

## · 指南与共识 ·

## 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病专家共识

《钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病专家共识》专家组

通信作者:陈莉明, Email: xfx22081@vip. 163. com; 赵家军, Email: jjzhao@sdu. edu. cn

**【摘要】** 随着 2 型糖尿病病情进展,传统的阶梯治疗是一种“Treat to failure”的治疗策略。经过治疗理念的发展和变迁,2 型糖尿病治疗策略应该由“Treat to failure”转为追求“Treat to Success”的治疗策略。其中,治疗成功更全面的定义应为通过早期/起始联合治疗达到血糖长期稳定控制,心肾并发症综合管理,和更好的治疗依从性,从而最大程度的减缓或阻止疾病进展,减少微血管和大血管并发症及其相关危险因素。为实现追求治疗成功策略,或糖尿病的综合管理目标,应更早地使用更积极的联合治疗方案,提高治疗依从性、减缓或阻止 2 型糖尿病进展和远期并发症的发生发展。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)为新型口服降糖药,除降糖外,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。二甲双胍是国内外指南一致推荐的基础降糖药。SGLT2i 联合二甲双胍可针对 2 型糖尿病不同的病理生理缺陷,发挥机制互补、协同增效的降糖作用,更有助于维持血糖控制,同时还可以带来多重代谢获益,延缓疾病进展,改善糖尿病临床结局,为国内外指南推荐的“双一线”联合治疗方案。SGLT2i/二甲双胍复方制剂具备两种药物的治疗优势,可进一步简化治疗,具有提高治疗依从性和方便性、降低治疗费用等优势,提供了更多选择。为了让临床医生对 SGLT2i 联合二甲双胍治疗方案有更全面的认识,根据最新的循证医学证据和研究新进展,制定了本共识。

**【关键词】** 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂;二甲双胍;糖尿病,2 型;动脉粥样硬化性心血管疾病;心力衰竭;慢性肾脏病;共识

DOI:10. 3760/cma. j. cn121383-20230725-07036

### Expert consensus on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors with metformin in patients with type 2 diabetes mellitus

Expert Group for Expert Consensus on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors with Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Corresponding author: Chen Liming, Email: xfx22081@vip. 163. com; Zhao Jiajun, Email: jjzhao@sdu. edu. cn

**【Abstract】** With the progression of type 2 diabetes mellitus, the traditional stepwise treatment is a futile strategy known as “Treat to failure”. With the evolution of treatment concepts, the approach to managing type 2 diabetes should shift from “Treat to failure” to striving for “Treat to Success”. In this context, a more comprehensive definition of “Treat to Success” involves achieving long-term stable blood glucose control through early/initiation combination therapy, comprehensive management of cardiovascular and renal complications, and improving treatment compliance. This approach aims to significantly slow down or halt disease progression and reduce the occurrence of microvascular and macrovascular complications along with their associated risk factors. To achieve the goal of “Treat to Success” or comprehensive diabetes management, it’s advisable to use combination therapy earlier, enhance treatment compliance, and slow down or prevent the progression of type 2 diabetes and its long-term complications. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) are a novel class of oral antidiabetic medications that not only lower blood glucose levels but also offer definite cardiovascular and renal protection, leading to improved clinical outcomes. Metformin is a recommended foundational antidiabetic drug in guidelines worldwide. Combining SGLT2i with metformin can target various pathological and physiological defects of type 2 diabetes, leveraging complementary mechanisms for synergistic glycemic control. This approach not only aids in maintaining blood glucose control but also provides multiple metabolic benefits, slowing disease progression and enhancing clinical outcomes in diabetes, aligning with the dual first-line combination therapy approach recommended by international guide-

lines. SGLT2i/metformin combination formulations combine the therapeutic advantages of both medications, further simplifying treatment and increasing treatment compliance, convenience, and cost-effectiveness, providing more options for patients. In order to provide clinicians with a more comprehensive understanding of the SGLT2i combined with metformin treatment regimen, this consensus has been developed based on the latest evidence from evidence-based medicine and recent research advancements.

**【Keywords】** Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor; Metformin; Diabetes mellitus, Type 2; Atherosclerotic cardiovascular disease; Heart failure; Chronic kidney disease; Consensus

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20230725-07036

我国糖尿病患病人数高达 1.298 亿,治疗率和控制率均不理想<sup>[1]</sup>。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者常合并其他慢性疾病,尤其心肾疾病,是其致残和致死的主要原因,为糖尿病防治带来沉重负担。

血糖达标是 T2DM 管理的关键,但因糖尿病发病机制复杂,且随病情进展单药治疗往往难以有效维持理想的血糖控制,大约 2/3 患者需要同时使用  $\geq 2$  种降糖药物<sup>[2]</sup>,因此及时、合理地联合不同作用机制的降糖药物,对于早期血糖达标并长期维持至关重要。UKPDS 研究(UK Prospective Diabetes Study)证实,早期严格血糖控制可降低大血管和微血管并发症风险<sup>[3-6]</sup>。对于血糖明显升高的新诊断 T2DM 患者,指南推荐可起始联合治疗<sup>[7]</sup>。同时,对于合并心肾疾病或高危因素的 T2DM 患者,国内外指南推荐优先选择具有心血管和肾脏获益证据的降糖药物,如钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, SGLT2i)或胰高糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂(GLP-1RA)<sup>[7-10]</sup>,以改善患者预后。

二甲双胍目前仍是指南推荐的基础降糖药物之一<sup>[7-10]</sup>,临床应用经验丰富;SGLT2i 为新型口服降糖药,除降糖外,还具有确切的心血管和肾脏保护作用,并改善最终临床结局。这两种药物联合使用是临床常用的一种联合治疗方案。为了让临床医生对 SGLT2i 联合二甲双胍治疗方案有更全面的认识,结合国内外研究现状和我国临床实践,我们组织内分泌领域专家制定本共识,旨在规范和促进 SGLT2i 联合二甲双胍在 T2DM 人群中的合理应用,为 T2DM 的临床诊疗和患者管理提供参考和建议。主要推荐意见,见表 1。

## 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂联合二甲双胍方案的合理性和优势

### 一、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂的作用机制、特点与临床地位

SGLT2i 是一类新型口服降糖药,该类药物通过

抑制 SGLT2 和(或)SGLT1 的作用抑制葡萄糖重吸收,降低肾糖阈、促进葡萄糖从尿液排泄,从而达到降低血液循环中葡萄糖水平的作用<sup>[11]</sup>。SGLT2i 除良好降糖作用外,SGLT2i 还兼具减重、降压、调脂、降尿酸等多重代谢获益,尤其具有直接的心脏和肾脏保护作用<sup>[12-17]</sup>。

基于 SGLT2i 的循证积累,其在各大指南中的治疗地位不断提升。2023 美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)指南推荐,对于合并动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)或高危因素、心力衰竭(heart failure, HF)和(或)慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的 T2DM 患者,SGLT2i 可作为一线治疗首选药物<sup>[7]</sup>。《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》推荐,对于合并 ASCVD 或有高危因素、HF、CKD 的 T2DM 患者,无论糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)是否达标,被证实具有心肾获益的 SGLT2i 均可作为优选方案<sup>[8]</sup>。2023 国家标准化代谢性疾病管理中心(National Metabolic Management Center, MMC)代谢病管理指南推荐,合并 ASCVD 或有高危因素、合并 HF 的 T2DM 患者,应起始并全程使用 SGLT2i;合并 CKD 的 T2DM 患者,无论血糖情况或是否使用二甲双胍,只要估算肾小球滤过率(estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR)  $\geq 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ,推荐首选肾脏获益明确的 SGLT2i<sup>[10]</sup>。

### 二、二甲双胍的作用机制、特点与使用现状

二甲双胍的主要降糖机制为:作用于肝脏,可抑制糖异生、减少肝糖输出;作用于外周组织(肌肉、脂肪),可提高胰岛素敏感性、增加对葡萄糖的摄取和利用、促进肌肉糖原合成、降低游离脂肪酸;作用于肠道,抑制肠壁细胞摄取葡萄糖、促进葡萄糖向肠道排泄、提高 GLP-1 水平<sup>[18-21]</sup>。二甲双胍作用的分子机制可能与通过作用于 PEN2( $\gamma$ -分泌酶的一个亚基),激活腺苷酸活化蛋白激酶,改善肌肉、脂肪及肝脏的能量代谢有关<sup>[20]</sup>。国内外糖尿病指南或共识中均推荐二甲双胍作为 T2DM 患者控

表 1 主要推荐建议

推荐内容	推荐级别	证据水平
<b>适用人群与使用时机</b>		
1. 大多数成人 T2DM 患者和需要严格控制血糖的 T2DM 患者,若诊断时 HbA1c $\geq 7.5\%$ ,可尽早启动二甲双胍联合 SGLT2i 治疗或使用 SGLT2i/二甲双胍 FDC。	I	A
2. 二甲双胍或 SGLT2i 单药治疗,3 个月仍未达到个体化的血糖控制目标者,可选择两药自由联合治疗或使用 SGLT2i/二甲双胍 FDC。	I	A
3. 其他种类降糖药单药治疗,3 个月仍未达到个体化的血糖控制目标者,可以考虑更换降糖方案,推荐 SGLT2i/二甲双胍联合治疗或使用 SGLT2i/二甲双胍 FDC;正在使用 SGLT2i 和二甲双胍联合方案的患者,可转换为含相同剂量的 SGLT2i/二甲双胍 FDC。	I	A
4. 合并 ASCVD 或其高危因素的 T2DM 患者,不论 HbA1c 是否达标,可优先选择具有 ASCVD 获益证据的 SGLT2i 或 SGLT2i/二甲双胍 FDC;患者已经接受 SGLT-2i 治疗,如 HbA1c 不达标且不适合使用其他类别具有明确心血管获益的降糖药物,首选联合二甲双胍。	I	A
5. 合并 HF 的 T2DM 患者,不论 HbA1c 是否达标,可优先选择 SGLT2i 或 SGLT2i/二甲双胍 FDC(需注意二甲双胍不适用于急性 HF 和潜在乳酸酸中毒患者);患者已经接受 SGLT-2i 治疗,如 HbA1c 不达标且不适合使用其他类别具有明确心血管获益的降糖药物,首选联合二甲双胍。	I	A
6. T2DM 合并 CKD 或 DKD 患者,不论 HbA1c 是否达标,可优先选择 SGLT2i 或 SGLT2i/二甲双胍 FDC(eGFR 使用限制请参见特殊人群章节) <sup>[7,8,23,89]</sup> ,患者已经接受 SGLT-2i 治疗,如 HbA1c 不达标且不适合使用其他类别具有明确肾脏获益的降糖药物,首选联合二甲双胍。	I	A
7. 合并超重或肥胖的 T2DM 患者,可优先选择 SGLT2i 或 SGLT2i/二甲双胍 FDC,在此基础上如有进一步减重和血糖控制的需求,可联合其他具有减重作用的降糖药物或二甲双胍。	I	A
<b>T2DM 特殊人群用药</b>		
1. 二甲双胍在 eGFR $<45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者中慎用或根据说明书使用,在 eGFR $<30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者中禁用;SGLT2i 在 eGFR $<20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 不推荐起始治疗,但患者如果正在使用本品治疗,可继续。	II b	B
2. 患者血清转氨酶超过正常上限 3 倍以上或有严重肝功能不全时应避免使用二甲双胍或与其与 SGLT2i 的 FDC。	III	B
3. 出现肾功能减退的老年患者,需要加强定期监测肾功能(3~6 个月检查 1 次)。	II a	B
4. BMI $<18.5 \text{ kg/m}^2$ 的患者慎用 SGLT2i 联合二甲双胍治疗。	II b	B
5. 患者需要接受造影检查前和检查时、麻醉/手术时。	III	B
6. T1DM、18 岁以下儿童和青少年 T2DM、妊娠期和哺乳期妇女。	III	B

注:T2DM:2 型糖尿病;T1DM:1 型糖尿病;SGLT2i:钠葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂;HbA1c:糖化血红蛋白 A1c;eGFR:估算的肾小球滤过率;ASCVD:动脉粥样硬化性心血管疾病;CKD:慢性肾脏病;DKD:糖尿病肾脏病;HF:心力衰竭;MACE:主要心血管不良事件;BMI:体重指数;推荐级别:I:推荐使用,II a:应当考虑,II b:可以考虑,III:不推荐使用;证据水平:A:高质量证据,B:中等质量证据

制血糖的基础降糖药物<sup>[7-8,21-22]</sup>。在没有 SGLT2i 心肾保护强适应证的情况下,建议二甲双胍作为首选一线降糖药物用于 T2DM,并一直保留在糖尿病治疗方案中<sup>[22]</sup>。因改善心肾临床结局需要优先使用 SGLT2i 治疗时,二甲双胍可作为联合治疗方案中首选的降糖药物。改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南推荐二甲双胍联合 SGLT2i 作为糖尿病合并 CKD 患者的一线降糖方案<sup>[23]</sup>。

### 三、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂联合二甲双胍(复方制剂)方案的合理性和优势

T2DM 发病机制复杂<sup>[24]</sup>,单一机制降糖药物常难以长期维持理想的血糖控制,容易出现治疗失败,因此,联合使用不同机制的降糖药物在糖尿病治疗中具有诸多优势。起始/早期联合治疗能够使血糖尽早达标,延长有效控制血糖的时间、延缓 T2DM 进展,降低相关并发症风险,改善患者预后<sup>[25]</sup>。2023 ADA 指南推荐,对于 HbA1c 水平超过个体目标 1.5%~2.0% 的患者,应考虑初始联合治

疗<sup>[7]</sup>。2023 美国临床内分泌医师学会(American Association of Clinical Endocrinologists, AACE)指南推荐,对于新诊断为 T2DM 的高血糖(HbA1c $\geq 7.5\%$ )患者,单药治疗不易达到 HbA1c 目标时,应考虑早期联合药物治疗<sup>[9]</sup>。MMC 代谢病管理指南第二版推荐,若生活方式干预血糖控制不达标,当 HbA1c $\geq 7.5\%$ ,应选择联合治疗方案<sup>[10]</sup>。

SGLT2i 联合二甲双胍可针对 T2DM 不同的病理生理缺陷,覆盖多重病理生理机制和多个靶点,发挥机制互补、协同增效的降糖作用<sup>[26]</sup>。SGLT2i 联合二甲双胍相较其他联合方案依从性更好,便于临床使用<sup>[27]</sup>,二者联合(复方制剂)的降糖疗效优于等剂量的单药治疗,联合(或复方制剂)治疗可以减少为控制血糖达标而依靠单药增加剂量所带来的一些不良反应,降低治疗失败的风险。同时,T2DM 与多种心血管危险因素密切相关,易合并心肾疾病,尽早干预并选择具有心肾获益的药物治疗,可降低心肾疾病发生风险及不良事件发生。基于 SGLT2i 和二甲双胍各自的作用机制、获益、特点



及国内外指南推荐的“双一线”联合治疗地位,两者联合治疗在 T2DM 综合管理中的优势更加突出。

## 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂联合二甲双胍治疗方案的疗效与获益

### 一、降糖疗效

SGLT2i 和二甲双胍均具有良好的降糖疗效。二甲双胍单药治疗可使 HbA1c 下降 1.0%~1.5%<sup>[28]</sup>,SGLT2i 单药治疗降低 HbA1c 达 0.5%~1.2%<sup>[8]</sup>。

多项临床试验证实,SGLT2i 联合二甲双胍治疗 T2DM 的降糖疗效确切,总体安全性良好。新诊断 T2DM 患者,起始 SGLT2i 和二甲双胍联合治疗可降低 HbA1c 1.77%~2.08%,较二甲双胍单药治疗额外降低 0.55%<sup>[29]</sup>。Meta 分析显示,亚洲 T2DM 患者在二甲双胍治疗基础上加用 SGLT2i,HbA1c 进一步降低 0.6%<sup>[30]</sup>。二甲双胍基础上加用 SGLT2i 或磺脲类(sulfonylureas, SU)或二肽基肽酶 IV 抑制剂(DPP-4i)治疗,以二甲双胍联合 SGLT2i 治疗 HbA1c 降幅最大。二甲双胍联合 SGLT2i 的长期降糖效果显著优于二甲双胍联合 SU,且治疗时间越长,优势越明显<sup>[31-32]</sup>。

二甲双胍单药控制不佳的 T2DM 患者,加用 SGLT2i 可改善胰岛  $\beta$  细胞功能<sup>[33-34]</sup>。另外,SGLT2i 可使脂肪因子中的瘦素下降、脂联素升高,有助于改善胰岛素抵抗<sup>[35]</sup>。

### 二、心脏获益

作为新型降糖药物,目前广泛使用的 SGLT2i 达格列净、恩格列净、卡格列净、艾托格列净等均依照美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的要求,进行了心血管结局试验(Cardiovascular Outcomes Trials, CVOT)。研究证实,SGLT2i 可以降低 T2DM 患者的主要心血管不良事件(Major Adverse Cardiovascular Events, MACE)终点发生率、全因死亡率和 HF 住院风险<sup>[12-14,16,36-37]</sup>。Meta 分析显示,SGLT2i 治疗使全因死亡风险下降 13%,心血管死亡风险下降 14%,心血管死亡或因 HF 首次住院的复合终点风险下降 26%,心血管死亡或因 HF 再次住院的复合终点风险下降 25%<sup>[38]</sup>。达格列净和恩格列净均在射血分数降低和射血分数保留的 HF 患者(合并或不合并 T2DM)的研究证明,SGLT2i 可降低心血管死亡或心力衰竭恶化风险<sup>[17,39-41]</sup>。Meta 分析显示,联合或不联合二甲双胍治疗,SGLT2i 均明显降低 MACE、HF

住院或心血管死亡、主要肾脏不良结局和全因死亡风险<sup>[42]</sup>。SGLT2i 对患者的心血管保护作用可能存在多种机制,包括降低心脏前后负荷、优化心脏能量代谢、抑制心脏异常重构、延缓动脉粥样硬化、改善多重心血管危险因素等<sup>[43-44]</sup>。

长期使用二甲双胍被证明与心血管疾病和心血管死亡风险降低相关。UKPDS 研究表明,二甲双胍可显著降低肥胖 T2DM 患者的全因死亡和心肌梗死风险<sup>[4]</sup>。SPREAD 研究证实,在我国有冠心病病史的 T2DM 患者中,与格列吡嗪相比,二甲双胍的主要心血管事件发生率显著下降<sup>[45]</sup>。另有 Meta 分析显示,二甲双胍显著降低 T2DM 合并 CKD 1~3 期患者的 MACE 风险和全因死亡率<sup>[46]</sup>。二甲双胍对心血管的潜在保护机制包括改善血糖、减轻体重、调节肠道菌群、调节凝血功能、减少炎症和氧化应激、改善血管内皮功能等<sup>[47-48]</sup>。

### 三、肾脏获益

SGLT2i 在糖尿病患者的 CVOT 研究证实,SGLT2i 可使糖尿病患者肾脏复合终点的风险显著下降<sup>[13,15,36,49-52]</sup>。Meta 分析表明,使用 SGLT2i 能够降低透析、肾移植或因肾病死亡风险,减少终末期肾病发生率和急性肾损伤风险<sup>[53]</sup>。SGLT2i 在 CKD 合并或不合并 T2DM 的患者中进一步证明了其肾脏获益:DAPA-CKD 研究显示,达格列净显著降低肾脏硬终点风险 39%,降低肾脏特异性复合终点风险 44%,降低肾脏透析、肾脏移植和肾病死亡复合终点风险 34%<sup>[49]</sup>;CREDENCE 研究显示,卡格列净治疗可降低肾脏复合硬终点风险达 30%<sup>[15]</sup>;恩格列净 EMPA-Kidney 研究表明肾脏病进展风险显著降低 28%<sup>[54]</sup>。SGLT2i 肾脏获益的可能机制包括降低肾小球囊内压、保护肾脏免受缺氧损伤、抑制交感神经系统等。

### 四、降低体重

二甲双胍和 SGLT2i 均有一定的减重作用<sup>[55-57]</sup>,二甲双胍为潜在轻度减重,SGLT2i 为中度减重<sup>[7]</sup>。ADA 指南建议 T2DM 伴超重/肥胖人群在选择降糖药物时,宜选用可减轻体重的药物<sup>[7,58]</sup>。研究表明,中国新诊断 T2DM 患者经二甲双胍单药治疗 16 周,超重、肥胖患者的体重分别下降 2.8 kg、2.9 kg<sup>[59]</sup>。研究显示,SGLT2i 可减轻体重 1.5~3.5 kg<sup>[60]</sup>;与单用 SGLT2i 或二甲双胍相比,SGLT2i 与二甲双胍联合治疗,体重减轻幅度更大<sup>[34,60-61]</sup>。SGLT2i 减轻体重的特点是使患者早期

出现快速的身体水分和脂肪的丢失,随后会有速率较慢的持续性脂肪丢失<sup>[62]</sup>。

### 五、其他获益

1. 降血压:在降压药物治疗的基础上,加用 SGLT2i 额外降低收缩压 3~5 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)<sup>[63]</sup>。二甲双胍单药控制不佳的 T2DM 患者,联合 SGLT2i 治疗可进一步改善血压控制<sup>[30]</sup>。

2. 降尿酸:SGLT2i 可降低血尿酸水平,与应用 GLP-1RA 或 DPP-4i 的患者相比,服用 SGLT2i 的患者痛风相对风险降低近 40%<sup>[64]</sup>。达格列净联合二甲双胍治疗可使血尿酸下降 46~56  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[65]</sup>。

3. 调血脂:二甲双胍能够改善脂肪的合成与代谢,降低总胆固醇和低密度脂蛋白-胆固醇 (low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 水平,保持或轻度增加高密度脂蛋白-胆固醇 (high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) 水平<sup>[66-67]</sup>。SGLT2i 降低甘油三酯 (triglyceride, TG) 水平,升高 HDL-C 水平,不增加 LDL-C/HDL-C 比值<sup>[68-69]</sup>。研究显示,与单独应用达格列净或二甲双胍相比,达格列净联合二甲双胍治疗使 TG 水平明显降低,HDL-C 水平明显升高<sup>[70]</sup>。

4. 其他方面:T2DM 合并 CKD 患者中应用 SGLT2i 可降低高钾血症发生风险,且对低钾血症风险无不良影响,同时抑制患者贫血的发生<sup>[71]</sup>;Meta 分析显示,SGLT2i 显著减少心房颤动或心房扑动发作<sup>[72]</sup>。T2DM 合并非酒精性脂肪性肝病或多囊卵巢综合征患者应用二甲双胍和 SGLT2i 治疗可带来代谢获益<sup>[73-76]</sup>,但需更多真实世界的临床研究证实。

### 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂/二甲双胍固定复方制剂的证据与优势

多项指南或共识推荐,联合用药治疗时,固定复方制剂 (Fixed Dose Combination, FDC) 更具有应用优势<sup>[77-78]</sup>。Meta 分析显示,FDC 能够简化治疗方案,相较自由联合方案的 HbA1c 降幅更显著,依从性更高<sup>[79]</sup>。FDC 可针对多重病因治疗,减少药物相关不良反应、服药次数和时间限制,增强患者治疗信心,克服临床惰性,提高患者满意度,具有较好的成本效益<sup>[80-81]</sup>。

SGLT2i/二甲双胍 FDC 为临床简化治疗提供了更多选择。目前,我国已上市的 SGLT2i/二甲双胍的 FDC 有两种:二甲双胍恩格列净片和达格列净二甲双胍缓释片 (附表 1)。

二甲双胍恩格列净片,为二甲双胍和恩格列净的固定复方制剂,每日 2 次随餐服用。二甲双胍恩格列净片在健康受试者中开展的生物等效性研究表明,其与相应剂量的单方制剂联合使用具有生物等效性<sup>[82]</sup>,药代动力学特性不会相互影响。

达格列净二甲双胍缓释片,为原研达格列净和二甲双胍缓释剂的单片联合制剂,每日 1 次服用,达格列净二甲双胍缓释片开展的生物等效性研究亦证明了其与相应剂量单方制剂联合使用的生物等效性<sup>[83]</sup>。该制剂采用专利制备工艺,达格列净缓慢解离 24 h 持久作用,二甲双胍缓释微粒体亲水聚合物遇水形成凝胶,凝胶骨架通过扩散/溶蚀缓慢释放<sup>[84-85]</sup>。研究证明,治疗方案越简单,患者依从性越好,例如与每日 2 次或 3 次相比,每日 1 次用药的患者依从性更高<sup>[86]</sup>。

SGLT2i/二甲双胍 FDC 覆盖多重病理生理机制和多个靶点,降糖疗效优于其中任一等剂量的单药<sup>[87]</sup>,具备两种药物的治疗优势,同时可简化治疗方案,提高治疗依从性,给患者带来更好的治疗满意度及临床结局<sup>[88]</sup>。

### 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂联合二甲双胍方案的适用人群与使用时机

#### 一、新诊断 T2DM 患者

对于大多数成人 T2DM 患者和需要严格控制血糖的 T2DM 患者,若诊断时 HbA1c  $\geq 7.5\%$  (个体化界值为 HbA1c 水平高于个体化目标值 1.5%),可尽早启动二甲双胍联合 SGLT2i 治疗或 SGLT2i/二甲双胍 FDC<sup>[7,9-10]</sup>。

#### 二、二甲双胍或 SGLT2i 单药治疗不达标的患者

二甲双胍或 SGLT2i 单药治疗,3 个月仍未达到个体化的血糖控制目标者,可选择两药联合治疗或使用 SGLT2i/二甲双胍 FDC<sup>[7-8]</sup>。

#### 三、其他种类降糖药单药治疗不达标的患者

其他种类降糖药单药治疗,3 个月仍未达到个体化的血糖控制目标者,可以考虑更换降糖方案,推荐 SGLT2i/二甲双胍联合治疗或使用 SGLT2i/二甲双胍 FDC;正在使用 SGLT2i 和二甲双胍联合方案的患者,可转换为含相同剂量的 SGLT2i/二甲双胍 FDC。

#### 四、T2DM 患者合并 ASCVD 或其高危因素

合并 ASCVD 或其高危因素的 T2DM 患者,不论

附表 1 已在中国上市二甲双胍、SGLT2i 种类及在肝功能受损和肾功能不全时的剂量调整<sup>a</sup>

已在欧盟上市二甲双胍、SGLT2i 种类及在肝肾功能受损和肾功能不全时的剂量调整										
药品名称	适应证	规格	用法用量	肝功能受损剂量调整			肾功能不全剂量调整[ eGFR, ml · min <sup>-1</sup> · (1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]			
				轻度	中度	重度	eGFR≥60	45≤eGFR<60	30≤eGFR<45	eGFR<30
二甲双胍	2 型糖尿病成人患者(部分可用于 10 岁及以上儿童和青少年, 详见各产品说明书)	250 mg; 500 mg; 850 mg	每日 2~3 次, 进餐时服用或餐后立即服用, 成人普通片可用的最大剂量为 2 550 mg/d, 缓释剂型推荐最大剂量为 2 000 mg/d	通常避免在具有肝脏疾病临床或实验室证据的患者中使用 <sup>b</sup>			无须调整	减少剂量	禁用	禁用
二甲双胍缓释片	2 型糖尿病成人患者	500 mg; 1 000 mg	通常推荐 500 mg 起始, 1 次/日随晚餐服用; 每周剂量增加 500 mg, 最大剂量至 2 000 mg, 1 次/日	通常避免在具有肝脏疾病临床或实验室证据的患者中使用 <sup>b</sup>			无须调整	减少剂量	禁用	禁用
SGLT2i										
达格列净	2 型糖尿病成人患者; 症状性慢性心力衰竭成人患者 <sup>c</sup> ; 慢性肾脏病成人患者 <sup>e</sup>	5 mg; 10 mg	推荐起始剂量为 5 mg, 每日 1 次, 晨服, 不受进食限制。对于需加强血糖控制且耐受 5 mg 每日 1 次的患者, 剂量可增加至 10 mg 每日 1 次	无须调整	无须调整	无须调整	无须调整	无须调整	用于 T2DM 改善血糖控制时不建议使用 <sup>c</sup>	eGFR<25 不推荐起始治疗, 但患者如果正在使用本品治疗, 可降低 eGFR 下降、终末期肾病、心血管死亡和因心力衰竭住院风险
卡格列净	2 型糖尿病成人患者	100 mg; 300 mg	100 mg/日, 当日第一餐前服用	无须调整	无须调整	不推荐使用	无须调整(需要额外血糖控制的患者, 剂量可增加至 300 mg 每日 1 次)	剂量限制 100 mg, 每日 1 次	不建议使用	禁止使用
恩格列净	2 型糖尿病成人患者; 症状性慢性心力衰竭成人患者 <sup>d</sup>	10 mg; 25 mg	早晨 10 mg, 每日 1 次, 空腹或进餐后给药。在耐受本品的患者中, 剂量可以增加至 25 mg	无须调整	无须调整	不推荐使用	无须调整	无需调整	用于 T2DM 血糖控制时不建议使用 <sup>d</sup>	不建议使用
艾托格列净	2 型糖尿病成人患者	5 mg	推荐起始剂量为 5 mg, 每日 1 次, 早晨服用, 与食物一同或空腹服药	无须调整	无须调整	不推荐使用	无需调整	无须调整	不建议使用	禁止使用
脯氨酸恒格列净	2 型糖尿病成人患者	5 mg; 10 mg	推荐起始剂量为 5 mg, 每日 1 次, 早晨服用, 不受进食限制。对于需要加强血糖控制且耐受 5 mg 每日 1 次的患者, 剂量可增加至 10 mg 每日 1 次	无须调整	5 mg, 每日 1 次, 谨慎加量	5 mg, 每日 1 次, 谨慎加量	无须调整	无须调整	无须调整	禁止使用
SGLT2i/二甲双胍复方制剂										
二甲双胍恩格列净片	2 型糖尿病成人患者	盐酸二甲双胍 500 mg/恩格列净 5 mg; 盐酸二甲双胍 850 mg/恩格列净 5 mg	每日 2 次, 随餐服用。应该根据治疗的有效性以及耐受性调整剂量, 但是不可以超出每日推荐的最大剂量(盐酸二甲双胍 2 000 mg 和恩格列净 25 mg) <sup>e</sup>	避免使用	避免使用	避免使用	无须调整	减少剂量	禁止使用	禁止使用
达格列净二甲双胍缓释片	2 型糖尿病成人患者	达格列净 5 mg/盐酸二甲双胍 1 000 mg; 达格列净 10 mg/盐酸二甲双胍 1 000 mg	每日 1 次, 随餐服用; 可根据疗效和耐受性调整剂量, 不应超过达格列净 10 mg 和二甲双胍 2 000 mg 每日最大剂量 <sup>e</sup>	无须调整	无须调整	避免使用	无须调整	无须调整	禁止使用	禁止使用

注: eGFR, 估算的肾小球滤过率; SGLT2i, 钠葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂; <sup>a</sup> 此表根据产品说明书信息整理; <sup>b</sup> 为大部分二甲双胍及二甲双胍缓释片说明书描述, 详见各产品说明书的具体情况; <sup>c</sup> 部分达格列净具有该适应证, 详见各产品说明书; <sup>d</sup> 部分恩格列净具有该适应证, 详见各产品说明书; <sup>e</sup> 具体更详细的用法用量详见说明书



HbA1c 是否达标,可优先选择具有 ASCVD 获益证据的 SGLT2i 或 SGLT2i/二甲双胍 FDC<sup>[7-8]</sup>;患者已经接受 SGLT-2i 治疗,如 HbA1c 不达标且不适合使用其他类别具有明确心血管获益的降糖药物,首选联合二甲双胍。

#### 五、T2DM 患者合并 HF

合并 HF 的 T2DM 患者,不论 HbA1c 是否达标,可优先选择 SGLT2i 或 SGLT2i/二甲双胍 FDC (需注意二甲双胍不适用于急性 HF 和潜在乳酸酸中毒患者)<sup>[7-8]</sup>;患者已经接受 SGLT-2i 治疗,如 HbA1c 不达标且不适合使用其他类别具有明确心血管获益的降糖药物,首选联合二甲双胍。

六、T2DM 合并 CKD 或糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)患者

T2DM 合并 CKD 或 DKD 患者,无论 HbA1c 是否达标,可优先选择 SGLT2i 或 SGLT2i/二甲双胍 FDC (eGFR 使用限制请参见特殊人群章节)<sup>[7,8,23,89]</sup>,患者已经接受 SGLT-2i 治疗,如 HbA1c 不达标且不适合使用其他类别具有明确肾脏获益的降糖药物,首选联合二甲双胍。

七、T2DM 患者合并超重/肥胖[体重指数(BMI)  $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup>]

合并超重或肥胖的 T2DM 患者,在口服降糖药物种类中可优先选择 SGLT2i 或 SGLT2i/二甲双胍 FDC,在此基础上如有进一步减重和血糖控制的需求,可联合其他具有减重作用的降糖药物或二甲双胍<sup>[7-8,58]</sup>。服用二甲双胍联合胰岛素促泌剂或噻唑烷二酮类口服降糖药,出现明显的体重增加或低血糖者,可以考虑转换为二甲双胍联合 SGLT2i 治疗,或直接改为 SGLT2i/二甲双胍 FDC。

### 安全性

SGLT2i 与二甲双胍的作用机制互补,二者联用不额外增加药物不良反应,不影响各自的药代动力学特性。中国首项评估 SGLT2i 在中国 T2DM 人群安全性的大型真实世界研究—DONATE 结果显示,达格列净最常用的联合降糖药物为二甲双胍<sup>[90]</sup>,达格列净联合二甲双胍治疗发生尿路感染的比例仅 1.2%,生殖道感染仅 0.6%,低血糖仅 0.3%<sup>[91]</sup>。

1. 低血糖:SGLT2i 联合二甲双胍治疗不增加低血糖发生的风险<sup>[92]</sup>。

2. 胃肠道反应:SGLT2i 联合二甲双胍治疗不增加胃肠道反应,且较二甲双胍单药治疗显著降低腹

泻风险<sup>[92]</sup>。二甲双胍胃肠道反应最常见的是恶心、呕吐、腹泻、腹痛和食欲不振,多发生于治疗早期,且多为一过性,大部分患者通常可自行缓解。相较于普通片剂,二甲双胍缓释制剂有更少的腹胀、腹泻等胃肠道不良反应<sup>[93]</sup>。

3. 泌尿、生殖道感染:多项 Meta 分析显示, SGLT2i 不会明显增加尿路感染风险<sup>[94-98]</sup>。使用过程中,发生感染并需要抗感染治疗时,建议暂停 SGLT2i,待感染治愈后可继续使用<sup>[99]</sup>。使用 SGLT2i 与 T2DM 患者的生殖系统感染风险增加相关<sup>[100]</sup>,但大多数生殖系统感染为轻度到中度,标准抗感染治疗有效,极少需要停用 SGLT2i<sup>[101]</sup>。所有接受 SGLT2i 治疗的患者,都应接受良好的泌尿生殖卫生教育,并采取预防措施。

4. 糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA):在 SGLT2i 临床研究中及上市后临床应用中,曾发现发生 DKA 及酮症的病例,但非常少见。使用 SGLT2i 时发生 DKA 的患者症状不典型,血糖通常不超 13.9 mmol/L,为非高血糖性 DKA。在已发生糖尿病酮症酸中毒时应禁用 SGLT2i。临床报道的病例中,多数患者存在手术、过度运动、心肌梗死、卒中、严重感染、长时间禁食或极低碳水化合物摄入量和其他生理及病理的压力等诱因。

5. 骨代谢及骨折风险:SGLT2i 通过促进钠和葡萄糖排泄,影响体内钙磷平衡及甲状旁腺激素(PTH)、1,25-双羟维生素 D 水平,可能间接影响骨转换及骨密度、增加骨微细结构破坏。但目前尚缺乏长期应用该类药物对骨折风险的证据<sup>[102]</sup>。对于已发生骨质疏松症患者应谨慎应用(需要抗骨质疏松治疗)。

6. 血钾:在机制上, SGLT2i 具有影响血钾水平的潜在可能性,但大部分研究显示 SGLT2i 并不会改变血钾水平,且可降低高钾血症风险<sup>[103]</sup>。

### 特殊人群用药

#### 2 型糖尿病特殊人群中的应用建议:

1. 肾功能不全者:治疗前应先评估肾功能,肾功能正常患者每年至少监测 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。FDA 和 ADA 指南推荐二甲双胍在 eGFR < 45 ml · min<sup>-1</sup> · (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 时减量使用, eGFR < 30 ml · min<sup>-1</sup> · (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 时禁用<sup>[7,104]</sup>。2022KDIGO 指南推荐,在合并 T2DM 的 CKD 患者中, SGLT2i 应

用的 eGFR 阈值降低至  $20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  [23]。2023 年《专家共识声明:亚太国家使用 SGLT2i 的临床考量》建议, SGLT2i 可持续使用至 eGFR 降至  $20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  以下,直至患者接受透析治疗或肾脏移植治疗 [105]。建议根据 eGFR 水平调整 SGLT2i 及二甲双胍用药剂量(国内已上市 SGLT2i 及二甲双胍说明书描述的 eGFR 使用限制可参见附表 1)。

2. 肝功能受损:《二甲双胍临床应用专家共识(2023 年版)》建议,肝功能严重受损会明显限制乳酸的清除能力,血清转氨酶超过 3 倍正常上限或有严重肝功能不全的患者应避免使用二甲双胍;国内已上市二甲双胍或其与 SGLT2i 的 FDC 说明书多建议避免用于有肝病/肝损伤临床或实验室证据的患者。SGLT2i 在肝功能受损患者的应用详见附表 1。

3. 老年患者:不建议单纯基于年龄调整二甲双胍和 SGLT2i 的剂量。已出现肾功能减退的老年患者,需要加强定期监测肾功能(3~6 个月检查 1 次)。

4. 按照我国成人 BMI 标准,  $\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$  定义为体重过低 [106],由于这类患者使用具有减重作用的降糖药物时体重进一步下降和营养不良的风险较高,因此慎用 SGLT2i 联合二甲双胍治疗。

5. 接受影像学检查需要血管内注射含碘对比剂的患者,检查前必须停止服用二甲双胍或其与 SGLT2i 的 FDC,检查完成至少 48 h 后且经再次检测肾功能稳定的情况下可以恢复用药。

6. 目前,暂不推荐用于 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。

### 小结与展望

随着 T2DM 病情进展,传统的阶梯治疗是一种追求失败的治疗策略。经过治疗理念的发展和变迁, T2DM 治疗策略应该由追求失败的治疗策略转为追求治疗成功的治疗策略。其中,治疗成功应更全面的定义为通过早期/起始联合治疗达到血糖长期稳定控制,心肾并发症综合管理,和更好的治疗依从性,从而最大程度的减缓或阻止疾病进展,减少微血管和大血管并发症及其相关危险因素 [107]。为实现追求治疗成功的治疗策略,或糖尿病的综合管理目标,应更早地使用更积极的联合治疗方案、提高治疗依从性、减缓或阻止 T2DM 进展和远期并发症的发生发展。因此,治疗药物的选择中,既要

考量降糖疗效、安全性和经济成本,也要兼顾多重代谢获益及心肾保护、依从性和方便性。SGLT2i 和二甲双胍联用优势整合,更有助于维持血糖控制、延缓疾病进展,改善糖尿病临床结局。SGLT2i/二甲双胍 FDC 进一步简化治疗,具有提高治疗依从性和方便性、降低治疗费用等优势,提供了更多选择。

希望通过此共识,临床医师能够在使用 SGLT2i 联合二甲双胍治疗 T2DM 前充分了解两类药物的特性,在临床应用中根据患者个体情况,平衡获益与风险,确保为患者带来最大化治疗获益。

### 共识专家组成员(按姓氏拼音顺序)

陈莉明(天津医科大学朱宪彝纪念医院内分泌科)

陈 丽(山东大学齐鲁医院内分泌科)

姬秋和(西安国际医学中心医院内分泌科)

邝 建(广东省人民医院内分泌科)

李益明(复旦大学附属华山医院内分泌科)

刘礼斌(福建医科大学附属协和医院内分泌代谢科)

马建华(南京市第一医院内分泌科)

彭永德(上海交通大学附属第一人民医院内分泌科)

单忠艳(中国医科大学附属第一医院内分泌科)

洪天配(北京大学第三医院内分泌科)

童南伟(四川大学华西医院内分泌代谢科)

薛耀明(南方医科大学南方医院内分泌科)

杨 涛(江苏省人民医院内分泌科)

赵家军(山东第一医科大学附属省立医院内分泌与代谢病科)

章 秋(安徽医科大学第一附属医院内分泌科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. BMJ, 2020, 369:m997. DOI:10.1136/bmj.m997.
- [2] 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.
- [3] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [J]. Lancet, 1998, 352(9131):837-853.
- [4] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) [J]. Lancet, 1998, 352(9131):854-865.
- [5] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with



- macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study [J]. *BMJ*, 2000, 321 (7258): 405-412. DOI: 10. 1136/bmj. 321. 7258. 405.
- [6] 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.
- [7] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2023 [J]. *Diabetes Care*, 2023, 46 (Suppl 1): S140-S157. DOI: 10. 2337/dc23-S009.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13 (4): 315-409. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115791-20210221-00095.
- [9] Samson SL, Vellanki P, Blonde L, et al. American association of clinical endocrinology consensus statement: comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2023 update [J]. *Endocr Pract*, 2023, 29 (5): 305-340. DOI: 10. 1016/j. eprac. 2023. 02. 001.
- [10] 代谢中心学术委员会, 代谢中心专家顾问委员会, 代谢中心理事会, 等. 国家标准化代谢性疾病管理中心 (MMC) 代谢病管理指南 (第二版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2023, 39 (6): 538-554. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311282-20230216-00072.
- [11] Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, 12 (2): 78-89. DOI: 10. 1177/1479164114561992.
- [12] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (22): 2117-2128. DOI: 10. 1056/NEJMoa1504720.
- [13] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (7): 644-657. DOI: 10. 1056/NEJMoa1611925.
- [14] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (4): 347-357. DOI: 10. 1056/NEJMoa1812389.
- [15] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (24): 2295-2306. DOI: 10. 1056/NEJMoa1811744.
- [16] Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with Ertugliflozin in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (15): 1425-1435. DOI: 10. 1056/NEJMoa2004967.
- [17] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (21): 1995-2008. DOI: 10. 1056/NEJMoa1911303.
- [18] Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota [J]. *Nature*, 2015, 528 (7581): 262-266. DOI: 10. 1038/nature15766.
- [19] Morita Y, Nogami M, Sakaguchi K, et al. Enhanced release of glucose into the intraluminal space of the intestine associated with metformin treatment as revealed by [ $^{18}\text{F}$ ] fluorodeoxyglucose PET-MRI [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (8): 1796-1802. DOI: 10. 2337/dc20-0093.
- [20] Ma T, Tian X, Zhang B, et al. Low-dose metformin targets the lysosomal AMPK pathway through PEN2 [J]. *Nature*, 2022, 603 (7899): 159-165. DOI: 10. 1038/s41586-022-04431-8.
- [21] Araki E, Goto A, Kondo T, et al. Japanese clinical practice guideline for diabetes 2019 [J]. *Diabetol Int*, 2020, 11 (3): 165-223. DOI: 10. 1007/s13340-020-00439-5.
- [22] 《二甲双胍临床应用专家共识》更新专家组. 二甲双胍临床应用专家共识 (2023 年版) [J]. *中华内科杂志*, 2023, 62 (6): 619-630. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112138-20230305-00131.
- [23] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2020, 98 (4S): S1-S115. DOI: 10. 1016/j. kint. 2020. 06. 019.
- [24] Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haefen TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy [J]. *Lancet*, 2005, 365 (9467): 1333-1346. DOI: 10. 1016/S0140-6736(05)61032-X.
- [25] Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (The diabetes & aging study) [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42 (3): 416-426. DOI: 10. 2337/dc17-1144.
- [26] Schwartz SS, Katz A. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor combination therapy to optimize glycemic control and tolerability in patients with type 2 diabetes: focus on dapagliflozin-metformin [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2016, 9: 71-82. DOI: 10. 2147/DMSO. S65588.
- [27] Vlachos B, Mata-Cases M, Mundet-Tudurí X, et al. Analysis of the adherence and safety of second oral glucose-lowering therapy in routine practice from the mediterranean area: a retrospective cohort study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 708372. DOI: 10. 3389/fendo. 2021. 708372.
- [28] Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, et al. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33 (8): 1859-1864. DOI: 10. 2337/dc09-1727.
- [29] Milder TY, Stocker SL, Abdel Shaheed C, et al. Combination therapy with an SGLT2 inhibitor as initial treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Med*, 2019, 8 (1): 45. DOI: 10. 3390/jcm8010045.
- [30] Zhang Q, Dou J, Lu J. Combinational therapy with metformin and sodium-glucose cotransporter inhibitors in management of type 2 diabetes: systematic review and meta-analyses [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 105 (3): 313-321. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2014. 06. 006.
- [31] Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17 (6): 581-590. DOI: 10. 1111/dom. 12459.
- [32] Leiter LA, Yoon KH, Arias P, et al. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 (3): 355-364. DOI: 10. 2337/dc13-2762.
- [33] Yang T, Lu M, Ma L, et al. Efficacy and tolerability of canagliflo-

- in as add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71 (11): 1325-1332. DOI: 10. 1007/s00228-015-1923-y.
- [34] 王康丽, 洪天配, 魏蕊. SGLT2 抑制剂对胰岛  $\beta$  细胞的保护作用及潜在机制 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37 (4): 297-300. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311282-20200814-00577
- [35] Garvey WT, Van Gaal L, Leiter LA, et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes [J]. *Metabolism*, 2018, 85: 32-37. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2018. 02. 002.
- [36] McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis [J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6 (2): 148-158. DOI: 10. 1001/jamcardio. 2020. 4511.
- [37] Arnott C, Li Q, Kang A, et al. Sodium-Glucose cotransporter 2 inhibition for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9 (3): e014908. DOI: 10. 1161/JAHA. 119. 014908.
- [38] Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10254): 819-829. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (20) 31824-9.
- [39] Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Baseline characteristics of patients with HF with mildly reduced and preserved ejection fraction: DELIVER trial [J]. *JACC Heart Fail*, 2022, 10 (3): 184-197. DOI: 10. 1016/j. jchf. 2021. 11. 006.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] Neuen BL, Arnott C, Perkovic V, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: a meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23 (2): 382-390. DOI: 10. 1111/dom. 14226.
- [43] 刘静, 肖新华. 在“以患者为中心”治疗理念新思考下探讨钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂的治疗地位 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14 (9): 987-992. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115791-20211028-00579.
- [44] 刘思默, 柯静, 赵冬. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂改善 2 型糖尿病患者心血管结局的机制探讨 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13 (1): 103-106. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115791-20200511-00291.
- [45] 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.
- [46] Hu Y, Lei M, Ke G, et al. Metformin use and risk of all-cause mortality and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease-A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 559446. DOI: 10. 3389/fendo. 2020. 559446.
- [47] Zilov AV, Abdelaziz SI, AlShammary A, et al. Mechanisms of action of metformin with special reference to cardiovascular protection [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35 (7): e3173. DOI: 10. 1002/dmrr. 3173.
- [48] Schemthaner 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.
- [49] Heerspink H, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (15): 1436-1446. DOI: 10. 1056/NEJMoa2024816.
- [50] Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (4): 323-334. DOI: 10. 1056/NEJMoa1515920.
- [51] Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, et al. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial [J]. *Diabetologia*, 2021, 64 (6): 1256-1267. DOI: 10. 1007/s00125-021-05407-5.
- [52] Mosenzon O, Raz I, Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and prevention of kidney disease among patients with type 2 diabetes: post hoc analyses from the DECLARE-TIMI 58 Trial [J]. *Diabetes Care*, 2022, 45 (10): 2350-2359. DOI: 10. 2337/dc22-0382.
- [53] Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7 (11): 845-854. DOI: 10. 1016/S2213-8587 (19) 30256-6.
- [54] The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388 (2): 117-127. DOI: 10. 1056/NEJMoa2204233.
- [55] Glueck CJ, Fontaine RN, Wang P, et al. Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin, and low-density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30 [J]. *Metabolism*, 2001, 50 (7): 856-861. DOI: 10. 1053/meta. 2001. 24192.
- [56] Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, et al. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus [J]. *Am J Med*, 2008, 121 (2): 149-157. e2. DOI: 10. 1016/j. amjmed. 2007. 09. 016.
- [57] Cai X, Ji L, Chen Y, et al. Comparisons of weight changes between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors treatment and glucagon-like peptide-1 analogs treatment in type 2 diabetes patients: a meta-analysis [J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8 (4): 510-517. DOI: 10. 1111/jdi. 12625.
- [58] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: standards of care in diabetes-2023 [J]. *Diabetes Care*, 2023, 46 (Suppl 1): S128-S139. DOI: 10. 2337/dc23-S008.
- [59] Ji L, Li H, Guo X, et al. Impact of baseline BMI on glycemic control and weight change with metformin monotherapy in Chinese type 2 diabetes patients: phase IV open-label trial [J]. *PLoS One*,

- 2013,8(2):e57222. DOI:10.1371/journal.pone.0057222.
- [60] Whalen K, Miller S, Onge ES. The Role of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes [J]. Clin Ther, 2015, 37(6):1150-1166. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.03.004.
- [61] Molugulu N, Yee LS, Ye YT, et al. Systematic review of metformin monotherapy and dual therapy with sodium glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT-2) in treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 132: 157-168. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.07.025.
- [62] 张洁, 郭立新. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂改善体重的特点、影响因素及其机制 [J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(4): 287-290. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.04.012.
- [63] Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, et al. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4(3): 211-220. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00417-9.
- [64] Fralick M, Chen SK, Patorno E, et al. Assessing the risk for gout with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a population-based cohort study [J]. Ann Intern Med, 2020, 172(3): 186-194. DOI: 10.7326/M19-2610.
- [65] Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial [J]. BMC Med, 2013, 11: 43. DOI: 10.1186/1741-7015-11-43.
- [66] 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.
- [67] 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.
- [68] Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2015, 38(3): 403-411. DOI: 10.2337/dc14-1237.
- [69] Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, et al. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes; comparison with sitagliptin [J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1): 8. DOI: 10.1186/s12933-016-0491-5.
- [70] Cheng L, Fu Q, Zhou L, et al. Dapagliflozin, metformin, monotherapy or both in patients with metabolic syndrome [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 24263. DOI: 10.1038/s41598-021-03773-z.
- [71] Oshima M, Neuen BL, Jardine MJ, et al. Effects of canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-hoc analysis from the CREDENCE trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(11): 903-914. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30300-4.
- [72] Li WJ, Chen XQ, Xu LL, et al. SGLT2 inhibitors and atrial fibrillation in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of 16 randomized controlled trials [J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1): 130. DOI: 10.1186/s12933-020-01105-5.
- [73] Fruci B, Giuliano S, Mazza A, et al. Nonalcoholic Fatty liver: a possible new target for type 2 diabetes prevention and treatment [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(11): 22933-22966. DOI: 10.3390/ijms141122933.
- [74] Kim J, Han K, Kim B, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a nationwide propensity-score matched cohort study [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 194: 110187. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.110187.
- [75] Bellanti F, Lo Buglio A, Dobrakowski M, et al. Impact of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on liver steatosis/fibrosis/inflammation and redox balance in non-alcoholic fatty liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(26): 3243-3257. DOI: 10.3748/wjg.v28.i26.3243.
- [76] Sinha B, Ghosal S. A meta-analysis of the effect of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on metabolic parameters in patients with polycystic ovary syndrome [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 830401. DOI: 10.3389/fendo.2022.830401.
- [77] Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2020 executive summary [J]. Endocr Pract, 2020, 26(1): 107-139. DOI: 10.4158/CS-2019-0472.
- [78] Ji L, Chan JCN, Yu M, et al. Early combination versus initial metformin monotherapy in the management of newly diagnosed type 2 diabetes: an east asian perspective [J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(1): 3-17. DOI: 10.1111/dom.14205.
- [79] Han S, Iglay K, Davies MJ, et al. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis [J]. Curr Med Res Opin, 2012, 28(6): 969-77. DOI: 10.1185/03007995.2012.684045.
- [80] Böhm AK, Schneider U, Aberle J, et al. Regimen simplification and medication adherence: fixed-dose versus loose-dose combination therapy for type 2 diabetes [J]. PLoS One, 2021, 16(5): e0250993. DOI: 10.1371/journal.pone.0250993.
- [81] Egede LE, Gebregziabher M, Dismuke CE, et al. Medication non-adherence in diabetes: longitudinal effects on costs and potential cost savings from improvement [J]. Diabetes Care, 2012, 35(12): 2533-2539. DOI: 10.2337/dc12-0572.
- [82] 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.
- [83] Khomitskaya Y, Tikhonova N, Gudkov K, et al. Bioequivalence of dapagliflozin/metformin extended-release fixed-combination drug product and single-component dapagliflozin and metformin extended-release tablets in healthy russian subjects [J]. Clin Ther, 2018, 40(4): 550-561. e3. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.



- 02.006.
- [84] Timmins P, Donahue S, Meeker J, et al. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation[J]. Clin Pharmacokinet, 2005, 44 ( 7 ) : 721-729. DOI: 10. 2165/00003088-200544070-00004.
- [85] 王博, 张来华, 李苑新, 等. 亲水凝胶骨架缓释片释药机制评价方法的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2009(10): 5.
- [86] Guillausseau PJ. Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes. A survey in general practice[J]. Diabetes Metab, 2003, 29 ( 1 ) : 79-81. DOI: 10. 1016/s1262-3636(07)70011-3.
- [87] Donnan K, Segar L. SGLT2 inhibitors and metformin: dual antihyperglycemic therapy and the risk of metabolic acidosis in type 2 diabetes[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 846: 23-29. DOI: 10. 1016/j. ejphar. 2019. 01. 002.
- [88] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication[J]. N Engl J Med. 2005, 353(5): 487-497. DOI: 10. 1056/NEJMra050100.
- [89] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(8): 762-784. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115791-20210706-00369.
- [90] Guo L, Wang J, Li L, et al. A multicentre, prospective, non-interventional study evaluating the safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes in routine clinical practice in China ( DONATE ) [ J ]. BMC Med, 2023, 21 ( 1 ) : 212. DOI: 10. 1186/s12916-023-02906-7.
- [91] LiXin Guo, Jing Wang, Li Li, et al. 1811-PUB: Real-World Safety of the Combined Use of Dapagliflozin and Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in China—Post Hoc Analysis of the DONATE Study [ G/OL ]. Diabetes, 2023, 72 ( Supplement\_1 ) : 1811-PUB. <https://doi.org/10.2337/db23-1811-PUB>
- [92] Kawalec P, Mikrut A, Łopuch S. The safety of dipeptidyl peptidase-4 ( DPP-4 ) inhibitors or sodium-glucose cotransporter 2 ( SGLT-2 ) inhibitors added to metformin background therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2014, 30(4): 269-283. DOI: 10. 1002/dmrr. 2494.
- [93] Nabrdalik K, Skonieczna-Żydecka K, Irlík K, et al. Gastrointestinal adverse events of metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials [ J ]. Front Endocrinol ( Lausanne ), 2022, 13: 975912. DOI: 10. 3389/fendo. 2022. 975912.
- [94] Qiu M, Ding LL, Zhang M, et al. Safety of four SGLT2 inhibitors in three chronic diseases: a meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors[J]. Diab Vasc Dis Res, 2021, 18(2): 14791641211011016. DOI: 10. 1177/14791641211011016.
- [95] Li D, Wang T, Shen S, et al. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(3): 348-355. DOI: 10. 1111/dom. 12825.
- [96] Liu J, Li L, Li S, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [ J ]. Sci Rep, 2017, 7 ( 1 ) : 2824. DOI: 10. 1038/s41598-017-02733-w.
- [97] Figueiredo IR, Rose SCP, Freire NB, et al. Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and urinary tract infections in type 2 diabetes patients: a systematic review [ J ]. Rev Assoc Med Bras ( 1992 ), 2019, 65 ( 2 ) : 246-252. DOI: 10. 1590/1806-9282. 65. 2. 246.
- [98] Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P, et al. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [ J ]. Acta Diabetol, 2018, 55 ( 5 ) : 503-514. DOI: 10. 1007/s00592-018-1116-0.
- [99] 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.
- [100] Liew A, Lydia A, Matawaran BJ, et al. Practical considerations for the use of SGLT-2 inhibitors in the Asia-Pacific countries—an expert consensus statement [ J ]. Nephrology ( Carlton ), 2023, 28 ( 8 ) : 415-424. DOI: 10. 1111/nep. 14167.
- [101] Unnikrishnan AG, Kalra S, Purandare V, et al. Genital infections with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors: occurrence and management in patients with type 2 diabetes mellitus [ J ]. Indian J Endocrinol Metab, 2018, 22 ( 6 ) : 837-842. DOI: 10. 4103/ijem. IJEM\_159\_17.
- [102] Li X, Li T, Cheng Y, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on fractures and bone mineral density in type 2 diabetes: an updated meta-analysis [ J ]. Diabetes Metab Res Rev, 2019, 35 ( 7 ) : e3170. DOI: 10. 1002/dmrr. 3170.
- [103] Zhang J, Huan Y, Leibensperger M, et al. Comparative effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on serum electrolyte levels in patients with type 2 diabetes: a pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials [ J ]. Kidney360, 2022, 3(3): 477-487. DOI: 10. 34067/KID. 0006672021.
- [104] U. S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function [ EB/OL ]. ( 2017-11-14 ) [ 2023-6-17 ]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-revises-warnings-regarding-use-diabetes-medicine-metformin-certain>.
- [105] Sheu WHH, Chan SP, Matawaran BJ, et al. Use of SGLT-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and abdominal obesity: an asian perspective and expert recommendations [ J ]. Diabetes Metab J, 2020, 44 ( 1 ) : 11-32. DOI: 10. 4093/dmj. 2019. 0208.
- [106] 姬秋和, 陈莉明, 郝光霞, 等. 2 型糖尿病患者体重管理专家共识 [ J ]. 国际内分泌代谢杂志, 2022, 42 ( 1 ) : 78-86. DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20211102-11004.
- [107] Stolar MW. Defining and achieving treatment success in patients with type 2 diabetes mellitus [ J ]. Mayo Clin Proc, 2010, 85 ( 12 Suppl ) : S50-59. DOI: 10. 4065/mcp. 2010. 0471.

(收稿日期: 2023-07-25)