

临床研究

· 综述 ·

口服降糖药物对 2 型糖尿病患者心血管结局的影响

杨菊红 孔岩 张立戈 单春艳

【摘要】 改善血糖控制可减少糖尿病患者的心血管并发症,不同药物的作用机制不同,其对心血管结局的影响不同。此外,继 2007 年对罗格列酮潜在心血管风险的认识之后,陆续开展了大量的前瞻性、随机、对照研究,评估降糖药物对糖尿病患者的心血管系统的影响。传统药物中二甲双胍及噻唑烷二酮类药物对糖尿病患者的心血管系统具有保护作用,但必须警惕噻唑烷二酮类药物可增加心力衰竭的风险;第二代及第三代磺脲类促泌剂及非磺脲类促泌剂并不增加患者心血管事件的发生风险。新型药物中并没有看到二肽基肽酶 4 抑制剂对心血管系统具有有利或不良影响,是否增加心力衰竭风险目前结果并不统一。而胰高血糖素样肽-1 受体激动剂及钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 可减少糖尿病患者的心血管疾病风险并降低死亡率;但由于数据有限,仍需要更广泛的研究加以证实。

【关键词】 糖尿病;心血管疾病;心力衰竭;降糖药物

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81473472);天津市应用基础与前沿技术研究计划(17JCZDJC34700)

Effects of hypoglycemic agents on cardiovascular outcome Yang Juhong, Kong Yan, Zhang Liyi, Shan Chunyan. Department of Diabetic Nephropathy, Key Laboratory of Hormones and Development (Ministry of Health), Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, The Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Shan Chunyan, Email:chunyanshan@yahoo.com

【Abstract】 Beneficial effect of improved glycemic control on cardiovascular complications has been well established. However, different hypoglycemic agents have different effects on cardiovascular outcome because of their different pharmaceutical function. Since 2007, the rosiglitazone experience aroused awareness of potential cardiovascular risk associated with diabetes drugs. Large prospective randomized clinical researches exploring the cardiovascular safety of hypoglycemic agents have been designed and finished. Among the traditional agents, metformin and thiazolidinedione are associated with improved cardiovascular outcome, although there is an increased risk of heart failure for thiazolidinedione. Insulin secretagogues including the second and the third generation of sulfonylurea insulin secretagogues and non-sulfonylurea insulin secretagogues are neutral in respect of their cardiovascular risks. Among the new agents, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor does not increase or decrease cardiovascular event and the evidence in term of their risk of heart failure are inconsistent. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and sodium/glucose cotransporter 2 are proved to decrease the risk of cardiovascular disease as well as the mortality in type 2 diabetic patients. However, because the evidence is limited, further researches are still needed to draw the final conclusion.

【Key words】 Diabetes mellitus; Cardiovascular diseases; Heart failure; Hypoglycemic agents

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81473472); Tianjin Research Program of Application Foundation and Advanced Technology of China (17JCZDJC34700)

心血管疾病(CVD)是 2 型糖尿病患者常见慢

性并发症,也是患者过早死亡的主要原因。临床试验及荟萃分析已证实改善血糖控制可改善 CVD 预后。然而,由于药物作用机制的差异,其对 2 型糖尿病患者心血管结局的影响也不同;同时一些抗糖尿病药物尽管可以降低血糖,但却增加 CVD 的风险。本研究主要关注了以心血管结局为研究终点的不同

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2017.05.009

作者单位:300070 天津医科大学代谢病医院糖尿病肾病科,天津医科大学代谢病医院内分泌研究所,卫生部激素与发育重点实验室,天津市代谢性疾病重点实验室

通信作者:单春艳,Email:chunyanshan@yahoo.com

降糖药物的大型前瞻性、随机、对照临床研究。不仅综述了传统降糖药物心血管结局影响的最新结果,同时对新近发布的或正在进行的降糖新药的心血管安全性试验进行综述,希望有助于临床医生选择和制定合适的降糖治疗方案。

1 传统降糖药物对心血管作用的新证据

1.1 二甲双胍 英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)显示,对于具有低 CVD 风险且体重超过理想体重 120% 的新诊患者,二甲双胍可使其心肌梗死、冠心病死亡及全因死亡率分别降低 39%、50% 和 36%。UKPDS 后十年研究中,二甲双胍使心肌梗死(33%)和任何原因引起的死亡(33%)风险进一步下降。最近的一项荟萃分析纳入了 179 项随机、对照研究及 25 项观察性研究,发现相对于磺脲类药物,二甲双胍明显降低心血管相关死亡的发生^[1]。此外,目前正在进行的哥本哈根胰岛素及二甲双胍治疗研究(C-IMT)及二甲双胍对 1 型糖尿病患者血管影响研究(REMOVAL)拟分别对 950 例 2 型糖尿病患者及 500 例 1 型糖尿病患者进行研究,严格校正他汀类药物的使用情况,因此有可能揭示二甲双胍本身独立于调脂药物的心血管保护作用(NCT00657943)。

基于二甲双胍明显的心血管保护作用,研究人员评价了非糖尿病患者应用二甲双胍的心血管作用。颈动脉粥样硬化:二甲双胍胰岛素抵抗干预研究(CAMERA)中,非 2 型糖尿病患者应用二甲双胍治疗 18 个月,与对照组相比并没有明显改善颈动脉内膜中层厚度进展的作用^[2]。然而,由于该研究患者同时应用他汀类调脂药,后者可能掩盖了二甲双胍的心血管保护作用。MetCAB 研究入选了 100 例因急性 ST 段抬高型心肌梗死拟择期行冠状动脉搭桥术的非糖尿病患者,评价术前短期(3 d)应用二甲双胍(0.5 g tid)是否可以减少心肌梗死面积,改善缺血/再灌注损伤后左心室功能。结果未发现二甲双胍短期应用可改善肌钙蛋白水平(心肌损伤标志物)、以及术后 24 h 心律失常发生率、ICU 停留时间等指标^[3]。但以上研究均为短期研究,正在进行的另一项大型前瞻性随访研究——非糖尿病性高血糖研究(GLINT, ISRCTN34875079)可能会揭示长期应用二甲双胍对糖尿病高危患者的心血管影响。

1.2 磺脲类药物 磺脲类药物可导致低血糖并使体重增加,这些均与 CVD 风险增加有关。此外,一些非选择性磺脲类药物可同时阻断心肌细胞的 ATP 敏感性钾离子通道,从而阻断了心肌的预缺血机制,一直被认为会加重心血管事件。早在 1970 年即有研究显示,磺脲类药物增加 CVD 死亡率,为此 FDA

强调应在磺脲类药物的处方信息中增加警示标志。之后一些基于大型数据库的回顾性研究以及少数前瞻性研究认为磺脲类药物增加 CVD 风险,尤其是格列本脲。然而意外的是大型前瞻性临床研究包括 UKPDS、ADVANCE、美国控制糖尿病心血管风险行动(ACCORD)研究,均未发现长期应用磺脲类药物增加 CVD 发病率及死亡率。同时,近期一些荟萃分析也没有得到一致的结论。近期刚刚发表的研究对二代及三代磺脲类药物的心血管影响进行了荟萃分析,共 47 项随机、对照临床研究(37 650 例患者)入选,随访至少 52 周。结果显示,长期应用磺脲类药物并不增加全因及心血管死亡率,也未增加心肌梗塞或卒中的危险^[4]。由于以上研究均不是以心血管结局为主要研究终点的研究,因此,磺脲类药物是否增加或减少 2 型糖尿病患者的 CVD 风险可能还需要等待 CAROLINA 研究结果。

1.3 非磺脲类胰岛素促泌剂 那格列奈和瑞格列奈是苯丙氨酸衍生物的代表性药物,通过促进胰岛素分泌而降低血糖,由于作用位点与磺脲类药物不同,苯丙氨酸衍生物与受体的结合和解离速度均较快,主要降低餐后血糖,而且低血糖及体重增加风险相对降低,因而 CVD 风险相对较低。研究显示,不管是那格列奈还是瑞格列奈,均不影响 CVD 危险因素。与此一致的是,2012 年的一项大型研究比较了不同胰岛素促泌剂的心血管安全性。入选对象为既往合并或不合并心肌梗死的 2 型糖尿病患者。随访 3 年后研究发现,不管是否合并心肌梗死,瑞格列奈与二甲双胍相比并不增加患者的 CVD 及死亡风险^[5]。最近发表的研究观察了 740 例因缺血性心脏病入院的 2 型糖尿病患者,发现与格列苯脲及格列齐特相比,瑞格列奈治疗 30 d 并不增加患者的心血管事件及死亡率^[6]。因此,不管是长期研究还是短期研究,均未发现苯丙氨酸衍生物对 2 型糖尿病患者心血管系统有不良影响。

1.4 噻唑烷二酮类药物(TZDs) TZDs 具有明显多重心血管保护作用:增加胰岛素敏感性、改善血脂、改善内皮细胞功能等,理论上可减少 2 型糖尿病患者的 CVD 患病风险及死亡率。2011 年,因对罗格列酮心血管安全性的担忧,FDA 限制了罗格列酮在美国的使用,同年该药撤出欧洲市场。2013 年,FDA 重新审查了相关资料,认为罗格列酮没有增加总体心血管风险并解除了该药的限制。

PRO-active 研究是一项大型的以评价吡格列酮心血管安全性为主要目的的前瞻性、随访、对照研究。5 238 例有明显 CVD 的 2 型糖尿病患者被随机

分为吡格列酮组 (45 mg/d) 或安慰剂组。结果显示,吡格列酮并不增加冠状动脉和外周血管事件的发生风险 (风险比 = 0.90, 95% CI: 0.80 ~ 1.02, $P=0.10$), 但降低全因死亡、非致死性心肌梗死、卒中的风险 (0.84, 95% CI: 0.72 ~ 0.98, $P=0.03$)^[7]。卒中后胰岛素抵抗干预 (IRIS) 试验是近期发表的研究,受试者为 3 876 例胰岛素抵抗合并缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作的非糖尿病患者。结果显示,吡格列酮治疗 4.8 年,患者卒中及心肌梗死的风险降低了 24%^[8]。此外,一项纳入 19 个随机临床试验 (总人数 16 390) 的荟萃分析中,吡格列酮显著降低死亡、心肌梗死和中风的复合终点 (风险比 = 0.82, 95% CI: 0.72 ~ 0.94, $P=0.005$)^[8]。然而值得注意的是,以上心血管保护作用与吡格列酮的抗动脉粥样硬化作用有关;由于吡格列酮还具有明显的水钠潴留作用,不管是 PROactive 研究还是荟萃分析,均发现吡格列酮可增加充血性心力衰竭的风险。TZDs 增加心力衰竭的机制一方面与肾小管上皮细胞对钠、水的重吸收增加有关,另一方面可能由于 TZDs 的胰岛素增敏作用改变了既往心肌细胞超能量负荷状态,从而出现心肌功能异常。值得注意的是,虽然 TZDs 并不增加心力衰竭相关的死亡率,仍然建议高危心力衰竭患者停用或谨慎应用 TZDs。

1.5 α 糖苷酶抑制剂 在 STOP-NIDDM 中, 1 429 名糖耐量减低者随机分为阿卡波糖或安慰剂组,随访 3.3 年,结果发现阿卡波糖使 2 型糖尿病风险降低 25%,高血压延迟发病,且大血管事件较安慰剂组减少 49%。然而,该研究的心血管事件总数 ($n=47$) 较小,因而尚不能得出阿卡波糖对糖尿病患者的心血管具有保护作用。近期开展的心血管二级预防试验入组 7 000 例糖耐量减低合并冠心病的患者,评价在常规心脏药物治疗基础上联合阿卡波糖的心脏保护作用,期待进一步的研究结果^[9]。

2 新型降糖药物的心血管结局研究

2.1 二肽基肽酶 (DPP)-4 抑制剂 阿格列汀心血管安全性研究 (EXAMINE) 共包括 5 380 例 2 型糖尿病合并急性心肌梗死或不稳定型心绞痛 (近 15 ~ 90 d 发作) 的患者,并没有发现阿格列汀与主要不良心血管事件的发生率增加有关^[10]。在沙格列汀心血管结局实验 (savor-timi) 中,16 492 例 2 型糖尿病合并高 CVD 风险或已合并 CVD 的患者随机分为沙格列汀或安慰剂治疗,也发现沙格列汀并不增加心血管事件的风险^[11]。与此同时,研究也证实西他列汀不增加患者的 CVD 风险^[12]。

需要注意的是,虽然最终数据尚未确定,但几项试验已观察到 DPP-4 抑制剂可以增加心力衰竭的风险。在 savor-timi 试验中沙格列汀使心力衰竭住院增加 27%,尤其是之前存在高血浆脑钠肽水平、心力衰竭或慢性肾脏病的患者^[11,13]。在 EXAMINE 研究中也发现,阿格列汀治疗组中因心力衰竭住院的比例升高,虽然未达统计学差异;但对于基线无明显心力衰竭的患者,阿格列汀使心力衰竭住院的风险明显增加。进一步分析也提示对于之前存在高血浆脑钠肽的患者,心力衰竭住院的风险进一步增加^[10]。在为期一年维格列汀与糖尿病患者左室功能 (VIVID) 研究中,254 例 2 型糖尿病且同时合并纽约心脏协会心功能分级 I 到 III 级的心力衰竭患者,被随机分为维格列汀组或安慰剂组,1 年后发现两组左室功能和心力衰竭住院没有差异。然而,维格列汀组患者左心室舒张末期容积增加^[14-16]。然而目前并未发现 DPP-4 抑制剂增加心力衰竭的机制^[16]。此外,在 TECOS 研究中也未发现 DPP-4 抑制剂增加患者心力衰竭住院风险^[17]。因此,DPP-4 是否真的增加糖尿病患者的的心力衰竭风险并没有一致结论,可能不同的 DPP-4 抑制剂的风险不同;同时也期待正在进行的更大规模的利格列汀心血管结局研究 (CAROLINA) 的结果。

2.2 GLP-1 受体激动剂 对 GLP-1 心血管安全性评价的第一个研究为 ELIXA 研究 (利司那肽治疗 2 型糖尿病合并急性冠脉综合征患者心血管事件的评估)。该研究纳入 6 068 例存在 CVD 高危风险的 2 型糖尿病患者,主要复合终点是心肌梗死、卒中、因不稳定型心绞痛住院。结果发现,与安慰剂相比,利司那肽对心血管事件发生的影响无明显差异,也没有增加患者心力衰竭住院的风险。甚至对于近期合并急性冠脉综合征的患者,也没有发现利司那肽可增加心血管相关死亡及心力衰竭入院的风险^[18]。而对于另一种 GLP-1 受体激动剂利拉鲁肽,研究结果发现,其具有明显的心血管保护作用。LEADER 研究 (利拉鲁肽心血管结局研究) 纳入了 9 340 例存在 CVD 高危风险的 2 型糖尿病患者,平均随访 3.8 年后发现,利拉鲁肽组患者主要终点事件 (风险比 = 0.87, 95% CI: 0.78 ~ 0.97, $P<0.001$)、CVD 相关死亡 (风险比 = 0.78, 95% CI: 0.66 ~ 0.93, $P=0.007$) 及任何原因相关死亡率均明显降低 (风险比 = 0.85, 95% CI: 0.74 ~ 0.97, $P=0.02$)。但非致死性心肌梗死、非致死性卒中率和心力衰竭住院率无显著差异^[19]。同时,另一项有关索马鲁肽心血管安全性的大型前瞻性、随机、对照研究结果也于

近期公布。该研究招募了 2 735 例 2 型糖尿病患者,其中 83% 合并明确 CVD 和(或)慢性肾病。受试者接受索马鲁肽(0.5 或 1.0 mg, 1 周 1 次)或安慰剂治疗 104 周。结果索马鲁肽治疗组主要复合终点明显下降,非致死性心肌梗死、非致死性卒中及心血管相关死亡均明显下降^[20]。GLP-1 受体激动剂具有明显的代谢调节作用,可降低血压、改善血脂、减轻体重,因而可能通过延缓动脉粥样硬化保护糖尿病患者的血管系统。此外,最近研究人员提出了“能量限制学说”,认为 GLP-1 对下丘脑、胃肠道及胰腺的作用可激活能量限制通路,达到对血管系统的保护作用。值得注意的是, GLP-1 受体激动剂具有增加心率的作用,该不良反应是否带来潜在的危害,或者可被 GLP-1 受体激动剂其他心血管保护作用抵消,仍期待其他种类 GLP-1 受体激动剂的研究结果。

2.3 钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT)2 抑制剂
临床试验表明, SGLT2 抑制剂不仅可降低 HbA1c, 而且具有明确的降低收缩压和减轻体重的作用,且单用时低血糖风险少。

EMPA-REG 是第一个旨在评价 SGLT2 抑制剂恩格列净心血管安全性的临床研究。7 020 例 2 型糖尿病患者在常规治疗基础上(包括调脂、降压治疗)联合 10、25 mg 恩格列净或安慰剂治疗 3 年。结果发现,恩格列净组主要复合终点与安慰剂组相比下降 14%;其中心血管相关死亡降低 38%,心力衰竭住院治疗下降 35%^[21]。值得注意的是,恩格列净没有减少非致死性心肌梗死或卒中的风险,提示恩格列净对心脏结局的改善与动脉粥样硬化、血糖、血压的改善无关^[22-23]。至于 SGLT2 改善糖尿病心脏结局的机制尚不明确。由于该研究中超过 80% 的患者应用血管紧张素转换酶或血管紧张素 II 受体拮抗剂类药物,推测 SGLT2 可能通过调节非经典肾素-血管紧张素-醛固酮系统而对心脏有叠加保护效益^[18]。更多的分析认为 SGLT2 可能通过渗透性利尿作用降低了血容量^[21-22]。最近有研究提出了“超级能量学说”,认为 SGLT2 可调节脂肪酸代谢,使 β -羟基丁酸合成增加,有利于心肌细胞线粒体对能量的有效利用,因此保护了心功能^[24]。此外, SGLT2 的其他作用(包括血压、体重、尿白蛋白的改善)均可能在一定程度上保护了心功能。

但恩格列净的心脏保护作用是否可扩展到其他 SGLT2 抑制剂? 一项荟萃分析对 21 项 II b/III 期临床研究分析认为,达格列净治疗 104 周并不增加也不降低老年 2 型糖尿病患者的 CVD 风险^[25]。与此

同时,在另一项研究中,922 例具有 CVD 风险的 2 型糖尿病患者接受达格列净治疗 24 周,未发现达格列净对患者心血管结局有明显影响^[26]。近期,一项荟萃分析入选了 37 项临床研究,分析 SGLT2(卡格列净、达格列净、恩格列净)的心血管安全性。结果发现,仅恩格列净可以显著减少全因死亡及主要大血管事件,但该保护作用仅仅来自于 EMPA-REG 一项研究^[27]。临床研究已经显示不管是卡格列净还是达格列净均具有降低血压、尿酸及体重等心血管系统保护作用^[28-29]。刚刚公布的一项多国参与的大型前瞻性临床研究(CVD-REAL 研究)显示,不管是达格列净、卡格列净还是恩格列净,均可减少 2 型糖尿病患者心力衰竭入院及心力衰竭死亡的风险,提示恩格列净的保护作用是类效应,而非个体效应^[30]。但更多的证据仍期待正在进行中的大型临床研究结果,包括卡格列净心血管评估研究(CANVAS)、卡格列净对糖尿病肾病患者的肾脏结局的评估(CREDENCE)研究,以及达格列净心血管评估研究(DECLARE-TIMI 58)等。

3 结论

在已经上市的降糖药物中,有些药物对心血管有益,而另一些药物可能带来心血管系统的潜在风险。而且随着新一类药物的不断开发和使用,降糖药物的种类不断增多,增加了 2 型糖尿病患者血糖管理的复杂性。因此,对于存在高 CVD 风险的 2 型糖尿病患者,在制定降糖方案时,不仅要考虑降糖疗效,也应综合考虑药物对 CVD 的风险,权衡利弊。

参 考 文 献

- [1] Maruthur NM, Tseng E, Hutflless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2016, 164(11): 740-751. DOI: 10.7326/M15-2650.
- [2] Preiss D, Lloyd SM, Ford I, et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(2): 116-124. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70152-9.
- [3] El Messaoudi S, Nederlof R, Zuurbier CJ, et al. Effect of metformin pretreatment on myocardial injury during coronary artery bypass surgery in patients without diabetes (MetCAB): a double-blind, randomised controlled trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015, 3(8): 615-623. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00121-7.
- [4] Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L, et al. The association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials [J]. PLoS Med, 2016, 13(4): e1001992. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001992.

- [5] Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(15):1900-1908. DOI:10.1093/eurheartj/ehr077.
- [6] Huang Y, Abdelmoneim AS, Light P, et al. Comparative cardiovascular safety of insulin secretagogues following hospitalization for ischemic heart disease among type 2 diabetes patients: a cohort study [J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(2):196-202. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2014.11.012.
- [7] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2005, 366(9493):1279-1289. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
- [8] Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(14):1321-1331. DOI:10.1056/NEJMoa1506930.
- [9] Holman RR, Bethel MA, Chan JC, et al. Rationale for and design of the Acarbose Cardiovascular Evaluation (ACE) trial [J]. *Am Heart J*, 2014, 168(1):23-29. e2. DOI:10.1016/j.ahj.2014.03.021.
- [10] White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14):1327-1335. DOI:10.1056/NEJMoa1305889.
- [11] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14):1317-1326. DOI:10.1056/NEJMoa1307684.
- [12] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(3):232-242. DOI:10.1056/NEJMoa1501352.
- [13] Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial [J]. *Circulation*, 2014, 130(18):1579-1588. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389.
- [14] Fonarow GC. Diabetes medications and heart failure: recognizing the risk [J]. *Circulation*, 2014, 130(18):1565-1567. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012883.
- [15] Bhatt DL, Cavender MA. Do dipeptidyl peptidase-4 inhibitors increase the risk of heart failure? [J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2(6):583-585. DOI:10.1016/j.jchf.2014.05.005.
- [16] Wu S, Hopper I, Skiba M, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants [J]. *Cardiovasc Ther*, 2014, 32(4):147-158. DOI:10.1111/1755-5922.12075.
- [17] McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, et al. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: secondary analysis of a randomized clinical trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(2):126-135. DOI:10.1001/jamacardio.2016.0103.
- [18] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(23):2247-2257. DOI:10.1056/NEJMoa1509225.
- [19] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4):311-322. DOI:10.1056/NEJMoa1603827.
- [20] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19):1834-1844. DOI:10.1056/NEJMoa1607141.
- [21] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22):2117-2128. DOI:10.1056/NEJMoa1504720.
- [22] Rajasekaran H, Lytvyn Y, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes; the emerging role of natriuresis [J]. *Kidney Int*, 2016, 89(3):524-526. DOI:10.1016/j.kint.2015.12.038.
- [23] DeFronzo RA. The EMPA-REG study: what has it told us a diabetologist's perspective [J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(1):1-2. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2015.10.013.
- [24] Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "thrifty substrate" hypothesis [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(7):1108-1114. DOI:10.2337/dc16-0330.
- [25] Fioretto P, Mansfield TA, Ptaszynska A, et al. Long-term safety of dapagliflozin in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of phase II b/III studies [J]. *Drugs Aging*, 2016, 33(7):511-522. DOI:10.1007/s40266-016-0382-1.
- [26] Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TW, et al. Dapagliflozin's effects on glycemia and cardiovascular risk factors in high-risk patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(7):1218-1227. DOI:10.2337/dc14-0315.
- [27] Tang H, Fang Z, Wang T, et al. Meta-analysis of effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular outcomes and all-cause mortality among patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(11):1774-1780. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.08.061.
- [28] Davies MJ, Trujillo A, Vijapurkar U, et al. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(4):426-429. DOI:10.1111/dom.12439.
- [29] Dziuba J, Alperin P, Racketa J, et al. Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(7):628-635. DOI:10.1111/dom.12261.
- [30] Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study [J]. *Circulation*, 2017, 136(3):249-259. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.