

特殊人群患2型糖尿病的降糖药物选择策略^Δ

葛金华^{1*}, 吕娜², 冯志海^{3#} (1. 河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450046; 2. 河南省中医药研究院附属医院内分泌科, 郑州 450004; 3. 河南中医药大学第一附属医院内分泌科, 郑州 450099)

中图分类号 R969.3; R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)20-2545-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.20.22



摘要 患2型糖尿病(T2DM)的特殊人群因年龄、性别、生理和病理状态的不同,在药物治疗方面与普通T2DM患者存在明显差异。本文根据最新循证医学证据,系统综述了T2DM合并症或并发症患者、老年患者、儿童患者、妊娠期/哺乳期妇女等特殊人群的降糖药物选择策略。在制定T2DM特殊人群的个体化降糖治疗方案时,医师需根据其不同特征,依据最新循证医学证据,合理选用降糖药物,从而精准降糖,并预防和延缓糖尿病并发症的发生,例如对于合并动脉粥样硬化性心血管疾病、心力衰竭、肾病、肝病的T2DM患者,可在二甲双胍基础上加用钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂或胰高血糖素样肽1受体激动剂;对于合并胃轻瘫的T2DM患者,建议使用胰岛素;对于合并高尿酸血症或痛风的T2DM患者,应优先选用兼有降尿酸作用的降糖药物,并慎用胰岛素;对于合并骨质疏松症的T2DM患者,应选用不影响骨代谢或有骨保护作用的降糖药物;对于T2DM老年患者,建议优先选择低血糖风险较低的药物单用或联合使用。

关键词 2型糖尿病;特殊人群;降糖药物;选择策略

Selection strategies of hypoglycemic drug for special population with type 2 diabetes mellitus

GE Jinhua¹, LYU Na², FENG Zhihai³ (1. First College of Clinical Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Dept. of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Henan Academy of Chinese Medicine, Zhengzhou 450004, China; 3. Dept. of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450099, China)

ABSTRACT The special population with type 2 diabetes mellitus (T2DM) are different from the ordinary T2DM patients in terms of drug treatment due to age, gender, physiological and pathological status. Based on the latest evidence of evidence-based medical evidence, this article systematically reviews the selection strategies of hypoglycemic drug in special population such as T2DM patients with complications, elderly patients, children patients, pregnant/lactating women, etc. To formulate an individualized hypoglycemic treatment plan for T2DM special population, it is necessary to reasonably select hypoglycemic drugs according to their different characteristics and the latest evidence-based medical evidence, so as to precisely reduce blood sugar and prevent and delay the occurrence of diabetic complications. For example, for T2DM patients with atherosclerotic cardiovascular disease, heart failure, kidney disease and liver disease, sodium glucose co-transporter 2 inhibitors or glucagon-like peptide 1 receptor agonists should be used additionally on the basis of metformin; for T2DM patients with gastroparesis, insulin is recommended; for T2DM patients with hyperuricemia or gout, hypoglycemic drugs with uric acid lowering effects should be preferred, and insulin should be used with caution; for T2DM patients with osteoporosis, hypoglycemic drugs that do not affect bone metabolism or have bone protection effects should be selected; for the elderly patients with T2DM, it is recommended to give priority to the drugs with low risk of hypoglycemia alone or in combination.

KEYWORDS type 2 diabetes mellitus; special population; hypoglycemic drugs; selection strategy

近年来,随着人们生活方式的改变,糖尿病患病率在全球范围内逐年上升,我国 ≥ 18 岁人群糖尿病的患病

率高达11.2%,且2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)占糖尿病患者的90%以上^[1],严重威胁人类生命健康。药物治疗在糖尿病治疗中占非常重要的地位。目前,临床使用的降糖药物种类繁多,主要包括双胍类、磺脲类、格列奈类、 α -糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类、二肽基肽酶IV抑制剂(dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, DPP-4i)、钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(sodium glu-

^Δ 基金项目 河南省首批青苗人才培养项目(No. 豫中医科教[2018]16号)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中医药防治内分泌疾病。电话:0371-66269703。E-mail:hnxcgjh@163.com

通信作者 主任中医师,硕士生导师。研究方向:中医药防治内分泌疾病。电话:0371-66231045。E-mail:13607649136@163.com

cose co-transporter 2 inhibitors, SGLT2i)、胰岛素、胰高血糖素样肽1受体激动剂(glucagon-like peptide 1 receptor agonists, GLP-1RA)等^[2]。降糖药物不断丰富,治疗理念亦在不断变化,每种降糖药物的作用特点和适用人群各不相同,每位糖尿病患者的病情也是千差万别,故医师应熟悉各类药物的特点,并根据患者的具体情况个性化选择治疗药物。

患T2DM的特殊人群是指患有T2DM的儿童、老年人、妊娠期妇女,以及合并动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)、肾病、肝病等的T2DM患者^[1]。该类特殊人群因年龄、性别、生理和病理状态的不同,在药物治疗方面与普通T2DM患者存在明显差异。本文根据最新循证医学证据,系统综述了T2DM特殊人群降糖药物的选择策略,旨在为T2DM特殊人群临床降糖治疗方案的制定提供参考。

1 伴合并症或并发症的T2DM患者

1.1 合并ASCVD或伴有心血管高危风险的T2DM患者

在治疗合并ASCVD或伴有心血管高危风险的T2DM患者时,临床必须兼顾降糖有效性和心血管安全性,应优先选择具有明确心血管获益证据的降糖药物。英国糖尿病前瞻性研究及其后续的10年随访研究结果显示,与常规治疗(饮食治疗)相比,应用二甲双胍可使超重或肥胖T2DM患者的全因死亡风险下降35%,心肌梗死风险下降39%,并具有延续效应^[3]。一项研究显示,对于合并急性冠脉综合征的T2DM患者,使用二甲双胍治疗者的全因死亡率较未使用二甲双胍者的更低^[4]。EMPA-REG研究纳入了合并心血管疾病的T2DM患者,该研究结果显示,在二甲双胍治疗的基础上联合使用恩格列净,可使患者心力衰竭住院或心血管死亡的复合终点风险降低34%,全因死亡风险降低32%^[5]。CANVAS研究纳入了合并有心血管高危因素的T2DM患者,其结果显示,在二甲双胍治疗的基础上联合使用卡格列净,可使患者心血管复合终点事件(心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中)的发生风险降低14%,心力衰竭住院的风险降低35%^[6]。在DECLARE-TIMI 58研究纳入的T2DM患者中,约60%的患者合并心血管危险因素,该项研究结果显示,在二甲双胍治疗的基础上联合使用达格列净,可降低T2DM患者心力衰竭住院或心血管死亡的复合终点风险^[7]。对于T2DM合并ASCVD患者,LEADER研究显示,与单用二甲双胍相比,联合使用二甲双胍和利拉鲁肽能够显著降低患者的主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)风险(-13%)、心血管死亡风险(-22%),同时还能降低其全因死亡风险(-15%)^[8]。SUSTAIN-6研究显示,与

单用二甲双胍相比,在二甲双胍治疗的基础上,每周皮下注射司美格鲁肽1次能够显著降低患者的MACE风险(-26%),其中非致死性脑卒中风险的降低较为明显(-39%)^[9]。REWIND研究显示,在合并ASCVD高危因素的T2DM患者中,联合使用二甲双胍和度拉糖肽治疗较单用二甲双胍更能显著降低患者的MACE风险(-12%),其中非致死性卒中风险下降明显(-24%)^[10-11]。一项Meta分析对比了DPP-4i使用者(76 026例)与非DPP-4i使用者(81 452例)的相关心血管结局,结果显示,DPP-4i(包括利格列汀、西格列汀等)的使用不会增加T2DM患者的MACE风险,其用于T2DM合并心血管疾病患者的降糖治疗是安全的^[12]。基于上述报道和《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[1],笔者认为,对于合并ASCVD或伴有心血管高危风险的T2DM患者,不论其糖化血红蛋白(hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c})是否达标,只要没有禁忌证,均可在二甲双胍的基础上加用GLP-1RA(如利拉鲁肽、司美格鲁肽、度拉糖肽)或SGLT2i(如恩格列净、卡格列净、达格列净)进行治疗;若患者存在SGLT2i或GLP-1RA的禁忌证,则可改用DPP-4i(如利格列汀、西格列汀)。

1.2 合并心力衰竭的T2DM患者

流行病学调查显示,糖尿病患者心力衰竭的发病率为9%~22%,比非糖尿病患者增加2~4倍^[13]。有研究指出,二甲双胍可能与糖尿病患者心力衰竭和死亡发生风险的降低有关,亦与糖尿病合并心力衰竭患者存活率的提高相关^[14]。EMPA-REG、CANVAS和DECLARE-TIMI 58研究均显示,在二甲双胍的基础上联合使用恩格列净、卡格列净和达格列净,均可有效降低T2DM患者的心力衰竭住院风险^[5-7]。结合上述报道和《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[1],笔者认为,对于T2DM合并心力衰竭的患者,不论其HbA_{1c}是否达标,只要没有禁忌证,均可在二甲双胍的基础上加用SGLT2i(如达格列净、恩格列净和卡格列净)。但值得注意的是,噻唑烷二酮类(如吡格列酮)和沙格列汀、阿格列汀可能会增加患者心力衰竭的发生风险^[15],应避免用于T2DM合并心力衰竭患者。

1.3 并发肾病的T2DM患者

多项研究表明,SGLT2i(如恩格列净)在发挥降糖作用的同时,还具有一定的肾保护作用,故在二甲双胍治疗的基础上联合使用SGLT2i能够降低T2DM肾病患者的尿蛋白水平,并可延缓其病情进展^[16-17]。此外有研究指出,与单用二甲双胍相比,联合使用二甲双胍和GLP-1RA(如利拉鲁肽)能够显著降低T2DM肾病患者复合终点(大量白蛋白尿、肌酐翻倍、终末期肾病和肾病导致的死亡)的发生风险^[8];与使用胰岛素相比,使用格列喹

酮能够改善T2DM肾病患者肾小球滤过、肾小管重吸收功能,有效降低其尿白蛋白水平,且该方案致患者低血糖事件发生的风险低于胰岛素^[18]。结合上述报道和《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[1],笔者认为,对于估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) ≥ 45 mL/(min \cdot 1.73m²)的T2DM肾病患者,若不存在禁忌证,应首选二甲双胍控制血糖;若HbA_{1c}未达标,不存在禁忌证的患者可加用SGLT2i;若存在SGLT2i的禁忌证,则可选择GLP-1RA;若HbA_{1c}仍未达标,则可酌情选用格列喹酮^[1]。对于eGFR为30~44 mL/(min \cdot 1.73m²)的T2DM肾病患者,建议使用GLP-1RA(司美格鲁肽及利司那肽)进行治疗,不宜起始使用二甲双胍,若已使用,则应减少药物剂量^[2]。对于eGFR为15~29 mL/(min \cdot 1.73m²)的T2DM肾病患者,建议使用GLP-1RA(如利拉鲁肽、度拉糖肽)进行治疗,禁用二甲双胍^[2]。利格列汀、那格列奈可全程用于T2DM肾病患者且不需要调整剂量。对于口服降糖药物后血糖仍不达标的T2DM肾病患者,应及时改用胰岛素治疗^[2];但对于eGFR < 60 mL/(min \cdot 1.73m²)的T2DM肾病患者,由于其肾脏对胰岛素的清除率降低,使用胰岛素时应酌情减少其剂量,以免发生低血糖^[2]。

1.4 合并肝病的T2DM患者

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是T2DM的常见合并症,可进展为肝硬化甚至相关性肝癌。临床实践证实,吡格列酮可以改善T2DM合并NAFLD患者的糖脂代谢紊乱,降低肝酶水平,减少肝脏脂肪含量,改善肝纤维化^[19];恩格列净能够明显降低T2DM合并NAFLD患者肝脏脂肪含量和体质量^[20];利拉鲁肽有助于改善T2DM合并NAFLD患者的糖脂代谢水平、肝脏脂肪沉积及肝功能^[21];吡格列酮联合利拉鲁肽可改善T2DM合并NAFLD老年患者的糖代谢水平及肝功能^[22]。基于上述文献,笔者认为,对于T2DM合并NAFLD患者,可优先选用二甲双胍联合吡格列酮治疗,同时还可选择联合使用SGLT2i(如达格列净);对于超重或肥胖患者,可优先选用二甲双胍联合GLP-1RA(如利拉鲁肽)治疗^[23-24]。对于肝功能不全患者,使用利格列汀、沙格列汀、利司那肽时均不需要调整剂量;但对于经治疗后血糖仍不达标的肝功能不全患者,应及时改用胰岛素治疗^[1]。

1.5 并发胃轻瘫的T2DM患者

糖尿病性胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)是指在没有机械性梗阻的情况下糖尿病患者所出现的胃动力障碍和排空延迟,是糖尿病常见的慢性并发症。已有研究报道,DGP患者使用胰岛素的疗效优于口服降糖药物^[25]。这可能与口服药物的药效会受到胃排空延迟的

影响有关,故对于DGP症状严重的T2DM患者,建议使用胰岛素。GLP-1RA(如利拉鲁肽)作用于胃肠道,可延缓胃排空,加重胃轻瘫,因此DGP患者应谨慎使用GLP-1RA^[26]。

1.6 合并高尿酸血症或痛风的T2DM患者

有12.2%~26.9%的高尿酸血症和痛风患者合并糖尿病^[27]。有学者指出,达格列净既能有效降低血尿酸水平,减少痛风发作,又能减少心力衰竭恶化风险,改善患者的长期预后,整体安全性较好,故适合于多病共存的老年患者^[28]。此外,降糖药物SGLT2i、 α -糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类、DPP-4i和二甲双胍也具有降尿酸作用^[27],而胰岛素具有升尿酸作用^[29]。因此,对于合并高尿酸血症或痛风的T2DM患者,应优先选用兼有降尿酸作用的降糖药物,慎用胰岛素。

1.7 合并骨质疏松症的T2DM患者

T2DM合并骨质疏松症是指以血糖升高和骨密度减低为特点的内分泌代谢性疾病。T2DM患者骨质疏松症的发病率明显升高,且易发生病理性骨折,致残率较高^[30]。利拉鲁肽能够降低血清趋化素水平,提高骨密度,是治疗T2DM合并骨质疏松症的有效药物^[31]。对于合并骨质疏松的T2DM老年患者,利拉鲁肽联合阿法骨化醇在降低血糖、改善骨代谢和骨密度方面的效果较好^[32]。基于现有文献,笔者认为,对于合并骨质疏松症的T2DM患者,应选用不影响骨代谢或有骨保护作用的降糖药物,如二甲双胍^[33]、GLP-1RA(如利拉鲁肽)^[34];对于合并骨质疏松症的T2DM男性患者和绝经期妇女,应避免使用噻唑烷二酮类药物(如吡格列酮)^[35]。

2 T2DM老年患者

T2DM老年患者并发症、合并症多,对低血糖的耐受能力差,更应注重降糖治疗的安全性,特别应避免严重低血糖的发生。恩格列净和卡格列净的心血管结局研究(cardiovascular outcomes trials, CVOT)显示,两者均可降低T2DM患者的MACE风险,老年亚组结果与总人群结果相似^[36]。达格列净和恩格列净的CVOT显示,两者均能够降低T2DM患者的心力衰竭住院风险,老年亚组结果与总人群结果相似^[36]。利拉鲁肽联合二甲双胍可较好地控制老年肥胖T2DM患者的血糖水平,可显著改善其胰岛 β 细胞的功能异常,延缓糖尿病进程,且安全性高^[37]。利格列汀单药治疗或与二甲双胍和磺脲类药物联合治疗均可有效降低T2DM老年患者的血糖水平^[38]。基于上述文献,笔者认为,对于T2DM老年患者,应选择安全、简单的降糖方案,并建议优先选择低血糖风险较低的药物单用或联合使用,如二甲双胍、DPP-4i、 α -糖苷酶抑制剂、SGLT2i、GLP-1RA^[1,39];对于没有禁

忌证的T2DM老年患者,合理使用SGLT2i或GLP-1RA,可在降糖的同时改善其改善心、肾结局^[1];对于胰岛β细胞功能不佳的T2DM老年患者,应首选长效胰岛素类似物(德谷胰岛素注射液、甘精胰岛素注射液、地特胰岛素注射液)进行胰岛素起始治疗^[39]。

3 T2DM儿童患者

胰岛素皮下注射联合二甲双胍口服能够有效改善T2DM儿童相关指标和胰岛功能,临床疗效显著^[40]。口服降糖药物中,只有二甲双胍可用于10岁以上的T2DM儿童患者^[1];门冬胰岛素可用于治疗2岁以上的T2DM儿童患者,甘精胰岛素、地特胰岛素则可用于治疗6岁以上的T2DM患者^[41]。美国FDA于2019年批准利拉鲁肽用于治疗10岁以上的T2DM儿童患者,但我国尚未批准任何GLP-1RA用于18岁以下的T2DM儿童患者^[1]。笔者认为,对于T2DM儿童患者,可选择二甲双胍或(和)胰岛素进行治疗;如果有糖尿病症状、严重高血糖、酮症或酮症酸中毒则可选择胰岛素进行治疗。

4 T2DM妊娠期妇女

由于胰岛素不能通过胎盘屏障,因此T2DM妊娠期妇女使用胰岛素不会影响胎儿健康。一项评价门冬胰岛素与生物合成人胰岛素治疗妊娠期糖尿病妇女有效性和安全性的荟萃分析结果显示,门冬胰岛素可显著降低妊娠期糖尿病妇女的餐后血糖^[42]。与中性鱼精蛋白锌胰岛素相比,地特胰岛素可使妊娠期妇女的血糖水平更快达标,且低血糖发生风险更低^[43]。为保证胎儿的安全,笔者认为,T2DM妊娠期妇女可安全使用的降糖药物包括所有的人胰岛素(短效、中效及预混的人胰岛素)和胰岛素类似物(门冬胰岛素、赖脯胰岛素、地特胰岛素),除二甲双胍外的其他口服降糖药物均不推荐^[1]。由于我国暂无妊娠期妇女使用二甲双胍的适应证,因此相关用药必须征得患者知情同意;此外,对于胰岛素抵抗严重且所需胰岛素剂量较大的妊娠期妇女,可适当联用二甲双胍进行治疗。

5 T2DM哺乳期妇女

因为口服降糖药物可通过乳汁被婴儿消化吸收,故其有诱发婴儿低血糖的风险。目前,临床尚无哺乳期妇女使用GLP-1RA的安全性数据。胰岛素为大分子蛋白,母乳中的胰岛素即便进入婴儿消化道,也会被胰蛋白酶消化,故不会对婴儿产生不良影响^[44]。基于此,笔者建议,T2DM哺乳期妇女可选用胰岛素进行降糖治疗^[1]。

6 其他

6.1 肥胖型T2DM患者

糖尿病患者体质量增加可加重胰岛素抵抗,使血糖控制的难度增加;减轻糖尿病患者的体质量,可有助于改善其胰岛素抵抗,从而降低其血糖水平^[45]。研究指

出,降糖药物减轻体质量的作用大小依次为:GLP-1RA>SGLT2i>二甲双胍>α-糖苷酶抑制剂^[46]。其中,GLP-1RA、SGLT2i可降低患者体质量,并减少其内脏脂肪;二甲双胍可降低患者体质量,但对其内脏脂肪的影响不明确^[45]。临床实践证实,对于肥胖型T2DM患者,利拉鲁肽联合二甲双胍的治疗效果显著^[47-48]。基于此,笔者认为,T2DM肥胖型患者的首选药物应为二甲双胍;当该药单用疗效不佳时,建议加用GLP-1RA(如艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽、艾塞那肽周制剂)。

6.2 低血糖风险较高的T2DM患者

对于糖尿病病程>15年、既往发生过无感知性低血糖、有严重微血管和大血管并发症、肝肾功能不全、全天血糖波动明显并反复出现低血糖症状的患者,应特别注意防范低血糖的发生^[49]。在降糖药物中,胰岛素、磺脲类、格列奈类药物均可引发低血糖,其中格列奈类药物的低血糖风险及程度较磺脲类低;二甲双胍、α-糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类、DPP-4i、GLP-1RA、SGLT2i不会增加患者低血糖风险,单用一般不会引起低血糖^[1]。基于此,笔者建议,对于低血糖风险较高的T2DM患者,应首选二甲双胍、α-糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类、DPP-4i、SGLT2i、GLP-1RA作为降糖药物;若患者胰岛素分泌不足或缺乏,需要应用磺脲类、格列奈类药物或胰岛素时,应注意及时调节使用剂量,同时密切关注患者的低血糖风险^[39]。

6.3 降糖治疗依从性差的T2DM患者

新型长效GLP-1RA度拉糖肽注射液用于治疗T2DM,每周只需注射1次,可有助于提高患者的治疗依从性。同时有研究报道,与度拉糖肽注射液0.75 mg(每周1次)比较,度拉糖肽注射液1.5 mg(每周1次)能更有效地降低患者HbA_{1c}、空腹血糖及体质量,且引发低血糖的风险较低^[50-51]。笔者认为,对于经常出差、生活作息不规律、进餐不规律导致的降糖治疗依从性差的T2DM患者,应尽量减少给药频次,即尽量选择每天使用1次的降糖药物,如二甲双胍缓释片、格列美脲片、格列齐特缓释片、达格列净片、利格列汀片、吡格列酮片、甘精胰岛素注射液和每周只需注射1次的度拉糖肽注射液等,以提高其治疗依从性。

7 结语

医师在制定降糖药物治疗方案时,必须综合评估T2DM患者的病情,明确其是否合并ASCVD或伴有心血管高危风险等危险因素,是否为T2DM老年患者、儿童患者、妊娠期/哺乳期妇女或其他特殊人群,然后根据其不同特征,依据最新循证医学证据,合理选用降糖药物,制定个体化降糖治疗方案,从而精准降糖,并预防和延缓糖尿病并发症的发生。

参考文献

- [1] 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): 317-411.
- [2] 中华医学会肾脏病学分会专家组, 陈江华, 孙林, 等. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021(3): 255-304.
- [3] HOLMAN R R, PAUL S K, BETHEL M A, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(15): 1577-1589.
- [4] JONG C B, CHEN K Y, HSIEH M Y, et al. Metformin was associated with lower all-cause mortality in type 2 diabetes with acute coronary syndrome: a nationwide registry with propensity score-matched analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 291: 152-157.
- [5] VETTOR R, INZUCCHI S E, FIORETTO P. The cardiovascular benefits of empagliflozin: SGLT2-dependent and -independent effects[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(3): 395-398.
- [6] MAHAFFEY K W, NEAL B, PERKOVIC V, et al. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (canagliflozin cardiovascular assessment study) [J]. *Circulation*, 2018, 137(4): 323-334.
- [7] FURTADO R H M, BONACA M P, RAZ I, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and previous myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2019, 139(22): 2516-2527.
- [8] MANN J F E, ØRSTED D D, BROWN-FRANDBEN K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9): 839-848.
- [9] HUSAIN M, BIRKENFELD A L, DONSMARK M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(9): 841-851.
- [10] GERSTEIN H C, COLHOUN H M, DAGENAIS G R, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10193): 121-130.
- [11] GERSTEIN H C, COLHOUN H M, DAGENAIS G R, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10193): 131-138.
- [12] LIU D, JIN B, CHEN W, et al. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2019, 20(1): 15.
- [13] DUNLAY S M, GIVERTZ M M, AGUILAR D, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure, a scientific statement from the American Heart Association and Heart Failure Society of America[J]. *J Card Fail*, 2019, 25(8): 584-619.
- [14] EURICH D T, WEIR D L, MAJUMDAR S R, 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.
- [15] JORSAL A, WIGGERS H, MCMURRAY J J V. Heart failure: epidemiology, pathophysiology, and management of heart failure in diabetes mellitus[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2018, 47(1): 117-135.
- [16] JARDINE M J, MAHAFFEY K W, PERKOVIC V. Canagliflozin and renal outcomes in diabetic nephropathy. reply[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(11): 1089-1090.
- [17] GAROFALO C, BORRELLI S, LIBERTI M E, et al. SGLT2 inhibitors: nephroprotective efficacy and side effects[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(6): E268.
- [18] 鲁怡然, 李婧娴, 赵汝星, 等. 格列喹酮对糖尿病肾脏疾病改善作用的效果观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(10): 869-873.
- [19] CUSI K. A diabetologist's perspective of non-alcoholic steatohepatitis (NASH): knowledge gaps and future directions[J]. *Liver Int*, 2020, 40(Suppl 1): 82-88.
- [20] KAHL S, GANCHEVA S, STRAßBURGER K, et al. Empagliflozin effectively lowers liver fat content in well-controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, phase 4, placebo-controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(2): 298-305.
- [21] 董智慧, 薛君, 张雅楠. 利拉鲁肽对老年2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者糖脂代谢的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(20): 4288-4291.
- [22] 徐晓东, 徐浩, 王姗姗, 等. 吡格列酮联合利拉鲁肽对老年2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者血浆脂联素、转化生长因子- β_1 水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(1): 43-46.
- [23] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会, 朱大龙, 等. 中国成人2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病管理专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(7): 589-598.
- [24] 中华医学会内分泌学分会. 非酒精性脂肪性肝病与相关代谢紊乱诊疗共识: 第二版[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(7): 549-554.
- [25] BHARUCHA A E, KUDVA Y C, PRICHARD D O. Diabetic gastroparesis [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(5): 1318-

1352.

- [26] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会糖尿病学分会. 胰高糖素样肽-1 (GLP-1)受体激动剂用于治疗2型糖尿病的临床专家共识[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(11): 836-846.
- [27] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南:2019[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1): 1-13.
- [28] 肖童,刘媛,陈静芳,等. 老年慢性心力衰竭合并2型糖尿病及高尿酸血症患者应用达格列净的对照研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(10): 1016-1019.
- [29] MACFARLANE L A, LIU C C, SOLOMON D H. The effect of initiating pharmacologic insulin on serum uric acid levels in patients with diabetes: a matched cohort analysis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2015, 44(5): 592-596.
- [30] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会,中华医学会内分泌学分会,中华医学会糖尿病学分会,等. 糖尿病患者骨折风险管理中国专家共识[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2019, 12(4): 319-335.
- [31] 白婧,代嘉,高倩,等. 利拉鲁肽治疗2型糖尿病合并骨质疏松患者血清趋化素水平和骨密度变化的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(3): 207-210.
- [32] 范晓霞,姚勇利,胡耀嘉,等. 利拉鲁肽联合阿法骨化醇治疗老年2型糖尿病合并骨质疏松的疗效及对骨保护蛋白、Apelin-13的效果观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(5): 341-344.
- [33] JOSSE R G, MAJUMDAR S R, ZHENG Y G, et al. Sitagliptin and risk of fractures in type 2 diabetes: results from the TECOS trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(1): 78-86.
- [34] ZHANG Y S, WENG W Y, XIE B C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and fracture risk: a network meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29(12): 2639-2644.
- [35] KALRA S, KUMAR A. Diabetes as a communicable disease[J]. *J Pak Med Assoc*, 2019, 69(1): 127-129.
- [36] MONTEIRO P, BERGENSTAL R M, TOURAL E, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in older patients in the EMPA-REG OUTCOME® trial[J]. *Age Ageing*, 2019, 48(6): 859-866.
- [37] 王卫东. 二甲双胍联合胰高血糖素样肽-1类似物对老年2型糖尿病患者的临床疗效观察[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(6): 745-748.
- [38] 郭晓蕙,冯志凯,徐林华. 利格列汀治疗≥60岁老年2型糖尿病患者的疗效及安全性:一项来自8个临床试验数据的汇总分析[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(8): 588-594.
- [39] 国家老年医学中心,中华医学会老年医学分会,中国老年保健协会糖尿病专业委员会. 中国老年糖尿病诊疗指南:2021年版[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(1): 1-33.
- [40] 许航燕,斯海燕. 皮下注射胰岛素联合口服二甲双胍治疗儿童2型糖尿病的回溯性分析[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(10): 1479-1483.
- [41] 中华医学会糖尿病学分会. 中国1型糖尿病胰岛素治疗指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8(10): 591-597.
- [42] 王艳秋,金岳龙,姚应水,等. 门冬胰岛素与生物合成人胰岛素治疗妊娠期糖尿病 Meta 分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(5): 541.
- [43] 计静,韩蓁,米阳,等. 地特胰岛素联合门冬胰岛素治疗妊娠合并糖尿病患者的安全性及有效性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(4): 325-329.
- [44] 徐先明,梁艳. 妊娠期与哺乳期降糖药物的合理选择[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008, 24(6): 412-414.
- [45] 姬秋和,陈莉明,郗光霞,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.
- [46] TSAPAS A, KARAGIANNIS T, KAKOTRICH P, et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(9): 2116-2124.
- [47] 鲍洪雅,王志英,朱巍. 利拉鲁肽注射液联合二甲双胍缓释片治疗肥胖2型糖尿病患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(8): 952-954, 958.
- [48] 孙娜,李雪璐. 利拉鲁肽注射液联合二甲双胍片治疗2型糖尿病伴肥胖患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(11): 1453-1456.
- [49] 中华医学会糖尿病学分会,中华医学会内分泌学分会. 中国成人2型糖尿病患者糖化血红蛋白控制目标及达标策略专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(1): 1-12.
- [50] SHI L X, LIU X M, SHI Y Q, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy compared with glimepiride in Chinese patients with type 2 diabetes: post-hoc analyses of a randomized, double-blind, phase III study[J]. *J Diabetes Investig*, 2020, 11(1): 142-150.
- [51] LI Y, LI L, PENG Y D, et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus insulin glargine in Chinese T2DM patients: a subgroup analysis of a randomized trial (AWARD-CHN2)[J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(4): 1435-1452.

(收稿日期:2022-04-07 修回日期:2022-09-10)

(编辑:邹丽娟)