

达格列净对急性心肌梗死患者NLRP3炎症小体、血管内皮细胞功能及心室重塑的影响

方敏^{1*}, 马腾驰¹, 张泽武¹, 周静^{2#}

¹延安大学, 陕西 延安

²延安大学附属医院心内科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年2月9日; 录用日期: 2022年3月2日; 发布日期: 2022年3月14日

摘要

目的: 探讨达格列净对急性心肌梗死患者NLRP3炎症小体、血管内皮细胞功能及心室重塑的影响。方法: 选取2020年9月~2021年3月就诊于延安大学附属医院心内科并住院的急性心肌梗死患者共120例, 其中对照组给予常规药物治疗, 观察组在对照组基础上加用达格列净治疗, 两组均在确诊后立即给药。并按疾病类型分为ST段抬高组和NST段抬高组, 比较各组治疗前后NLRP3炎症小体、ET1、ICAM、EMPs和心肌重塑指标的表达水平以及主要不良事件(MACE)发生率。结果: 1) 达格列净治疗3个月后NLRP3炎症小体、内皮素(ET1)、细胞间黏附分子(ICAM)和血浆内皮微粒(EMPs)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左房内径(LAD)、左室心肌质量指数(LVMI)较治疗前明显降低, 而左室射血分数(LVEF)明显升高; 2) 观察组各指标降低显著, 与ST段抬高组比较, NST段抬高组的各指标降低更明显; 3) 通过后随访两组患者心脏不良事件的发生情况, 结果加用达格列净治疗可明显降低MACE事件的发生率。结论: 急性心肌梗死患者使用达格列净治疗可显著降低炎症因子水平、维持血管内皮细胞的稳定性、延缓心室重塑、降低MACE事件的发生率, 并对非ST段抬高型患者疗效更佳。

关键词

达格列净, NLRP3炎症小体, 急性心肌梗死, 心室重塑

Effect of Dapagliflozin on NLRP3 Inflammasome, Vascular Endothelial Cell Function and Ventricular Remodeling in Patients with Acute Myocardial Infarction

Min Fang^{1*}, Tengchi Ma¹, Zewu Zhang¹, Jing Zhou^{2#}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 方敏, 马腾驰, 张泽武, 周静. 达格列净对急性心肌梗死患者 NLRP3 炎症小体、血管内皮细胞功能及心室重塑的影响[J]. 临床医学进展, 2022, 12(3): 1710-1716. DOI: 10.12677/acm.2022.123246

¹Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Feb. 9th, 2022; accepted: Mar. 2nd, 2022; published: Mar. 14th, 2022

Abstract

Objective: To investigate the effect of dapagliflozin on NLRP3 inflammasome, vascular endothelial cell function and ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. **Methods:** A total of 120 patients with acute myocardial infarction who were admitted to the Department of Cardiology of the Affiliated Hospital of Yan'an University and were hospitalized from September 2020 to March 2021 were selected. The control group was given conventional drug treatment, and the observation group was given dapagliflozin treatment on the basis of the control group. Both groups were given drugs immediately after diagnosis. The patients were divided into ST-segment elevation group and NST-segment elevation group according to disease type, and the expression levels of NLRP3 inflammasome, ET1, ICAM, EMPs and myocardial remodeling indexes and the incidence of major adverse events (MACE) were compared in each group before and after treatment. **Results:** 1) After 3 months of dapagliflozin treatment, NLRP3 inflammasome, endothelin (ET1), intercellular adhesion molecule (ICAM) and plasma endothelial microparticles (EMPs), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), Left atrial diameter (LAD) and left ventricular myocardial mass index (LVMI) were significantly lower than those before treatment, while left ventricular ejection fraction (LVEF) was significantly increased; 2) The indexes in the observation group decreased significantly. Compared with the ST-segment elevation group, the NST-segment elevation group decreased more obviously; 3) The incidence of adverse cardiac events in the two groups of patients was followed up later, and the addition of dapagliflozin treatment could significantly reduce the incidence of MACE events. **Conclusion:** Dapagliflozin treatment in patients with acute myocardial infarction can significantly reduce the level of inflammatory factors, maintain the stability of vascular endothelial cells, delay ventricular remodeling, reduce the incidence of MACE events, and have better efficacy in patients with non-ST segment elevation.

Keywords

Dapagliflozin, The NLRP3 Inflammasome, Acute Myocardial Infarction, Ventricular Remodeling

Copyright © 2022 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

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是冠状动脉在粥样斑块的基础上血流突然中断,导致心肌细胞血液供应不足而发生坏死;是全球住院率和死亡率较高的常见原因之一[1]。达格列净是钠葡萄糖共转运蛋白2抑制剂,新的研究发现其在心血管疾病中对心肌细胞具有保护作用[2]。有研究表明AMI后由于心肌细胞的损伤会爆发无菌性炎症,产生大量的炎症因子、损害血管内皮细胞及加重心肌细胞的衰亡,最终导致心室重构,而达格列净除了具有降糖作用,在急性心肌梗死大鼠模型实验中被发现可以稳定心室电活动、降低左心室纤维化、改善心室重塑[3] [4] [5]。因此本研究旨在从炎症因子水平、血管内

皮细胞功能、心室重塑及不良事件发生情况方面探讨达格列净对急性心肌梗死患者的影响，为急性心肌梗死患者长期预后治疗方面提供新的治疗思路。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取 2020 年 10 月~2021 年 5 月就诊于延安大学附属医院的 120 例急性心肌梗死行急诊 PCI 或溶栓治疗的患者。所选取的 120 例患者均符合《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)》，入院后行心电图检查为急性心肌梗死，经冠脉造影确诊并行急诊 PCI 或溶栓治疗。存在以下情况者不予纳入：1) 既往有其他心脏疾病或免疫系统疾病者；2) 入组时伴有急性感染；3) 伴有精神神经障碍，无法配合者。将选取的 120 例患者按照随机数字法分为对照组和观察组两组，再根据心电图表现将对照组和观察组分为 ST 段抬高组和非 ST 段抬高组两个亚组，每组分别为 30 例。入组后告知患者药物服用的相关注意事项，并由患者本人签署知情同意书。研究开始前经本院伦理委员会审批通过。

2.2. 治疗方法

两组患者入院后均立即给药，对照组给予急性心肌梗死常规药物治疗；观察组在对照组的基础上给予达格列净(阿斯利康制药有限公司，国药准字 J20170040，10 mg/片/日)治疗。

2.3. 观察指标

2.3.1. NLRP3 炎症小体水平

分别于首次治疗和治疗 3 个月后，采集患者静脉血 10 ml 进行分离，将外周血单个核细胞(PBMCs)及血浆存储于 -80°C 冰箱保存，参照试剂说明书使用 Western blot、RT-PCR、ELISA 分别测定 PBMCs 中 NLRP3 蛋白、mRNA 的表达量。

2.3.2. 内皮细胞功能

分别于首次治疗和治疗 3 个月后，采集患者外周静脉血 5 ml 急送入我院检验科，采用 ELISA、RIA 及流式细胞术检测分别检测两组患者的 ET1、EMPs、ICAM 水平。

2.3.3. 心肌重塑及心功能指标

分别于治疗前、治疗 3 个月后进行采用彩色多普勒超声诊断仪行三维超声检查，通过图像分析技术，测量 LVEF、LAD 及 LVEDD 心室重塑指标，并计算 LVMI 值。

2.3.4. 预后情况

分别于治疗 1、3、6 个月后采用电话随访两组患者发生心脏不良事件情况。

2.4. 统计学方法

分析数据采用 SPSS 26.0 软件完成，其中计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验；计数资料用(例或%)表示，采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 基线资料比较

对照组和观察组在年龄、性别、高血压病史、吸烟史、饮酒史、体重方面差异无统计学意义($P > 0.05$ ，见表 1)。

Table 1. Comparison of baseline data of patients**表 1.** 患者基线资料比较

组别	例数	年龄(岁, $\bar{X} \pm s$)	性别(男, n, %)	高血压病史 (n, %)	吸烟史 (n, %)	饮酒史 (n, %)	体重 (kg $\bar{X} \pm s$)	NYHA 分级		
								I 级	II 级	III 级
对照组	60	60.60 ± 5.31	32 (53.33)	45 (75.00)	43 (71.67)	33 (55.00)	64.95 ± 5.51	30 (50.00)	21 (35.00)	9 (15.00)
观察组	60	60.59 ± 5.37	35 (58.33)	42 (70.00)	41 (68.33)	35 (58.33)	64.31 ± 6.35	27 (45.00)	23 (38.33)	12 (20.00)
χ^2/F 值		0.251	0.171	1.753	0.046	0.687	0.478	0.750	0.118	0.020
<i>P</i> 值		0.980	0.679	0.185	0.829	0.407	0.628	0.386	0.731	0.888

3.2. NLRP3 炎症小体水平比较

四组患者的 NLRP3 蛋白和 mRNA 治疗前比较差异均无统计学意义, 治疗 3 个月后对照组和观察组患者 NLRP3 蛋白和 mRNA 水平均低于治疗前($t = 37.418, 21.997, 35.771, 23.138, P < 0.05$); 观察组中 ST 段抬高组、NST 段抬高组均明显低于对照组($t = 17.782, 18.054, 19.890, P < 0.05$); NST 段抬高组明显低于 ST 段抬高组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$, 见表 2)。

Table 2. Comparison of clinical efficacy between the two groups (n, %)**表 2.** 两组临床疗效比较(n, %)

组别	例数	NLRP3 蛋白(mg/l)		NLRP3 mRNA (ng/l)		
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
对照组	ST	30	3.00 ± 0.18	1.64 ± 0.79 ^{ab}	3.11 ± 0.19	1.61 ± 0.10 ^{ab}
	NST	30	2.80 ± 0.29	1.57 ± 0.73 ^a	3.08 ± 0.35	1.52 ± 0.13 ^a
观察组	ST	30	2.95 ± 0.13	1.16 ± 0.13 ^{abc}	3.11 ± 0.33	1.16 ± 0.09 ^{abc}
	NST	30	2.72 ± 0.22	0.84 ± 0.17 ^{ac}	3.40 ± 0.26	0.82 ± 0.14 ^{ac}
F 值			3.209	0.199	0.660	0.267
<i>P</i> 值			0.215	0.699	0.502	0.657

备注: 与治疗前相比, ^a $P < 0.05$; 同组之间, 与 NST 亚组相比, ^b $P < 0.05$; 与对照组相比, ^c $P < 0.05$ 。

3.3. 血管内皮细胞功能比较

四组患者治疗前 ET1、EMPs 比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), ICAM 与治疗前比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 达格列净治疗 3 个月后四组患者 ET1、EMPs、ICAM 比较明显低于治疗前, 其中观察组 ET1、EMPs、ICAM 均明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); NST 段抬高组明显低于 ST 段抬高组, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 见表 3)。

Table 3. Comparison of the function of vascular endothelial cells before and after treatment between the two groups**表 3.** 两组治疗前后血管内皮细胞功能比较

组别	例数	ET1 值(mg/l)		ICAM 值(ng/l)		EMPs 值(个/ μ l)		
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
对照组	ST	30	89.25 ± 4.18	56.84 ± 2.80 ^{ab}	213.62 ± 9.97	170.22 ± 8.48 ^{ab}	371.60 ± 9.24	329.10 ± 4.31 ^{ab}
	NST	30	86.43 ± 6.54	57.87 ± 7.91 ^a	208.00 ± 14.15	176.16 ± 8.37 ^a	365.87 ± 15.71	333.67 ± 11.10 ^a

Continued

观察组	ST	30	90.14 ± 3.97	50.08 ± 3.49 ^{abc}	212.79 ± 9.65	160.85 ± 7.03 ^{abc}	370.40 ± 7.92	322.47 ± 5.22 ^{abc}
	NST	30	86.08 ± 6.42	44.01 ± 5.24 ^c	208.18 ± 9.98	155.94 ± 10.47 ^c	358.80 ± 9.85	313.83 ± 5.10 ^c
F 值			51.754	0.107	145.089	0.002	5.840	0.038
P 值			0.019	0.775	0.007	0.967	0.137	0.864

备注：与治疗前相比，^a $P < 0.05$ ；同组之间，与 NST 组相比，^b $P < 0.05$ ；与对照组相比，^c $P < 0.05$ 。

3.4. 心肌重塑指标比较

四组患者治疗前 LAD、LVEDD、LVMI 比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，LVEF 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)；四组患者达格列净治疗 3 个月后，与治疗前相比 LVEF、LVEDD、LVMI 明显降低，差异有统计学意义($P < 0.05$)，LAD 差异无统计学意义($P > 0.05$)；达格列净治疗 3 个月后观察组中 ST 段抬高组、NST 段抬高组的 LVEF、LVEDD、LVMI 均明显低于对照组，NST 段抬高组降低更显著，差异有统计学意义($P < 0.05$ ，见表 4)。

Table 4. Comparison of myocardial remodeling indexes between two groups

表 4. 两组心肌重塑指标比较

组别	例数	LVEF (%)		LAD (mm)		LVEDD (mm)		LVMI (g/m ²)		
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
对照组	ST	30	44.97 ± 4.67	47.43 ± 4.03 ^{ab}	36.37 ± 1.67	34.83 ± 2.41 ^{ab}	55.70 ± 2.29	52.07 ± 2.82 ^{ab}	120.70 ± 2.60	111.87 ± 3.45 ^{ab}
	NST	30	49.07 ± 4.94	51.00 ± 5.20 ^a	37.47 ± 2.95	35.57 ± 1.70 ^a	54.60 ± 3.52	53.40 ± 3.15 ^a	121.27 ± 2.83	113.87 ± 3.51 ^a
观察组	ST	30	44.67 ± 4.09	53.97 ± 3.88 ^{abc}	36.67 ± 1.34	33.67 ± 1.45 ^{abc}	54.77 ± 1.63	48.30 ± 1.84 ^{abc}	123.63 ± 3.26	106.37 ± 3.53 ^{abc}
	NST	30	48.13 ± 4.08	54.40 ± 3.30 ^c	36.57 ± 1.89	34.53 ± 2.24 ^c	53.90 ± 2.38	51.17 ± 2.23 ^c	123.47 ± 3.12	101.73 ± 3.89 ^c
F 值			58.703	0.294	1.111	1.055	2.864	0.919	0.013	0.039
P 值			0.017	0.642	0.402	0.412	0.233	0.439	0.921	0.861

备注：与治疗前相比，^a $P < 0.05$ ；同组之间，与 NST 组相比，^b $P < 0.05$ ；与对照组相比，^c $P < 0.05$ 。

3.5. MACE 事件发生情况比较

随访两组患者 MACE 事件的发生率，结果观察组明显降低，差异具有统计学意义($P < 0.05$ ，见表 5)。

Table 5. Comparison of the occurrence of MACE events between the two groups

表 5. 两组 MACE 事件发生情况比较

组别	例数	MACE 事件发生率		
		1 月	3 月	6 月
对照组	60	10 (16.67%)	22 (26.67%)	27 (45%)
观察组	60	8 (13.34%)	13 (21.67%)	19 (31.67%)
χ^2 值		64.117	42.267	16.024
P 值		0.000	0.000	0.000

4. 讨论

中国心血管病报告显示我国居民饮食中脂肪摄入超过膳食指南推荐的上线水平, 而大量研究已经证实摄入过多的脂肪将会使心血管疾病的风险升高, 最严重的后果就是发生急性心肌梗死。一般发病急、病情严重、且死亡率高, 同时容易并发多种并发症, 是冠状动脉粥样硬化性心脏病最严重的类型。研究表明, 2002~2016 年急性心肌梗死患者死亡率呈现逐步上升趋势[6]。心肌梗死发生后, 即使紧急采取治疗措施, 在短时间内使冠脉血流恢复, 心肌细胞也会发生不同程度的损伤, 产生多种炎症因子刺激心肌成纤维细胞产生大量细胞外基质, 形成纤维瘢痕代替损伤的心肌细胞[7], 但由于纤维瘢痕并没有心肌细胞的功能, 通常会导致心脏发生代偿性变化, 最终导致心室重构[8]。

急性心肌梗死发生后由于心肌细胞损伤, 机体为了去除损伤的细胞碎片、修复受损组织等作用, 会产生无菌性炎症, 生成大量的炎症因子。有研究发现[9]在心肌梗死发生后, 心肌成纤维细胞会过量表达 NLRP3 炎症小体, 且具有时间依耐性, 在心肌梗死后最初 3 小时, NLRP3 炎症小体的水平较低, 3~24 h 后, 其表达水平逐渐升高。NLRP3 蛋白由 NLRP3 基因所编码, 当细胞损伤后 NLRP3 基因过表达, 产生大量的 NLRP3 蛋白促进 pro-半胱氨酸蛋白酶(caspase-1)转化成 caspase-1, 进一步导致产生下游分子 IL-1 β 和 IL-18, 加重心肌细胞的损伤[10]。大量研究发现 NLRP3 炎症小体可能参与心力衰竭、心律失常、心肌病等疾病的进展[11] [12]。ET1、EMPs、ICAM 是一种炎症反应标志物, 参与细胞的炎症反应过程。在发生急性心肌梗死后, 由于发生缺氧、缺血再灌注以及 PCI 术等均会损伤血管内皮细胞, 血清中 ET1、EMPs、ICAM 的水平也会明显升高。

最新发现达格列净对动脉粥样硬化性心血管疾病(ASVAD)有一定保护作用[13]。最初达格列净作为一种降糖药物出现在大众视野中[14], 但由于糖尿病和心血管疾病之间联系紧密, 逐渐被发现在心血管疾病中也有重要的作用。目前认为其作用机制可能为直接降低血糖和利尿作用, 减少血糖对细胞的损伤和减轻心脏的负荷, 从而达到保护心脏的作用[15] [16]。有研究发现 2 型糖尿病合并急性心肌梗死的患者给予达格列净治疗可显著降低患者血清 hs-CRP 水平, 其在有效降低患者血糖的同时, 可以明显减轻炎症反应, 并对患者的心功能也有所改善。

目前在达格列净对心血管疾病的保护作用方面研究较少, 本研究旨从炎症因子水平(NLRP3 炎症小体)、血管内皮细胞功能(ET1、ICAM、EMPs)及心室重塑等方面探讨达格列净对急性心肌梗死患者的影响。结果显示: 1) 与治疗前比较, 治疗后 NLRP3 炎症小体、内皮素(ET1)、细胞间黏附分子(ICAM)和血浆内皮微粒(EMPs)、左房内径(LAD)、左室心肌质量指数(LVMI)、左室舒张末期内径(LVEDD)明显降低; 左室射血分数(LVEF)治疗后明显高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。2) 观察组 NLRP3 炎症小体、ET1、ICAM、EMPs、LAD、LVEDD、LVMI 降低更显著, 且亚组中 NST 段抬高组明显低于 ST 段抬高组; 3) 对两组患者进行电话随访心脏不良事件的发生情况, 结果加用达格列净治疗可明显降低 MACE 事件的发生率, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。因此本研究结果发现急性心肌梗死后与单使用基础药物治疗相比较, 加用达格列净可以有效地降低心肌梗死后炎症因子水平以及血管内皮细胞因子水平, 从而减轻心肌细胞及血管内皮细胞的进一步损害作用, 并在延缓心室重塑方面也发挥中重要的作用; 两个亚组相比较, 达格列净治疗后 NST 抬高组的各指标均有明显的改善, NST 抬高组是急性心肌梗死的一种类型, 其发病机制与 ST 明显不同, 对细胞的损伤作用也相对较轻。因此, NST 抬高组患者的 NLRP3 炎症小体、ET1、ICAM、EMPs 指标均较 ST 组明显改善。从长期预后方面, 本研究可表明达格列净可以明显降低急性心肌梗死患者 MACE 事件的发生率。

综上所述, 急性心肌梗死患者在常规药物使用基础上加用达格列净治疗可明显降低炎症因子水平、稳定血管内皮细胞、延缓心肌重塑及降低 MACE 事件的发生率, 同时非 ST 段抬高型患者具有明显的优

势。但由于该研究使用单一剂量治疗, 增加剂量是否可以提高疗效, 因此仍需进一步研究剂量-疗效关系。且未对两组研究对象进行远期评估, 故该结论仍有待扩大研究样本, 并适当延长研究时间以获得更加准确的临床研究结果, 为该药物的临床应用提供更加可靠的依据。

基金项目

延安市科学技术研究发展计划项目(2017KS-03); 延安大学附属医院科学技术研究发展计划项目(2021PT-06)。

参考文献

- [1] Boateng, S. and Sanborn, T. (2013) Acute Myocardial Infarction. *DM Disease-a-Month*, **59**, 83-96. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2012.12.004>
- [2] Davies, M.J., D'Alessio, D.A., Fradkin, J., et al. (2018) Management of Hyperglycemia in Type Diabetes, 2018: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, **41**, 2669-2701. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
- [3] 马英东, 王梁, 刘琳琳, 金莉子, 马亮, 王阿妮. 达格列净对急性心肌梗死后大鼠的心肌电活动影响的研究[J]. *中国心血管病研究*, 2021, 19(2): 147-151.
- [4] Westman, P.C., Lipinski, M.J., Luger, D., et al. (2016) Inflammation as a Driver of Adverse Left Ventricular Remodeling after Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, **67**, 2050-2060. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.073>
- [5] 李鹏飞, 冷飞. 达格列净治疗急性心肌梗死合并应激性高血糖的效果[J]. *中国当代医药*, 2020, 27(20): 65-68.
- [6] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 朱曼璐, 王文, 王拥军, 吴兆苏, 李惠君, 顾东风, 杨跃进, 郑哲, 陈伟伟. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(3): 209-220.
- [7] 李晓东, 高平进. 单核/巨噬细胞在血管重塑中的作用[J]. *国际心血管病杂志*, 2012, 39(6): 346-348+352.
- [8] Chen, G., Chelu, M.G., Dobrev, D., et al. (2018) Cardiomyocyte Inflammasome Signaling in Cardiomyopathies and Atrial Fibrillation: Mechanisms and Potential Therapeutic Implications. *Frontiers in Physiology*, **9**, Article No. 1115. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01115>
- [9] 殷均奎, 赵庆彦. NLRP3 炎症小体在心血管疾病中作用的研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(1): 6-11.
- [10] Sujan, P., Rokar, S. and Hafner-Bratkovic, I. (2017) The Mechanism of NLRP3 Inflammasome Initiation: Trimerization but Not Dimerization of the NLRP3 Pyrin Domain Induces Robust Activation of IL-1 β . *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **483**, 823-828. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.008>
- [11] Sano, S., Oshima, K., Wang, Y., et al. (2018) Tet2-Mediated Clonal Hematopoiesis Accelerates Heart Failure through a Mechanism Involving the IL-1 β /NLRP3 Inflammasome. *Journal of the American College of Cardiology*, **71**, 875-886. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.037>
- [12] Ye, Z. and Nng, J.P. (2008) NLR, the Nucleotide-Binding Domain Leucine-Rich Repeat Containing Gene Family. *Current Opinion in Immunology*, **20**, 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2008.01.003>
- [13] Das, S.R., Everett, B.M., Birtcher, K.K., et al. (2018) 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients with Type Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *Journal of the American College of Cardiology*, **72**, 3200-3223. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.020>
- [14] Fioretto, P., Giaccari, A. and Sesti, G. (2015) Efficacy and Safety of Dapagliflozin, a Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor, in Diabetes Mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, **14**, 142. <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0297-x>
- [15] Sugiyama, S., Jinnouchi, H., Kurinami, N., et al. (2018) The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Significantly Improves the Peripheral Microvascular Endothelial Function in Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. *Internal Medicine*, **57**, 2147-2156. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0701-17>
- [16] Cherney, D.Z.I., et al. (2014) Renal Hemodynamic Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*, **129**, 587-597. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081>