

钠 - 葡萄糖共转运蛋白2抑制剂治疗合并2型糖尿病的急性心肌梗死的研究进展

赵子轩¹, 魏庆民^{2*}, 范子璇¹

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²邢台市人民医院心血管内科, 河北 邢台

收稿日期: 2025年1月21日; 录用日期: 2025年2月14日; 发布日期: 2025年2月21日

摘 要

钠 - 葡萄糖共转运蛋白2 (SGLT2)抑制剂, 是一种新兴口服降糖药, 近年来在糖尿病治疗领域展现出了显著的临床价值。除其核心功能——有效降糖外, 研究表明, SGLT2抑制剂在心血管疾病的预防与管理方面也呈现出巨大的潜力, 预示着更广泛的应用前景。尽管如此, 对急性心肌梗死患者应用SGLT2抑制剂的研究相对较少, 本文就合并2型糖尿病的急性心肌梗死应用SGLT2抑制剂的研究进展进行综述。

关键词

钠 - 葡萄糖共转运蛋白2抑制剂, 急性心肌梗死, 2型糖尿病

Research Progress of Sodium-Glucose Linked Transporter 2 Inhibitors in the Treatment of Acute Myocardial Infarction Complicated with Type 2 Diabetes Mellitus

Zixuan Zhao¹, Qingmin Wei^{2*}, Zixuan Fan¹

¹Graduate School, Chengde Medical University, Chengde Hebei

²Department of Cardiovascular Medicine, Xingtai People's Hospital, Xingtai Hebei

Received: Jan. 21st, 2025; accepted: Feb. 14th, 2025; published: Feb. 21st, 2025

*通讯作者。

文章引用: 赵子轩, 魏庆民, 范子璇. 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂治疗合并2型糖尿病的急性心肌梗死的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 750-756. DOI: 10.12677/acm.2025.152403

Abstract

Sodium-glucose linked transporter 2 (SGLT2) inhibitors, as a new type of oral hypoglycemic drugs, have shown significant clinical value in the field of diabetes treatment in recent years. In addition to its core function of effectively lowering blood sugar, research shows that SGLT2 inhibitors also show great potential in the prevention and management of cardiovascular diseases, indicating broader application prospects. Despite this, there are relatively few studies on the use of SGLT2 inhibitors in patients with acute myocardial infarction. This article reviews the research progress on the use of SGLT2 inhibitors in patients with acute myocardial infarction combined with type 2 diabetes.

Keywords

Sodium-Glucose Linked Transporter 2 Inhibitors, Acute Myocardial Infarction, Type 2 Diabetes Mellitus

Copyright © 2025 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

据统计, 每年有超过 700 万成年人罹患急性心肌梗死, 是在全球范围内构成死亡和残疾的主要威胁之一[1][2]。高血压、糖尿病、吸烟、血脂异常及肥胖等都是主要的危险因素, 特别是糖尿病[3], 是冠心病危症以及心肌梗死重建术期间和术后发生心血管事件的独立预测因素, 因为其可以改变血管平滑肌功能、加速动脉粥样硬化病变形成、增加斑块的不稳定性, 导致临床事件的发生[4]。尽管医学领域的介入治疗和医学疗法有所进步, 急性心肌梗死患者发生心力衰竭(HF)和不良临床结果的风险仍然大大增加, 心功能障碍的严重程度是死亡率的一个重要预测指标[5]。SGLT2 抑制剂通过靶向抑制肾脏中的葡萄糖转运, 阻断葡萄糖的重吸收, 使葡萄糖从尿液中排出, 进而发挥降低血糖的作用。研究表明, 除了抗糖尿病作用外, 其对冠心病(CAD)、心力衰竭(HF)、高血压和死亡率也有显著的心血管保护作用[6]-[9]。在 HF 研究[10]中, 研究者最先发现了达格列净所具有的良好的心脏保护作用。目前 SGLT2 抑制剂已被批准用于治疗心力衰竭患者[11]。SGLT2 抑制剂作为新型降糖药, 在心血管疾病防治方面展现出潜力, 但在其急性心肌梗死患者中的应用研究相对匮乏。本文综述了该领域的研究进展, 有助于临床医生了解 SGLT2 抑制剂的潜在益处和风险, 指导临床实践。

2. SGLT2 抑制剂的应用指南及适应症

在门诊患者中, SGLT2 抑制剂作为新一代的心肾保护药物, 已经在稳定的 2 型糖尿病, 心衰和肾脏病患者中进行了研究[10][12]-[16]。这些试验主要集中在伴或不伴有动脉粥样硬化性心血管疾病的门诊患者。这些试验在预防心衰住院、减少肾脏疾病恶化和减少动脉粥样硬化结局或心血管死亡方面具有一致的疗效。研究结果已被纳入国家和国际指南[17]-[21], 以及美国食品和药物管理局(FDA)等监管机构的处方适应症, 并且建议在各种稳定的临床情况下使用这些药物, 以获得一系列预期益处。SGLT2 抑制剂在心肌梗死这一方面的研究甚少。

3. SGLT2 抑制剂在心血管中的作用机制

3.1. 降低血压

研究指出, SGLT2 抑制剂具备降低血压的效果[22]。SGLT2 抑制剂降压机制主要是通过渗透性利尿(由于肾小管和集合管液中的葡萄糖浓度、钠离子浓度增加, 渗透压增加, 水的重吸收减少)。但这并不是发挥降压作用的唯一机制。在长期降压中还可以通过尿钠排泄引起的血浆体积减少和体重减轻起着重要作用[23]。还有其他研究表明, SGLT2 抑制剂通过降低动脉僵硬度和血管阻力, 对后负荷有重要的调节作用, 抑制交感神经兴奋, 减少氧化应激[24], 使患者内皮细胞糖萼厚度显著增加[25], 都能在一定程度上起到降低血压的作用。

3.2. 改善心脏能量代谢

脂肪酸是正常心肌细胞的主要产能底物, 可产生为心脏供能的腺嘌呤核苷三磷酸。但在糖尿病合并心血管疾病患者脂肪酸氧化比例异常上调, 消耗相同氧气情况下心肌细胞产生腺嘌呤核苷三磷酸能力降低, 能量减少, 难以支持心脏功能, 加剧心肌受损。SGLT2 抑制剂的作用机制在于通过促使尿液排出葡萄糖, 从而导致体内血糖水平下降, 进而刺激心肌细胞转向利用脂肪酸和酮体来提供能量, 从而增强心肌的收缩力。研究表明[26], SGLT2 抑制剂可以增加酮体 β -羟丁酸(β -OHB)的产生, 被心脏氧化后不仅可以改善衰竭心脏的心脏功能, 还可以提高机械效率, 这可能为 T2DM 和心衰患者提供替代脂肪酸和葡萄糖的心肌能量来源, 也发现了 SGLT2 抑制可以促进支链氨基酸的降解, 从而为 T2DM 合并心衰的心肌提供替代能量来源。Gallego 等人[27]研究发现经恩格列净处理的猪, 表现出高的心肌酮体摄取, 使心肌 ATP 水平得到提升, 从而使心肌细胞利用率提高。

3.3. 改善心肌重构

心肌重构是心衰发展过程中的一种病理性过程, 以心室扩张、心室病理性肥厚等作为重构过程主要表现。SGLT2 抑制剂可以通过促进利钠、增加尿液渗透性等方式降低心脏前负荷, 从而降低心脏充盈压[28], 减轻心脏负担, 进而改善心脏功能。研究显示[29] SGLT2 抑制剂还可以通过抑制心肌细胞内的 NHE-1 受体(钠-氢交换体 1)的活性, 从而减低心肌细胞内钠负荷, 减少缺血-再灌注时钙超载导致的心肌损伤及心室肥厚来改善心脏功能。恩格列净可以通过减少梗死后心肌纤维增生、促进心肌细胞自我降解等方式来抑制心室结构重塑, 从而降低急性心肌梗死后心力衰竭的发生。

4. SGLT2 抑制剂在心血管中的临床应用

4.1. 心血管系统获益的循证医学证据

研究已经证实 SGLT2 抑制剂可以明显减少心力衰竭患者的心血管死亡风险, 无论患者是否患有糖尿病, 都可以改善心力衰竭的预后。目前美国食品和药品管理局(FDA)已经批准 SGLT2 抑制剂用于治疗 2 型糖尿病。目前, 这类药物有 4 种可用于治疗 2 型糖尿病和心血管疾病(CVD)和心力衰竭(HF)患者。

Rehman 及 Rahman 在综述中发布了许多关于 SGLT2 抑制剂及其心血管保护作用的研究数据[30]。卡格列净作为美国食品和药品管理局(FDA)批准的第一个药物, Neal 等人[31]的研究已经证明了显著的心脏保护作用。此研究整合了来自 CANVAS 和 CANVASR 试验的数据, 涉及 10,142 例平均年龄 63.3 岁具有高心血管风险的 T2DM 患者。经过单盲安慰剂治疗 2 周后, 双盲的前提下将患者随机分配到卡格列净组和安慰剂组, 且进行了长时间 3.6 年的随访, 卡格列净组明显低于安慰剂组的心血管死亡率(CVM)、非致死性心肌梗死或非致死性卒中的发生率, 接受卡格列净治疗的患者发生心血管事件的风险低于接受安慰

剂治疗的患者。Wiviott 等人[32]的 DECLARE-TIMI 研究了 17,160 例具有高心血管风险的 T2DM 患者, 平均年龄 64 岁, 随机分配至达格列净组或安慰剂组。随访 4.2 年, 达格列净与安慰剂相比, 心血管死亡率、缺血性卒中或心力衰竭住院治疗的主要结局并无明显下降。但与安慰剂相比, 达格列净的应用导致主要结局(心血管死亡或心衰住院)的发生率较低。在一项类似的研究中, Zinman 等人[33]报道了 7020 例年龄 ≥ 18 岁的高心血管风险的 T2DM 患者中恩格列净与安慰剂对心血管的影响。患者被随机分配至恩格列净或安慰剂组, 并进行了 3.1 年的随访。其主要综合结局为心血管死亡率、非致死性心肌梗死或非致死性卒中。次要结局是主要结局加上不稳定心绞痛的住院治疗。恩格列净组的主要结局比安慰剂组显著降低。同样, 恩格列净与安慰剂组相比次要结局显著降低。Cannon 等人[13]在一项 8246 例平均年龄 64.4 岁的 T2DM 高心血管风险患者的多中心试验中研究了最近批准的艾托格列净对心血管的影响。将病人随机分配到两组, 一组接受艾托格列净治疗, 而另一组接受安慰剂, 进行了 3.5 年的随访。研究的主要结果是主要不良心血管事件, 次要综合结果是心血管疾病引起的死亡或因心衰而住院治疗。总共有 5493 例患者接受艾托格列净治疗, 其中有 653 人发生了主要不良心血管事件; 而在接受安慰剂治疗的 2745 例患者中, 有 327 例发生了主要不良心血管事件。在接受艾托格列净治疗的 5499 名患者中, 有 444 人(占 8.1%)死于心血管原因或因心衰住院; 而接受安慰剂治疗的患者中有 250 人(占 9.1%)死于心血管原因或因心衰住院。此研究表明, 在主要心血管事件方面, 艾托格列净的作用并不低于或优于安慰剂。

4.2. 抗心脏结构重塑作用的研究进展

已有研究指出, SGLT2 抑制剂对心血管具有抗重塑作用。Verma 等[34]进行了一项随机双盲研究, 旨在探究恩格列净对 2 型糖尿病患者左心室质量的影响。研究对象为 97 名 2 型糖尿病患者, 平均年龄为 62.8 岁, 被随机分为恩格列净 10 mg/d 组或安慰剂组, 并进行了为期 6 个月的随访。主要结果是 6 个月的左心室质量随体表面积的变化(通过心脏磁共振成像测量的左心室体积指数(LVMI))。研究表明恩格列净使 LVMI 降低 2.6 g/m^2 , 而安慰剂组降低了 0.01 g/m^2 。另外, 与安慰剂相比, 恩格列净的治疗能使动态收缩压力显著降低。Yu 等人[35]在一项综述和荟萃分析中分析了 21 例对 56~73 岁随机对照试验的 SGLT2 抑制剂对心脏结构和功能的影响。随访时间平均 14 天至 1 年。在这项荟萃分析中, 与安慰剂或其他降糖药物相比, SGLT2 抑制剂对伴有或不伴有心脏的 T2DM 患者的 LVMI 没有显著影响。SGLT2 抑制剂在左室收缩末容积指数(LVESVI)、左心房容积指数(LAVI)、左心室射血分数(LVEF)与安慰剂或其他降糖药物之间也没有显著差异。在一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验中, Lee 等[36]对 $\text{LVEF} \leq 40\%$ 的情况进行了研究, 研究了 105 例糖尿病($n = 82$)和糖尿病前期($n = 23$)患者的血流动力学和心脏结构变化, 平均年龄 68 ± 11 岁。患者随机分配给恩格列净 10 mg/天或安慰剂, 随访 36 周。共同主要结局为 LVESVI 和 LVGLS。恩格列净治疗可使 LVESVI 降低 6 ml/m^2 , 左室舒张末期指数(LEDVI)降低 8.2 ml/m^2 , NT-proBNP 降低 28%。Shim 等研究者在最近的一项随机、双盲试验中, 对 60 名 T2DM 患者进行了研究, 探讨了达格列净对左心舒张功能的影响。患者按 1:1 随机分为达格列净 10 mg/d 或安慰剂组, 并进行 24 周的随访。主要终点是用舒张期负荷超声心动图(DSE)评估从基线到 24 周左室舒张储备(LVDR)的变化。结果显示两组患者的基线血流动力学、超声心动图或实验室检查结果相似。主要发现是在降糖治疗的基础上加用达格列净能改善运动时左室舒张功能、左心室充盈压和 E/e' , 但不能改善运动时的 LVMI 和 LAVI。

5. SGLT2 在心梗中的研究应用

有一项研究对小鼠(T2DM 模型)进行了左前降冠状动脉结扎术制作心肌梗死模型, 术后 1 周, 与二甲双胍治疗组相比, 经恩格列净处理的小鼠心肌收缩功能明显改善, 心脏重量与体重比降低, 小鼠存活率显著提高。恩格列净对小鼠心肌梗死面积和心肌纤维化有显著的减少作用, 同时也能明显改善心功能,

增加存活率。也在临床研究了 583 名接受 PCI 治疗的 T2DM 的急性心肌梗死患者。研究显示, 患者在接受 SGLT2 抑制剂治疗时, 心肌梗死受损范围较小, 炎症水平更为降低, 预后更好, 相较于其他降糖药物。

有 3 项评估 SGLT2 抑制在急性心肌梗死患者中的有效性和安全性的临床试验正在进行。EMMY 试验纳入了伴或不伴有糖尿病的 476 名严重急性心肌梗死患者, 心肌梗死后 3 天内给予恩格列净或安慰剂。主要终点是 6 个月的血浆 NT-proBNP 水平, 评估恩格列净对急性心肌梗死患者心功能和心力衰竭生物标志物的影响。EMPACT-MI 试验纳入了全球各个国家 5000 例具有心衰高风险的急性心肌梗死患者, 无论是否伴有糖尿病, 并在急性心肌梗死发生后的 14 天内接受恩格列净 10 mg/日或安慰剂的随机分配, 随访时间约为 2 年, 该研究的主要终点是首次因心力衰竭住院或全因死亡, 旨在评估恩格列净对急性心肌梗死后新发 HF 高风险患者住院治疗和死亡的安全性和有效性。DAPA-MI 试验则纳入了 6400 例非 T2DM 的急性心肌梗死患者, 这些患者在心肌梗死发生后的 7 至 10 天内接受达格列净或安慰剂的干预, 进行了为期 3 年的随访。该试验的主要结局是首次因心力衰竭住院或心血管死亡。对于合并 2 型糖尿病、慢性肾病或心力衰竭的急性心肌梗死患者, 通常心血管风险较高, SGLT2 抑制剂的多效性作用(如降糖、利尿、改善心脏代谢等)可能在这些人群中更为显著。在急性心肌梗死后出现的左心室射血分数下降或充血体征的患者, 也从 SGLT2 抑制剂治疗中获益。目前关于 SGLT2 抑制在急性心肌梗死患者中的最佳治疗方案尚未明确。不过, 一些临床试验已经探索了恩格列净等药物在此类患者中的有效性。

SGLT2 抑制剂对肾功能具有一定的保护作用, 在慢性肾脏病的患者中可持续减少白蛋白尿, 减缓从微量白蛋白尿到大量白蛋白尿的转变, 并阻止肾功能恶化从而阻止向终末期肾病的转变。对于合并慢性肾病的急性心肌梗死患者, 可能带来心肾双重获益。

6. 安全性

Wiviott 等[32]的 DECLARE-TIMI 研究中, 达格列净组与安慰剂组相比, 糖尿病酮症酸中毒、以及生殖器感染更常见。Zinman 等[33]报道了 7020 例年龄 ≥ 18 岁的高 CV 风险 T2DM 患者中恩格列净 vs PL 对 CV 的影响。尿脓毒症在内的泌尿和生殖器感染的不良事件在恩格列净组中略高, 但在恩格列净组和安慰剂组之间停药的情况相似。在急性心肌梗死是世界范围内发病率和死亡率居高不下的主要病因之一, 尽管治疗取得了实质性进展, 但患者发生心衰和不良临床结果的风险仍在增加。虽然已经证实 SGLT2 抑制剂在治疗慢性心衰方面具有显著效果, 但它们在急性心肌梗死后有心衰风险的患者中的作用仍不完全清楚。上述研究成果为深入研究和应用 SGLT2 抑制剂治疗心血管疾病提供了重要的学术理论基础, 然而尚需更多的临床研究来验证 SGLT2 抑制剂在急性心肌梗死中心血管保护的安全性和有效性。梗死期间, 治疗指南和相关建议通常会推荐暂停使用 SGLT2 抑制剂。因为急性心肌梗死后的早期阶段, 患者可能出现低血容量、低血压、酮症酸中毒或急性肾损伤等问题。令人欣慰的是, 在迄今为止的慢性和急性心衰试验中与安慰剂进行比较, 这些不良事件在使用 SGLT2 抑制剂治疗后发生的风险并不常见, 而且并没有显著升高。这种模式是否可能在心梗后出现尚不清楚。

7. 总结和展望

急性心肌梗死是世界范围内发病率和死亡率居高不下的主要病因之一, 尽管治疗取得了实质性进展, 但患者发生心衰和不良临床结果的风险仍在增加。虽然已经证实 SGLT2 抑制剂在治疗慢性心衰方面具有显著效果, 但它们在急性心肌梗死后有心衰风险的患者中的作用仍不完全清楚。上述研究成果为深入研究和应用 SGLT2 抑制剂治疗心血管疾病提供了重要的学术理论基础, 然而尚需更多的临床研究来验证 SGLT2 抑制剂在急性心肌梗死中心血管保护的安全性和有效性。

参考文献

- [1] Tsao, C.W., Aday, A.W., Almarazooq, Z.I., Anderson, C.A.M., Arora, P., Avery, C.L., *et al.* (2023) Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, **147**, e93-e621. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001123>
- [2] Mensah, G.A., Fuster, V., Murray, C.J.L., Roth, G.A., Mensah, G.A., Abate, Y.H., *et al.* (2023) Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *Journal of the American College of Cardiology*, **82**, 2350-2473. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.11.007>
- [3] Von Lewinski, D., Benedikt, M., Tripolt, N., Wallner, M., Sourij, H. and Kolesnik, E. (2021) Can Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT-2) Inhibitors Be Beneficial in Patients with Acute Myocardial Infarction? *Kardiologia Polska*, **79**, 503-509. <https://doi.org/10.33963/kp.15969>
- [4] 托波尔, 著. 霍勇, 王伟民, 高炜, 主译. 介入心脏病学[M]//赵良平, 刘海峰. 糖尿病. 第 5 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 25-53.
- [5] Bahit, M.C., Kochar, A. and Granger, C.B. (2018) Post-Myocardial Infarction Heart Failure. *JACC: Heart Failure*, **6**, 179-186. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.09.015>
- [6] Abdul-Ghani, M., Del Prato, S., Chilton, R. and DeFronzo, R.A. (2016) SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lessons Learned from the EMPA-REG OUTCOME Study. *Diabetes Care*, **39**, 717-725. <https://doi.org/10.2337/dc16-0041>
- [7] Chrysant, S.G., (2017) Promising Cardiovascular and Blood Pressure Effects of the SGLT2 Inhibitors: A New Class of Antidiabetic Drugs. *Drugs of Today*, **53**, 191-202. <https://doi.org/10.1358/dot.2017.53.3.2555985>
- [8] Dziuba, J., Alperin, P., Racketa, J., Iloeje, U., Goswami, D., Hardy, E., *et al.* (2014) Modeling Effects of SGLT-2 Inhibitor Dapagliflozin Treatment versus Standard Diabetes Therapy on Cardiovascular and Microvascular Outcomes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **16**, 628-635. <https://doi.org/10.1111/dom.12261>
- [9] Arnott, C., Li, Q., Kang, A., Neuen, B.L., Bompont, S., Lam, C.S.P., *et al.* (2020) Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e014908. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.014908>
- [10] McMurray, J.J.V., Solomon, S.D., Inzucchi, S.E., Køber, L., Kosiborod, M.N., Martinez, F.A., *et al.* (2019) Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, **381**, 1995-2008. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911303>
- [11] McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., *et al.* (2021) 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic HEART failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, **42**, 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- [12] Perkovic, V., Jardine, M.J., Neal, B., Bompont, S., Heerspink, H.J.L., Charytan, D.M., *et al.* (2019) Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **380**, 2295-2306. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1811744>
- [13] Cannon, C.P., Pratley, R., Dagogo-Jack, S., Mancuso, J., Huyck, S., Masiukiewicz, U., *et al.* (2020) Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **383**, 1425-1435. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2004967>
- [14] Heerspink, H.J.L., Stefánsson, B.V., Correa-Rotter, R., Chertow, G.M., Greene, T., Hou, F., *et al.* (2020) Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*, **383**, 1436-1446. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2024816>
- [15] Packer, M., Anker, S.D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S.J., Carson, P., *et al.* (2020) Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, **383**, 1413-1424. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2022190>
- [16] Anker, S.D., Butler, J., Filippatos, G., Ferreira, J.P., Bocchi, E., Böhm, M., *et al.* (2021) Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, **385**, 1451-1461. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107038>
- [17] O'Meara, E., McDonald, M., Chan, M., Ducharme, A., Ezekowitz, J.A., Giannetti, N., *et al.* (2020) CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFpEF, and Tafamidis in Amyloidosis. *Canadian Journal of Cardiology*, **36**, 159-169. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.11.036>
- [18] Lipscombe, L., Butalia, S., Dasgupta, K., Eurich, D.T., MacCallum, L., Shah, B.R., *et al.* (2020) Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update. *Canadian Journal of Diabetes*, **44**, 575-591. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2020.08.001>
- [19] Das, S.R., Everett, B.M., Birtcher, K.K., Brown, J.M., Januzzi, J.L., Kalyani, R.R., *et al.* (2020) 2020 Expert Consensus

- Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients with Type 2 Diabetes: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*, **76**, 1117-1145. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.037>
- [20] Cosentino, F., Grant, P.J., Aboyans, V., Bailey, C.J., Ceriello, A., Delgado, V., *et al.* (2019) 2019 ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration with the EASD: The Task Force for Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*, **41**, 255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
- [21] Seferović, P.M., Fragasso, G., Petrie, M., Mullens, W., Ferrari, R., Thum, T., *et al.* (2020) Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Heart Failure: Beyond Glycaemic Control. A Position Paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, **22**, 1495-1503. <https://doi.org/10.1002/ehj.1954>
- [22] Ren, B. and Chen, M. (2022) Effect of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Patients with Essential Hypertension and Pre-Hypertension: A Meta-Analysis. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, **13**, 1-15. <https://doi.org/10.1177/20420188221142450>
- [23] Kawasoe, S., Maruguchi, Y., Kajiya, S., Uenomachi, H., Miyata, M., Kawasoe, M., *et al.* (2017) Mechanism of the Blood Pressure-Lowering Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Obese Patients with Type 2 Diabetes. *BMC Pharmacology and Toxicology*, **18**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1186/s40360-017-0125-x>
- [24] Chilton, R., Tikkanen, I., Cannon, C.P., Crowe, S., Woerle, H.J., Broedl, U.C., *et al.* (2015) Effects of Empagliflozin on Blood Pressure and Markers of Arterial Stiffness and Vascular Resistance in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **17**, 1180-1193. <https://doi.org/10.1111/dom.12572>
- [25] Ikonomidis, I., Pavlidis, G., Thymis, J., Birba, D., Kalogeris, A., Kousathana, F., *et al.* (2020) Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors, and Their Combination on Endothelial Glycocalyx, Arterial Function, and Myocardial Work Index in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus after 12-Month Treatment. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e015716. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.015716>
- [26] Ho, K.L., Zhang, L., Wagg, C., Al Batran, R., Gopal, K., Levasseur, J., *et al.* (2019) Increased Ketone Body Oxidation Provides Additional Energy for the Failing Heart without Improving Cardiac Efficiency. *Cardiovascular Research*, **115**, 1606-1616. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz045>
- [27] Santos-Gallego, C.G., Requena-Ibanez, J.A., San Antonio, R., Ishikawa, K., Watanabe, S., Picatoste, B., *et al.* (2019) Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. *Journal of the American College of Cardiology*, **73**, 1931-1944. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.056>
- [28] Sternlicht, H. and Bakris, G.L. (2019) Blood Pressure Lowering and Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors (SGLT2is): More than Osmotic Diuresis. *Current Hypertension Reports*, **21**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0920-4>
- [29] Packer, M. (2018) Response by Packer to Letter Regarding Article, "Activation and Inhibition of Sodium-Hydrogen Exchange Is a Mechanism That Links the Pathophysiology and Treatment of Diabetes Mellitus with That of Heart Failure". *Circulation*, **137**, 1981-1982. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.033088>
- [30] Rehman, S.U. and Rahman, F. (2020) Evidence-Based Clinical Review on Cardiovascular Benefits of SGLT2 (Sodium-Glucose Co-Transporter Type 2) Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*, **12**, e9655. <https://doi.org/10.7759/cureus.9655>
- [31] Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K.W., de Zeeuw, D., Fulcher, G., Erond, N., *et al.* (2017) Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **377**, 644-657. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611925>
- [32] Wiviott, S.D., Raz, I., Bonaca, M.P., Mosenzon, O., Kato, E.T., Cahn, A., *et al.* (2019) Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **380**, 347-357. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1812389>
- [33] Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J.M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., *et al.* (2015) Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **373**, 2117-2128. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1504720>
- [34] Verma, S., Mazer, C.D., Yan, A.T., Mason, T., Garg, V., Teoh, H., *et al.* (2019) Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation*, **140**, 1693-1702. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.042375>
- [35] Yu, Y., Zhao, X., Wang, Y., Zhou, Q., Huang, Y., Zhai, M., *et al.* (2021) Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Cardiac Structure and Function in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with or without Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *Cardiovascular Diabetology*, **20**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01209-y>
- [36] Lee, M.M.Y., Brooksbank, K.J.M., Wetherall, K., Mangion, K., Roditi, G., Campbell, R.T., *et al.* (2021) Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients with Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation*, **143**, 516-525. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.052186>