

· 指南与共识 ·

恩格列净/二甲双胍复方制剂临床应用专家指导意见

《恩格列净/二甲双胍复方制剂临床应用专家指导意见》编写组

通信作者:母义明,解放军总医院第一医学中心内分泌科,北京 100853, Email: muyiming@301hospital.com.cn; 朱大龙,南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科 210008, Email: zhudalong@nju.edu.cn

【摘要】 2 型糖尿病及其并发症带来沉重的社会和家庭医疗经济负担,需要更为有效的新型治疗药物以改善其临床结局。二甲双胍是治疗 2 型糖尿病的基础用药,具有强效降糖以及降糖之外的多种益处,可与多种降糖药联用。新型降糖药物恩格列净除具有良好的降糖效果外,还能减轻体重、降低血压和血尿酸水平,具有明确的心血管和肾脏保护作用。恩格列净/二甲双胍复方制剂疗效确切,可以减少患者服药次数,提高依从性,为临床提供了一种简便有效的治疗选择。

【关键词】 恩格列净;二甲双胍;动脉粥样硬化性心血管疾病;慢性肾脏疾病;心力衰竭

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20220530-05068

Expert opinion on empagliflozin/metformin fixed-dose combination for treatment of type 2 diabetes

Expert Group for Guidance of EMPA/MET FDC

Corresponding author: Mu Yiming, Department of Endocrinology, First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China, Email: muyiming@301hospital.com.cn; Zhu Dalong, Department of Endocrinology, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China, Email: zhudalong@nju.edu.cn

【Abstract】 Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its complications enforce heavy social and family medical economic burden, and there is great need to develop more effective novel drugs to improve clinical outcome. Metformin is the basic drug for treating T2DM. Besides potent hypoglycemic effect, it has additional benefits, and can be used in combination with various hypoglycemic drugs. In addition to its significant hypoglycemic effect, the new hypoglycemic drug empagliflozin can also reduce body weight, blood pressure and serum levels of uric acid, and has the validated protective effects on heart and kidney. Empagliflozin/metformin fixed-dose combination has definite curative effect, with advantages of reducing dosing frequency and improving patients' compliance. It provides a simple and effective option for clinic treatment.

【Keywords】 Empagliflozin; Metformin; Atherosclerotic cardiovascular disease; Chronic kidney disease; Heart failure

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20220530-05068

当前我国糖尿病患病率仍呈上升趋势,其中 2 型糖尿病(T2DM)是糖尿病的主要临床类型。在生活方式干预基础上给予口服降糖药物治疗仍然是指南推荐的 T2DM 的主要治疗模式,初始治疗一般为生活方式干预联合二甲双胍。对临床试验的系统评价结果显示二甲双胍可降低糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)1.0%~1.5%。随着 T2DM 的进展,单一口服降糖药物常无法长期维持理想的血糖控制,60% 以上患者需要联用其他降糖药物^[1]。而对于血糖明显升高的新发 T2DM 患者,指南推荐两种降糖药

物起始联合治疗^[2];对于合并心血管疾病或肾脏疾病的 T2DM 患者,指南推荐优先联用具有心血管和肾脏获益证据的钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium-glucose cotransporter-2, SGLT2)抑制剂或胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂。研究证实,SGLT2 抑制剂恩格列净除具有良好的降糖作用外,还具有确切的心血管和肾脏保护作用,并能改善最终临床结局^[3-4]。恩格列净/二甲双胍复方制剂(empagliflozin/metformin fixed-dose combination, EMPA/MET FDC)将恩格列净和二甲双胍

两种活性药物以固定剂量比例组合,为简化 T2DM 治疗提供了更多选择。

1 恩格列净/二甲双胍复方制剂的适用人群或使用时机

目前我国上市的 EMPA/MET FDC 为二甲双胍恩格列净片,其规格为每片含二甲双胍 500 mg 和恩格列净 5 mg;每日 2 次、每次 1 片随餐服用;根据治疗有效性和耐受性逐渐增加剂量,最大剂量每日 4 片。T2DM 患者在没有二甲双胍或恩格列净禁忌证的前提下,EMPA/MET FDC 的适用人群或使用时机建议如下:(1)新诊断、HbA1c \geq 7.5%且 $<$ 10%者的起始治疗。(2)给予二甲双胍或恩格列净单药治疗 3 个月后血糖控制仍未达标,或者治疗方案中已经包含二甲双胍和恩格列净两种药物时,可以转换为 EMPA/MET FDC 治疗。(3)EMPA/MET FDC 可以与多种其他降糖药物联合应用以增强治疗效果,可以联合的药物包括胰岛素促泌剂、噻唑烷二酮类、糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂、胰岛素及胰岛素类似物等。(4)合并动脉粥样硬化性心血管病(ASCVD)或心血管疾病风险高危、心力衰竭(HF)及慢性肾脏病(CKD)者。

2 恩格列净与二甲双胍联合治疗的有效性和安全性

恩格列净与二甲双胍的作用机制互补,二者联用可协同降糖,同时减轻体重、降低血压,不额外增加药物不良反应,不影响各自的药代动力学特性,是一种值得推荐的相对安全有效的治疗方案。二甲双胍和恩格列净均通过非胰岛素依赖途径发挥降糖作用,单独使用不增加低血糖风险。二甲双胍主要通过减少肝脏葡萄糖的输出,增加外周组织对葡萄糖的摄取和利用而降低血糖;二甲双胍还可以通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)改善肌肉、脂肪、肝脏的能量代谢^[5]。恩格列净主要通过抑制肾脏对葡萄糖的重吸收、降低肾糖阈、促进尿糖的排出而发挥降糖作用;恩格列净还可以通过增加尿葡萄糖排泄导致能量损失而减轻体重,通过利尿、利钠、减重等作用而降低血压^[6-7]。

恩格列净与二甲双胍联合治疗 T2DM 的疗效确切,总体安全性良好。多项临床试验证实,在二甲双胍基础上联合恩格列净治疗可以进一步降低

HbA1c 0.4%~0.8%,减轻体重 2~4 kg,降低收缩压 3~5 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);降糖疗效与联合 DPP-4 抑制剂相当,而在低血糖、体重以及长期(2 年)血糖管理方面优于联合格列美脲^[8-13]。系统综述显示,恩格列净治疗组总体耐受性良好,未额外增加低血糖事件和胃肠道不良反应。但是,尿路感染(多为轻、中度,4.2%~14.3%)和生殖器感染(0~9.9%)的发生率增加,尤以女性多见。在恩格列净组中观察到总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)水平略有升高,但其临床意义很小。恩格列净组红细胞压积水平轻度升高(0.6%~2.7%),这可能与 SGLT2 抑制剂的利尿作用有关^[14]。

在健康受试者中进行的药代动力学研究表明,不同规格的 EMPA/MET FDC 与相应剂量的恩格列净和二甲双胍自由联合给药具有生物等效性,药代动力学特性不会相互影响^[15]。临床研究显示,不同规格的 EMPA/MET FDC 每日 2 次治疗 24 周,可以降低 HbA1c 1.9%~2.1%(基线 HbA1c 8.6%~8.9%),HbA1c $<$ 7%达标率、体重减轻 $>$ 5%的患者比例方面均优于恩格列净或者二甲双胍单药治疗^[16]。恩格列净治疗相关尿路感染发生率为 5.9%~12.4%,女性(12.9%~23.0%)明显高于男性(0~5.6%);生殖器感染发生率为 1.8%~6.4%,女性(1.5%~8.2%)略高于男性(0~6.0%)^[16]。

此外,患者因服用多种降糖药物会导致对治疗依从性的降低,这不仅影响血糖达标,而且增加住院风险和医疗成本^[17-18]。EMPA/MET FDC 可以简化糖尿病治疗方案,减少服药次数,从而有利于提高治疗依从性,改善长期临床结局,节约医疗成本^[14,19]。

3 恩格列净、二甲双胍对心血管代谢危险因素的影响

T2DM 与肥胖、胰岛素抵抗、非酒精性脂肪性肝病、高血压、血脂异常、高尿酸血症等密切相关。减轻体重尤其是减少内脏脂肪、降低血压、改善血脂和血尿酸水平均有助于降低心血管事件的发生风险^[20]。恩格列净与二甲双胍联用可以显著改善多重心血管及代谢异常的危险因素:(1)恩格列净和二甲双胍均具有减轻体重的作用,并可以改善 T2DM 胰岛素抵抗和非酒精性脂肪性肝病的病情^[21],且二者起始联合效果更佳^[16]。(2)恩格列净可使 T2DM 患者收缩压降低 3~5 mmHg^[8-13,22]。

(3) 恩格列净对血脂的影响是双重的: 在 EMPA-REG OUTCOME 研究中, 与安慰剂相比, 恩格列净轻度升高 LDL-C 和 HDL-C, 但无临床意义^[23]。二甲双胍能够改善脂肪的合成与代谢, 降低 TC 和 LDL-C 水平而保持或轻微增加 HDL-C 水平^[24-25]。(4) 恩格列净可降低血尿酸约 43.6 $\mu\text{mol/L}$, 且效果在长期治疗期间持续存在^[26]。短期、小样本的研究认为, 二甲双胍治疗可以降低血尿酸水平, 这可能与降低体重、改善胰岛素抵抗从而降低血尿酸生成和增加血尿酸排泄等有关^[27]。

4 恩格列净、二甲双胍对心血管和肾脏结局的影响

降糖药物的心血管安全性及临床获益备受关注。虽然目前尚未开展关于 EMPA/MET FDC 的心血管结局研究, 但是, 多项研究充分证实恩格列净能够带来显著的心血管和肾脏获益; 另外, 长期使用二甲双胍也与心血管事件发生及死亡风险下降显著相关。

ASCVD 是 T2DM 患者致死和致残的重要原因。EMPA-REG OUTCOME 结果显示^[23], 与安慰剂相比, 恩格列净治疗使合并 ASCVD 的 T2DM 患者主要复合终点事件(心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中)风险下降 14%, 心血管死亡风险下降 38%。EMPA-REG OUTCOME 事后分析显示, 无论患者的基线体重指数如何, 恩格列净联合或不联合二甲双胍治疗均可带来心血管获益^[28-29]。大型真实世界研究 EMPRISE 结果显示^[30], 与 DPP-4 抑制剂相比, 恩格列净治疗使合并或不合并 ASCVD 的 T2DM 患者的扩展心血管结局相对风险降低 27%, HF 住院风险降低 44%。这一研究结果提示对于低心血管风险的患者采用恩格列净治疗也可带来获益。

HF 是 T2DM 常见的心血管事件之一, 且预后更差。T2DM 中 HF 的发生率约为 14.9%^[31]。EMPEROR-Reduced 结果显示, NYHA 心功能 II ~ IV 级、左室射血分数(LVEF) $\leq 40\%$ 的慢性 HF (HFrEF) 患者(约 50% 伴糖尿病), 恩格列净治疗较安慰剂显著降低心血管死亡和 HF 住院的主要复合终点风险 25%, 降低首次和复发 HF 住院风险 30%, 降低肾脏复合终点风险 50%^[32]。这一证据也支持了恩格列净可用于合并 CKD 的 HF 人群, 或有可能减缓 HF 患者的肾脏损害进展。EMPEROR-Preserved 研究是为了观察恩格列净能否在 LVEF >

40% 的慢性 HF (HFpEF) 患者(约 49% 伴糖尿病)中降低 HF 住院风险以及能否提高 HF 患者的生存率^[33]。结果显示, 与安慰剂相比, 恩格列净能显著降低心血管死亡和 HF 住院的主要复合终点风险 21%, 降低首次和复发 HF 住院风险 27%。基于上述两项研究结果, 恩格列净成为首个被证实可以有效治疗全阶段 HF 的降糖药物。

糖尿病相关 CKD 已经成为我国 CKD 住院的首要原因。SGLT2 抑制剂不仅可以改善肾脏“软终点”(蛋白尿进展), 对“硬终点”[包括估算的肾小球滤过率(eGFR)下降 $\geq 40\%$ 或血清肌酐加倍、终末期肾病或肾脏替代治疗、肾病所致的死亡]也具有显著的改善作用^[34-35]。EMPA-REG OUTCOME 研究中预设肾脏终点为次要研究终点, 结果显示, 恩格列净治疗较安慰剂可以降低肾病新发或恶化风险 39%、血肌酐加倍风险 44%、需要肾脏替代治疗风险 55%、进展为大量白蛋白尿的风险 38%。另外, 事后分析显示, 在治疗的前 4 周, 恩格列净组有 28.3% 的患者(多为接受利尿剂治疗或 CKD 晚期患者)经历了 eGFR 下降 $>10\%$, 但其后的血管和肾脏获益并未受初始 eGFR 下降的影响。大型真实世界研究 EMPRISE 东亚地区亚组的肾脏分析显示恩格列净可显著降低患者总体终末期肾病的风险, 这一结果进一步补充并支持了有关恩格列净治疗的肾脏结局方面获益的证据^[36]。正在进行的 EMPA-KIDNEY 研究将进一步完善恩格列净用于 CKD 患者肾脏“硬终点”的证据。

二甲双胍作为治疗 T2DM 的基本用药, 尽管目前缺乏大型安慰剂对照的心血管保护作用证据, 但多项研究显示长期使用二甲双胍与减少心血管事件和降低心血管死亡风险相关^[37-41]。UKPDS 研究表明, 新诊断的肥胖 T2DM 患者长期使用二甲双胍可带来心血管获益, 该结论也得到了一些小型的阳性药物对照试验、大型观察性研究和荟萃分析的支持^[37-41]。二甲双胍可以用于 T2DM 合并稳定型 HF 患者, 在重度或急性 HF 患者中禁用。二甲双胍有助于降低 T2DM 合并 HF 患者的死亡风险, 但在 LVEF $<40\%$ 或合并 CKD 的患者中这一风险降低的效果并不显著^[42]。

值得特别提出的是, 越来越多的证据表明降糖治疗越早、越积极, T2DM 的远期结局越好, 尤其是

对于微血管并发症结局。无论是通过减少高血糖暴露还是降糖的“记忆效应”,只要是安全且可耐受,达到和维持正常范围的 HbA1c 目标值都是有益的。因此,两种药物起始联合治疗显然比一种药物更加有效;而基于患者的心血管风险和合并症情况,恩格列净联合二甲双胍治疗可以在实现强效降糖的同时也能改善临床结局。

5 恩格列净/二甲双胍复方制剂在特殊人群中使用及注意事项^[43-44]

5.1 特殊人群用药 (1)肾功能不全者:治疗开始前应先评估肾功能,之后每年至少监测 1 次肾功能,肾功能下降并趋于中度肾功能不全时,建议每年监测 2~4 次肾功能。根据 eGFR 调整用药剂量,原则如下:eGFR ≥ 60 ml \cdot min $^{-1}\cdot(1.73)^{-1}$ 无需调整剂量;eGFR 为 45~59 ml \cdot min $^{-1}\cdot(1.73)^{-1}$ 时需减量;eGFR <45 ml \cdot min $^{-1}\cdot(1.73)^{-1}$ 时禁用。(2)肝功能不全者:肝功能受损,尤其是血清转氨酶超过 3 倍正常上限、严重肝功能不全、失代偿期肝硬化等患者,二甲双胍蓄积增加乳酸酸中毒风险,应避免使用该药。(3)老年人群:不建议单纯基于年龄调整该药的剂量。恩格列净相关的不良反应(如血容量减少和泌尿生殖系感染)更常见于 75 岁以上的患者。由于老年患者的 eGFR 下降会降低肾脏对二甲双胍的清除率,需加强对肾功能的监测。(4)需要含碘对比剂影像学检查的患者,在检查前必须停止服用该药,在检查完成至少 48 h 且经过再次检测肾功能稳定后可以恢复用药。(5)不推荐该药用于 1 型糖尿病、18 岁以下儿童和青少年 T2DM、妊娠期和哺乳期妇女。

5.2 注意事项 (1)坚持生酮饮食、低碳水化合物饮食、碳水化合物的摄入量明显减少时、或存在高血糖导致急性并发症(如脱水或高渗状态)等人群应禁用或停药。(2)在合并有急性感染(较为严重的上呼吸道感染、肺部感染、急性胃肠炎等)、慢性腹泻和发生严重疾病(如急性心肌梗死、卒中发作等)时禁用或停药。因为在此情况下发生“血糖正常的糖尿病酮症酸中毒”的风险增加。(3)当胰岛素促泌剂或胰岛素与 EMPA/MET FDC 联合使用时,需要适当减少胰岛素促泌剂或胰岛素的剂量,以降低低血糖发生风险。(4)使用 EMPA/MET FDC 治疗时,患者生殖器真菌感染和尿路感染风险增加;需要

抗感染治疗时,建议暂停该药,感染治愈后可继续谨慎使用;发生严重尿路感染(如尿脓毒症和肾盂肾炎等)者建议停用该药;如半年内反复发生泌尿生殖系统感染,不推荐使用该药。(5)在开始 EMPA/MET FDC 治疗之前,应评估并纠正肾功能受损患者、老年人、收缩压低和正在接受利尿剂治疗的患者的血容量状态,并警惕急性肾损伤。(6)对于正在服用利尿剂或其他降压药物的 T2DM 合并高血压患者,使用 EMPA/MET FDC 时应密切监测血压,警惕体位性低血压,及时调整用药。(7)其他:用药过程中,定期监测 LDL-C 水平和维生素 B₁₂ 水平;避免过度饮酒和极低碳水化合物饮食;在择期手术、剧烈运动之前 24 h 或者发生急性应激性事件时应停药;怀疑发生会阴部坏死性筋膜炎者应停药。

6 总结

T2DM 的防治策略已然转变为包括控制血糖在内的多重代谢危险因素综合管理,力求降糖达标同时减少心血管事件,实现微血管和大血管的双重保护。临床医生应针对 T2DM 不同人群的患病特点,适时、合理地选择不同药物的联合治疗方案。恩格列净与二甲双胍联合治疗有助于控制 T2DM 多重心血管危险因素,减少糖尿病相关的远期并发症;恩格列净/二甲双胍复方制剂可以简化治疗方案,提高治疗依从性,并节约医疗成本,为患者带来更大程度的治疗获益。

执笔者:余学锋,华中科技大学同济医学院附属同济医院 湖北武汉 430030

专家委员会(按姓氏拼音排序):陈丽(山东大学齐鲁医院);陈莉明(天津医科大学朱宪彝纪念医院);冯波(同济大学附属东方医院);符茂雄(海南医学院第二附属医院);谷卫(浙江大学医学院附属第二医院);郭立新(北京医院);洪天配(北京大学第三医院);雷闽湘(中南大学湘雅医院);李延兵(中山大学附属第一医院);刘建萍(南昌大学第二附属医院);刘礼斌(福建医科大学附属协和医院);母义明(解放军总医院第一医学中心);秦贵军(郑州大学第一附属医院);全会标(海南省人民医院);单忠艳(中国医科大学附属第一医院);时立新(贵黔国际总医院);苏恒(云南省第一人民医院);苏青(上海新华医院);王广(北京朝阳医院);肖新华(北京协和医院);徐玉善(昆明医科大学第一附属医院);薛耀明(南方医科大学南方医院);杨国庆(解放军总医院海南医院);余学锋(华中科技大学同济医学院附属同济医院);曾龙驿(中山大学附属第三医院);张波(中日友好医院);张

弛(湖南省人民医院);钟历勇(北京天坛医院);周智广(中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所);朱大龙(南京大学医学院附属鼓楼医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ji L, Lu J, Weng J, et al. China type 2 diabetes treatment status survey of treatment pattern of oral drugs users [J]. J Diabetes, 2015, 7(2): 166-173. DOI: 10. 1111/1753-0407. 12165.
- [2] American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment; Standards of Medical Care in Diabetes-2022 [J]. Diabetes Care, 2022, 45 (Suppl 1): S125-S143. DOI: 10. 2337/dc22-S009.
- [3] Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. Diabetes Obes Metab, 2014, 16 (10): 984-993. DOI: 10. 1111/dom. 12307.
- [4] Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. Cardiovascular safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of data from randomized placebo-controlled trials [J]. Diabetes Obes Metab, 2016, 18(10): 1034-1040. DOI: 10. 1111/dom. 12734.
- [5] Glossmann HH, Lutz OMD. Pharmacology of metformin-an update [J]. Eur J Pharmacol, 2019, 865: 172782. DOI: 10. 1016/j. ejphar. 2019. 172782.
- [6] Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors [J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14(1): 83-90. DOI: 10. 1111/j. 1463-1326. 2011. 01517. x.
- [7] Filippatos TD, Tsimihodimos V, Elisaf MS. Mechanisms of blood pressure reduction with sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors [J]. Expert Opin Pharmacother, 2016, 17(12): 1581-1583. DOI: 10. 1080/14656566. 2016. 1201073.
- [8] Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia [J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(12): 1154-1160. DOI: 10. 1111/dom. 12185.
- [9] Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Diabetes Care, 2014, 37(6): 1650-1659. DOI: 10. 2337/dc13-2105.
- [10] Merker L, Häring HU, Christiansen AV, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in people with type 2 diabetes [J]. Diabetic Medicine, 2015, 32(12): 1555-1567. DOI: 10. 1111/dme. 12814.
- [11] DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin [J]. Diabetes Care, 2015, 38(3): 384-393. DOI: 10. 2337/dc14-2364.
- [12] Ferrannini E, Berk A, Hantel S, et al. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2013, 36(12): 4015-4021. DOI: 10. 2337/dc13-0663.
- [13] Ridderstrale M, Andersen KR, Zeller C, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(9): 691-700. DOI: 10. 1016/S2213-8587(14)70120-2.
- [14] Kedia R, Kulkarni S, Ross M, et al. Spotlight on empagliflozin/metformin fixed-dose combination for the treatment of type 2 diabetes: a systematic review [J]. Patient Prefer Adherence, 2016, 10: 1999-2006. DOI: 10. 2147/PPA. S85748.
- [15] Rojas C, Link J, Meinicke T, et al. Pharmacokinetics of fixed-dose combinations of empagliflozin/metformin compared with individual tablets in healthy subjects [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2016, 54(4): 282-292. DOI: 10. 5414/CP202425.
- [16] Hadjadj S, Rosenstock J, Meinicke T, et al. Initial combination of empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2016, 39(10): 1718-1728. DOI: 10. 2337/dc16-0522.
- [17] Lau DT, Nau DP. Oral antihyperglycemic medication nonadherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2004, 27(9): 2149-2153. DOI: 10. 2337/diacare. 27. 9. 2149.
- [18] Balkrishnan R, Rajagopalan R, Camacho FT, et al. Predictors of medication adherence and associated health care costs in an older population with type 2 diabetes mellitus: a longitudinal cohort study [J]. Clin Ther, 2003, 25(11): 2958-2971. DOI: 10. 1016/s0149-2918(03)80347-8.
- [19] Lokhandwala T, Smith N, Sternhufvud C, et al. A retrospective study of persistence, adherence, and health economic outcomes of fixed-dose combination vs loose-dose combination of oral anti-diabetes drugs [J]. J Med Econ, 2016, 19(3): 203-212. DOI: 10. 3111/13696998. 2015. 1109518.
- [20] Dekkers CCJ, Gansevoort RT, Heerspink HJL. New diabetes therapies and diabetic kidney disease progression: the role of SGLT-2 inhibitors [J]. Curr Diab Rep, 2018, 18(5): 27. DOI: 10. 1007/s11892-018-0992-6.
- [21] Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT Trial) [J]. Diabetes Care, 2018, 41(8): 1801-1808. DOI: 10. 2337/dc18-0165.
- [22] 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. DOI: 10. 2337/dc14-1096.
- [23] 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.
- [24] Gillani SW, Ghayedi N, Roosta P, et al. Effect of metformin on lipid profiles of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Pharm Bioallied Sci, 2021, 13 (1) : 76-82. DOI: 10. 4103/jpbs. JPBS_370_20.
- [25] Weng S, Luo Y, Zhang Z, et al. Effects of metformin on blood lipid profiles in nondiabetic adults: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Endocrine, 2020, 67 (2) : 305-317. DOI: 10. 1007/s12020-020-02190-y.
- [26] Zhao D, Liu H, Dong P. Empagliflozin reduces blood pressure and uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. J Hum Hypertens, 2019, 33 (4) : 327-339. DOI: 10. 1038/s41371-018-0134-2.
- [27] 曹雯, 孙洪平, 范尧夫, 等. 二甲双胍对尿酸代谢的影响及其机制 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37 (13) : 3376-3378. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2017. 13. 116
- [28] Inzucchi SE, Fitchett D, Jurišić-Eržen D, et al. Are the cardiovascular and kidney benefits of empagliflozin influenced by baseline glucose-lowering therapy [J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22 (4) : 631-639. DOI: 10. 1111/dom. 13938.
- [29] Ji Q, Ji L, Mu Y, et al. Effect of empagliflozin on cardiorenal outcomes and mortality according to body mass index: A subgroup analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial with a focus on Asia [J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23 (8) : 1886-1891. DOI: 10. 1111/dom. 14415
- [30] Paterno E, Pawar A, Franklin JM, et al. Empagliflozin selected cardiovascular and safety outcomes in routine care: First results from the empagliflozin comparative effectiveness and safety (EMPRISE) study [C]. Metabolism, 2020, 104. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2019. 12. 072.
- [31] Einarson TR, Acs A, Ludwig C, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017 [J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17 (1) : 83. DOI: 10. 1186/s12933-018-0728-6.
- [32] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure [J]. N Engl J Med, 2020, 383 (15) : 1413-1424. DOI: 10. 1056/NEJMoa2022190.
- [33] Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction [J]. N Engl J Med, 2021, 385 (16) : 1451-1461. DOI: 10. 1056/NEJMoa2107038
- [34] Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes: systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials [J]. Am Heart J, 2021, 232 : 10-22. DOI: 10. 1016/j. ahj. 2020. 10. 064.
- [35] Cao H, Liu Y, Tian Z, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors benefit to kidney and cardiovascular outcomes for patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease 3b-4: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2021, 180 : 109033. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2021. 109033.
- [36] Seino Y, Kim DJ, Yabe D, et al. Cardiovascular and renal effectiveness of empagliflozin in routine care in East Asia: results from the EMPRISE East Asia study [J]. Endocrinol Diabetes Metab, 2020, 4 (1) : e00183. DOI: 10. 1002/edm2. 183.
- [37] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2008, 359 (15) : 1577-1589. DOI: 10. 1056/NEJMoa0806470
- [38] Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease [J]. Diabetes Care, 2013, 36 (5) : 1304-1311. DOI: 10. 2337/dc12-0719.
- [39] Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients [J]. Circ Heart Fail, 2013, 6 (3) : 395-402. DOI: 10. 1161/CIRCHEARTFAILURE. 112. 000162.
- [40] Han Y, Xie H, Liu Y, et al. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis [J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18 (1) : 96. DOI: 10. 1186/s12933-019-0900-7.
- [41] Zhang K, Yang W, Dai H, et al. Cardiovascular risk following metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: results from meta-analysis [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 160 : 108001. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2020. 108001.
- [42] Schernthaner G, Brand K, Bailey CJ. Metformin and the heart: Update on mechanisms of cardiovascular protection with special reference to comorbid type 2 diabetes and heart failure [J]. Metabolism, 2022, 130 : 155160. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2022. 155160.
- [43] 纪立农, 郭立新, 郭晓蕙, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂临床合理应用中国专家建议 [J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24 (10) : 865-870. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-6187. 2016. 10. 01.
- [44] Dashora U, Gregory R, Winocour P, et al. Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) and Diabetes UK joint position statement and recommendations for non-diabetes specialists on the use of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in people with type 2 diabetes (January 2021) [J]. Clin Med (Lond), 2021, 21 (3) : 204-210. DOI: 10. 7861/clinmed. 2021-0045.