F.H. (2021) The Evolving Story of Incretins (GIP and GLP-1) in Metabolic and Cardiovascular Disease: A Pathophysiological Update. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **23**, 5-29. <https://doi.org/10.1111/dom.14496>
- [30] Robinson, L.E., Holt, T.A., Rees, K., *et al.* (2013) Effects of Exenatide and Liraglutide on Heart Rate, Blood Pressure and Body Weight: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open*, **3**, e001986. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001986>
- [31] Lorenz, M., Lawson, F., Owens, D., *et al.* (2017) Differential Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Heart Rate. *Cardiovascular Diabetology*, **16**, 6. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0490-6>
- [32] Nakatani, Y., Kawabe, A., Matsumura, M., *et al.* (2016) Effects of GLP-1 Receptor Agonists on Heart Rate and the Autonomic Nervous System Using Holter Electrocardiography and Power Spectrum Analysis of Heart Rate Variability. *Diabetes Care*, **39**, e22-e23. <https://doi.org/10.2337/dc15-1437>
- [33] Pfeffer, M.A., Claggett, B., Diaz, R., *et al.* (2015) Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 2247-2257. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>
- [34] Marso, S.P., Daniels, G.H., Brown-Frandsen, K., *et al.* (2016) Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 311-322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
- [35] Holman, R.R., Bethel, M.A., Mentz, R.J., *et al.* (2017) Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 1228-1239. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>
- [36] Marso, S.P., Bain, S.C., Consoli, A., *et al.* (2016) Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 1834-1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
- [37] Hernandez, A.F., Green, J.B., Janmohamed, S., *et al.* (2018) Albiglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease (Harmony Outcomes): A Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **392**, 1519-1529.
- [38] Gerstein, H.C., Colhoun, H.M., Dagenais, G.R., *et al.* (2019) Dulaglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (REWIND): A Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **394**, 121-130.
- [39] Husain, M., Birkenfeld, A.L., Donsmark, M., *et al.* (2019) Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 841-851. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>
- [40] Frías, J.P., Guja, C., Hardy, E., *et al.* (2016) Exenatide Once Weekly plus Dapagliflozin Once Daily versus Exenatide or Dapagliflozin Alone in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy (DURATION-8): A 28 Week, Multicentre, Double-Blind, Phase 3, Randomised Controlled Trial [Published Correction Appears in *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Dec, 5(12): e8]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **4**, 1004-1016. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30267-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30267-4)
- [41] Jabbour, S.A., Frías, J.P., Hardy, E., *et al.* (2018) Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly plus Dapagliflozin Once Daily versus Exenatide or Dapagliflozin Alone in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy: 52-Week Results of the DURATION-8 Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, **41**, 2136-2146. <https://doi.org/10.2337/dc18-0680>
- [42] Ludvik, B., Frías, J.P., Tinahones, F.J., *et al.* (2018) Dulaglutide as Add-On Therapy to SGLT2 Inhibitors in Patients with Inadequately Controlled Type 2 Diabetes (AWARD-10): A 24-Week, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [Published Correction Appears in *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2018 Jun, 6(6): e5]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **6**, 370-381. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30023-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30023-8)
- [43] Dave, C.V., Kim, S.C., Goldfine, A.B., *et al.* (2021) Risk of Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes after Addition of SGLT2 Inhibitors versus Sulfonylureas to Baseline GLP-1RA Therapy [Published Correction Appears in *Circulation.* 2021 Feb 23, 143(8): e744]. *Circulation*, **143**, 770-779. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047965>
- [44] Cosentino, F., Grant, P.J., Aboyans, V., *et al.* (2020) 2019 ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration with the EASD [Published Correction Appears in *Eur Heart J.* 2020 Dec 1, 41(45): 4317]. *European Heart Journal*, **41**, 255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz828>
- [45] American Diabetes Association (2021) 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*, **44**, S111-S124. <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>