

2 型糖尿病合并慢性肾脏病口服降糖药用药原则中国专家共识(2015 年更新版)

中国医师协会内分泌代谢科医师分会

慢性肾脏病是严重威胁人类健康的常见慢性病,病因多种多样,由糖尿病所引发的慢性肾脏病称为糖尿病肾脏病变。2 型糖尿病常合并慢性肾脏病,高血糖是慢性肾脏病发生和发展的主要原因之一,因此良好控制血糖至关重要。口服降糖药是良好控制血糖最常用的降糖药物^[1]。中国医师协会内分泌代谢科医师分会于 2013 年组织国内的内分泌科和肾内科领域专家,共同制定了“2 型糖尿病合并慢性肾脏病口服降糖药用药原则中国专家共识”^[2]。近年来,2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者中口服降糖药治疗证据不断丰富,国内外糖尿病及肾脏病权威指南对 2 型糖尿病合并慢性肾脏病的口服降糖药应用规范也进行了相应更新,加之同时陆续有新的口服降糖药上市。因此,本分会再次组织相关专家对原有共识进行了更新完善。

一、2 型糖尿病合并慢性肾脏病的流行病学

流行病学调查显示各地成年人慢性肾脏病的患病率存在差异,为 9.0%~14.0%^[3-7]。近期中国慢性肾脏病流行病学调查显示,我国成年人中慢性肾脏病患者率为 10.8%,据此估算 18 岁以上人群慢性肾脏病患者人数约 1.195 亿^[8]。一项中国健康与养老追踪调查研究表明,45 岁以上中年及老年人群中,慢性肾脏病患病率达到 11.5%,且城市患病率高于农村^[9]。另一方面,糖尿病的患病率也很高。2010 年中国糖尿病流行病学调查显示成人糖尿病患病率已达 11.6%,据此估计我国糖尿病患者人数约 1.139 亿^[10]。糖尿病与慢性肾脏病关系密切,糖尿病患者慢性肾脏病发生风险较非糖尿病患者增加 2.6 倍^[11]。在发达国家,糖尿病已是导致慢性肾脏病的主要病因,美国流行病学调查显示,年龄≥20 岁的 2 型糖尿病患者有 39.7% 合并慢性肾脏病^[12]。而且在发展中国家,糖尿病正逐渐成为慢性肾脏病的主要致病原因^[13]。我国住院糖尿病患者的回顾性研究表明,52.25% 的糖尿病患者合并肾脏并发症^[14],上海市区 30 岁以上 2 型糖尿病患者

慢性肾脏病患病率可达 63.9%^[15],提示糖尿病合并慢性肾脏病也是我国糖尿病研究和治疗领域面临的重大问题。

二、2 型糖尿病合并慢性肾脏病的诊断与分期

慢性肾脏病是指肾脏结构或功能异常持续超过 3 个月^[16],其诊断标准见表 1。肾小球滤过率(GFR)是评价肾脏功能的重要指标之一,我国估算肾小球滤过率(eGFR)课题协作组改良简化肾脏病饮食改良(modification of diet in renal disease, MDRD)方程,制定了适合我国慢性肾脏病患者的 eGFR 的评估公式^[17]。

目前国内外大部分指南根据 GFR 来进行慢性肾脏病的肾功能分期(表 2)。

表 1 慢性肾脏病的诊断标准

以下任何一种表现持续时间超过 3 个月	
肾脏受损的标志 (1 个或多个)	白蛋白尿 [UAER ≥ 30 mg/24 h, UACR ≥ 30 mg/g (≥3 mg/mmol)], 尿沉渣异常 由于肾小管功能紊乱导致的电解质及其他异常 组织学检测异常 影像学检查有结构异常 有肾脏移植病史
GFR 降低	GFR < 60 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ (GFR 分期的 3a~5)

注:GFR:肾小球滤过率;UAER:尿白蛋白排泄率;UACR:尿白蛋白/肌酐比值

表 2 慢性肾脏病肾功能的分期

分期	特征	GFR [ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹]
1	肾脏损害,GFR 正常或升高	≥90
2	肾脏损害,GFR 轻度降低	60~89
3a	GFR 轻中度降低	45~59
3b	GFR 中重度降低	30~44
4	GFR 重度降低	15~29
5	肾衰竭	<15

注:肾脏损害定义为病理学、尿液、血液异常或影像学检查异常;
GFR:肾小球滤过率

三、2 型糖尿病合并慢性肾脏病的口服降糖药选择

1. 选药原则:治疗 2 型糖尿病合并慢性肾脏病的理想降糖策略是在有效降糖的同时,不增加低血糖发生的风险,同时避免诱发乳酸性酸中毒或增加心力衰竭风险。口服降糖药的选择应基于药物的药代和药效动力学特征以及患者的肾功能水平综合判断^[18]。在

DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.06.004
通信作者单位:200003 第二军医大学上海长征医院内分泌科
通信作者:石勇铨,Email: young.stone@163.com



使用某些低血糖风险较大的口服降糖药时需严格监测血糖,确保随机血糖>5.0 mmol/L 以避免低血糖的发生。

2. 血糖控制目标值:对 2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者的血糖控制目标应遵循个体化原则,尽量避免低血糖的发生。《中国成人 2 型糖尿病 HbA_{1c} 控制目标的专家共识》建议对 2 型糖尿病合并中重度慢性肾脏病患者的 HbA_{1c} 可适当放宽控制在 7.0% ~ 9.0%, 以此一方面避免血糖水平控制过低而出现低血糖,另一方面避免血糖水平过高而出现代谢异常及感染^[19]。当慢性肾脏病导致红细胞寿命缩短时,HbA_{1c} 检测结果可能被低估。在晚期慢性肾脏病患者,使用糖化白蛋白可更可靠地反映血糖控制水平^[16],同时应监测空腹及餐后血糖以更全面地了解血糖控制情况。

3. 口服降糖药的选择:口服降糖药是临床最常用的降糖手段,对于 2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者的血糖控制不可或缺^[20]。然而,口服降糖药种类繁多,各类药物的药代动力学差异显著,加之慢性肾脏病患者对经肾排泄的药物或其活性代谢产物的清除能力下降,这使得对口服降糖药物使用不当将不同程度地增加低血糖以及其它不良事件的风险。因此临床工作中,必须充分了解各种降糖药物的药代和药效动力学特点,结合患者肾功能情况进行个体化选择,确保有效降糖的同时不增加低血糖风险。一般而言,当 GFR 低于 60 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹ 时大多数口服降糖药物需酌情减量或停药。常用口服降糖药的药代动力学特征、其在 2 型糖尿病合并慢性肾脏病人人群中应用的临床证据以及适用人群见图 1 及表 3^[21]。

◆ 双胍类:此药的主要作用是通过减少肝糖输出和改善外周胰岛素抵抗而降低血糖,可使 HbA_{1c} 降低 1.0% ~ 2.0%,同时减轻体重且不增加低血糖风险^[21]。英国前瞻性糖尿病研究(UKPADS)显示,二甲双胍可降低肥胖 2 型糖尿病患者心血管事件和死亡风险^[22],目前国内外指南均推荐二甲双胍作为 2 型糖尿病控制血糖的一线用药。研究显示,二甲双胍以原形经肾脏直接排泄,当肾功能严重损害时二甲双胍与乳酸易在体内蓄积,从而增加乳酸性酸中毒的风险。因此,二甲双胍用于慢性肾脏病 3a 期患者时减量,当 GFR<45 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹ 不推荐使用,当 GFR<30 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹ 禁用。

◆ 磺脲类:为胰岛素促分泌剂,可降低 HbA_{1c} 1.0% ~ 2.0%,是目前国内外指南中推荐的控制 2 型糖尿病患者高血糖的主要用药之一。

第一代磺脲类药物(如甲苯磺丁脲等)目前临床上已基本被淘汰^[23]。第二代磺脲类药物中,格列本脲的半衰期较长,其活性代谢产物约 50.0% 经肾脏排泄,故其易在慢性肾脏病患者体内积聚,从而可能引起严重的低血糖,且低血糖的持续时间可超过 24 h^[24]。故仅推荐格列本脲用于慢性肾脏病 1 ~ 2 期的患者;3 ~ 5 期禁用。

格列美脲的代谢产物仍有降糖活性,其代谢产物及原型的 60.0% 经肾脏排泄^[25]。格列美脲用于慢性肾脏病 1 ~ 2 期患者无需调整剂量;3a 期减量;3b ~ 5 期禁用。

格列吡嗪和格列齐特的代谢产物均无降糖活性,虽然主要经肾脏排泄,但低血糖风险小于格列本脲和

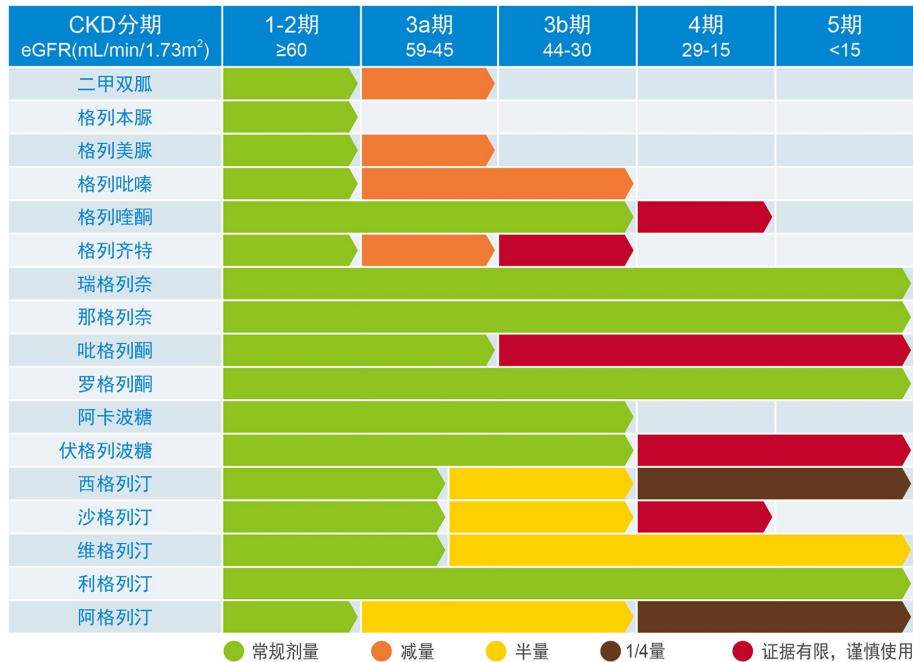


图 1 口服降糖药用于不同肾功能分期的示意图

表 3 各类口服降糖药的作用特点及其在 2 型糖尿病合并慢性肾脏病的使用推荐

药物	HbA _{1c} 降幅 (%)	半衰竭时间 (h)	持续作用时间 (h)	肾功能不全使用范围 GFR[ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹]	能否用于透析
双胍类					
二甲双胍	1.0~2.0	1.5~1.8	5~6	GFR≥60;可以使用;GFR 45~59;仅可在不增加乳酸中毒的情况下谨慎使用;GFR<45;禁用	否
磺脲类					
格列本脲	-	10.0~16.0	16~24	GFR≥60;可以使用;GFR<60;禁用	否
格列美脲	-	5	24	GFR≥60;无需剂量调整;GFR 45~59;减量;GFR<45;禁用	否
格列吡嗪	1.0~2.0	2~4	8~12	GFR≥60;可以使用;GFR 30~59;减量;GFR<30;禁用	否
格列喆酮	-	1.5	8	GFR≥30;可以使用;GFR 15~29;证据有限,谨慎使用;GFR<15;禁用	否
格列齐特	-	6~12	10~20	GFR≥60;可以使用;GFR 45~59;减量;GFR 30~44;证据有限,谨慎使用;GFR<30;禁用	否
格列奈类					
瑞格列奈	-	1	4~6	可以使用,无需剂量调整	能
那格列奈	-	-	1.3	可以使用,无需剂量调整	能
米格列奈	0.5~2.0	-	-	慎用	-
噻唑烷二酮类					
吡格列酮	-	3~7	2	GFR≥45;可以使用;GFR<45;证据有限,谨慎使用	证据有限,谨慎使用
罗格列酮	1.0~1.5	3~4	-	无需剂量调整	证据有限,谨慎使用
葡萄糖苷酶抑制剂					
阿卡波糖	-	2	-	GFR≥30;可以使用;GFR<30;禁用	否
伏格列波糖	0.5~0.8	-	-	GFR≥30;可以使用;GFR<30;慎用	否
米格列醇	-	-	-	GFR<30;禁用;肌酐>2.0 mg/dl;慎用	-
DPP-4 抑制剂					
西格列汀	-	12.4	24	GFR≥50;可以使用;GFR 30~49;50 mg/d;GFR<30;25 mg/d	能
沙格列汀	-	2.5	24	GFR≥50;可以使用;GFR 30~49;2.5 mg/d;GFR<30;禁用	否
维格列汀	0.6~1.1	2	24	GFR≥50;可以使用;GFR<50;50 mg/d	能
利格列汀	-	>100	-	可以使用	能
阿格列汀	-	21	-	GFR≥60;可以使用;GFR 30~60;12.5 mg/d;GFR<30;6.25 mg/d	谨慎使用

注:GFR:肾小球滤过率;DPP-4:二肽基肽酶-IV

格列美脲^[26]。推荐格列吡嗪用于慢性肾脏病 1~2 期患者无需调整剂量;3 期减量,4~5 期禁用。格列齐特用于慢性肾脏病 1~2 期患者无需调整剂量;在 3a 期减量,3b 期需谨慎用药;4~5 期禁用。

格列喆酮的代谢产物无降糖作用且大部分从粪便排泄,仅 5.0% 经肾脏排泄,受肾功能影响较小^[27],但用于慢性肾脏病患者的大型临床研究有限。曾有研究观察格列喆酮用于 GFR 10~50 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 患者,但试验设计不尽完善^[28]。格列喆酮可用于慢性肾脏病 1~3 期的患者且无需调整剂量;4 期需谨慎用药;5 期禁用。

◆格列奈类:格列奈类降糖药为非磺脲类胰岛素促泌剂,可降低 HbA_{1c} 0.5%~2.0%,其导致低血糖的风险和程度低于磺脲类^[21]。格列奈类的主要代表药物为那格列奈和瑞格列奈,近期有米格列奈用于临床。

那格列奈 83.0% 在尿中排泄,所服药物的 6.0%~16.0% 以原型在尿中排泄。药代动力学研究显示,中度及重度肾功能损害的糖尿病患者中,包括在血液透析患者,那格列奈暴露无显著变化^[29]。有研究显示那格列奈的活性代谢产物在肾功能不全患者中仅少量增

加,但降糖效力仅为原药 1/5^[30]。一项纳入 1 170 例老年糖尿病患者的回顾性研究显示,在合并肾功能不全的老年糖尿病患者中,那格列奈可降低 HbA_{1c} 1.1%,低血糖发生率仅 3.0%^[31]。基于以上资料,推荐那格列奈在肾功能损害患者中无需调整剂量;对于起始用药的 GFR<30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 患者,应从每餐 60 mg 开始^[12]。

瑞格列奈及其代谢产物的 8.0% 经肾脏排泄^[32]。此药的 I 期临床试验表明,使用瑞格列奈 7 d 后,与肾功能正常患者相比,不同程度慢性肾脏病患者的血药浓度没有明显差别,提示瑞格列奈在慢性肾脏病患者体内无蓄积^[33]。一项以瑞格列奈替换原有降糖治疗、共入组 281 例伴或不伴肾功能不全 2 型糖尿病患者的多中心研究显示,不同程度肾功能不全亚组患者(正常、轻、中、重、极重肾功能损害)的低血糖发生率均低于 2.0%,且瑞格列奈治疗期低血糖发生率与肾功能损害程度无关^[34]。推荐瑞格列奈用于慢性肾脏病 1~5 期的患者无需调整剂量;如系起始用药患者,应 0.5 mg 起始。

米格列奈临床应用时间短且不够广泛,其用药方

法及特点见表 3。

◆噻唑烷二酮类:此药为胰岛素增敏剂,可降低 $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 1.0% ~ 1.5%。此类药物包括吡格列酮和罗格列酮;二者均经肝脏代谢,不增加低血糖风险。此类药物的常见不良反应是体重增加、水钠潴留和心力衰竭[纽约心脏学会(NYHA)功能分级 2 级以上]患者禁用^[21]。此外,绝经后妇女服用该类药物治疗增加骨折和骨质疏松风险,因此慎用于潜在骨疾病的患者(如肾性骨营养不良)^[35]。吡格列酮用于慢性肾脏病 1 ~ 3a 期患者时,无需调整剂量;3b ~ 5 期患者用药经验有限,需谨慎用药。肾功能损伤的患者可以单用罗格列酮,无需调整剂量。

◆糖苷酶抑制剂:此类药物可降低 $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 0.5% ~ 0.8%^[19]。同时,此类药物不增加体重且有减轻体重的趋势。主要代表药物有阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇。阿卡波糖口服后很少部分被吸收,随着肾功能的降低,药物本身及其代谢产物的血药浓度增加显著。阿卡波糖可用于慢性肾脏病 1 ~ 3 期患者;4 ~ 5 期禁用。伏格列波糖可用于慢性肾脏病 1 ~ 3 期患者;4 ~ 5 期慎用。米格列醇临床应用时间短且不够广泛,其用药方法及特点见表 3。

◆二肽基肽酶-IV (DPP-4) 抑制剂:此类药物通过抑制 DPP-4 活性而减少胰升糖素样肽 1 (GLP-1) 在体内的灭活,从而增加内源性 GLP-1 的水平达到降糖目的。在以二甲双胍为基础治疗,多个联用 DPP-4 抑制剂或包括磺脲类、噻唑烷二酮类在内的其他多种降糖药物对比研究中,显示 DPP-4 抑制剂在降低 $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 方面与阳性对照药的疗效相当^[36]。目前国内上市的 DPP-4 抑制剂为西格列汀、沙格列汀、维格列汀、利格列汀和阿格列汀。

西格列汀大约 79.0% 从尿中排泄^[37],中度肾功能不全的患者使用西格列汀后其血浆曲线下面积 (AUC) 约增加 2 倍,重度肾功能不全和终末期肾病的患者大约增加 4 倍;同时西格列汀可以少量被透析清除,因此为了达到与正常肾功能患者相似的血浆浓度,中、重度和终末期肾病患者需要减少药物剂量^[38]。推荐西格列汀用于 $\text{GFR} \geq 50 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的慢性肾脏病患者时无需调整剂量; GFR 在 $30 \sim 50 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 时减量至 50 mg, 每日 1 次 (qd); $\text{GFR} < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 时减量至 25 mg, qd。

沙格列汀通过肾和肝排泄,此药用于轻度肾功能不全患者时无需调整剂量^[39];中或重度肾功能不全的患者应将剂量调整为 2.5 mg, qd;在重度肾功能不全的患者中用药经验非常有限,使用应谨慎。

被代谢消除是维格列汀在人体内的主要清除途

径,约占给药剂量的 69.0%;其主要代谢产物 (LAY 151) 没有药理活性,约有 23.0% 的维格列汀原形药物从肾脏中排泄^[40]。与正常健康受试者相比,维格列汀在轻度、中度和重度肾功能不全患者中的 AUC 均值分别增加 1.4、1.7 和 2 倍。对于中度或重度肾功能不全患者,维格列汀的峰浓度无明显增加,由于半衰期 ($T_{1/2}$) 延长致使暴露水平增加约 2 倍,因此,对于中、重度肾功能不全患者,维格列汀 50 mg qd 就可以维持 24 h 对 DPP-4 的抑制作用^[41]。

60.0% ~ 71.0% 的阿格列汀以原型通过尿液排泄^[42]。轻度肾功能受损患者中,阿格列汀的血浆 AUC 升高程度不具有临床相关性。中度肾功能受损患者中阿格列汀的血浆 AUC 约升高 2 倍。重度肾功能受损和终末期肾病患者中,阿格列汀的血浆 AUC 分别约升高 3 倍和 4 倍,透析 3 h 可清除体内 7.0% 的药物。因此中重度糖尿病合并慢性肾脏病患者应谨慎用药。大部分 (约 90.0%) 的利格列汀以原型排泄,肾排泄低于给药剂量的 5.0%,因此此药的使用不受肾功能降低的影响^[43]。利格列汀用于慢性肾脏病 1 ~ 5 期的患者时无需调整剂量。

4. 特殊人群的治疗:(1) 儿童和青少年 2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者中,缺乏高血糖、高血压和血脂异常治疗方面的相关数据;但是生活方式干预 (饮食、锻炼、减肥) 是各种治疗的基础,因此对高血糖的控制应从改善生活方式开始。若生活方式干预不能控制血糖,应考虑降糖药治疗^[21]。尽管美国糖尿病协会 (ADA) 推荐口服降糖药作为儿童和青少年 2 型糖尿病患者的一线治疗,但其中仅二甲双胍被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于 10 岁以上的儿童,其使用注意事项与成人相同。(2) 老年 2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者:老年 2 型糖尿病患者除合并慢性肾脏病之外,还通常合并其他多种并发症和伴随症,尤其是心血管疾病以及认知功能障碍;因此应加强对多种危险因素的管理^[12]。对此类患者尤其应注意避免低血糖的发生,适当放宽降糖目标,并视患者的具体情况而选用口服降糖药;如选择使用具有低血糖风险的药物时,应从小剂量开始,逐渐加量并注意观察患者的降糖疗效和不良反应。

四、结束语

2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者的预后较单纯 2 型糖尿病或单纯慢性肾脏病患者更差。临床实践中,应重视 2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者口服降糖药的正确选择和规范使用。一旦 $\text{GFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, 大多数口服降糖药的药代和药效动力学特征将发生改变,低血糖及其他不良反应风险显著增

加。研究显示遵循指南可显著提高降糖达标率,显著降低低血糖风险,且入院率和治疗费用均显著下降^[44]。因而,对于 2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者的口服降糖药治疗,尤应重视指南推荐和规范应用。临床实践中,应密切监测 2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者的血糖,依据患者的肾功能分期合理选择降糖药物的种类并积极调整剂量,以便有效控制血糖,同时减少低血糖等多种不良风险。

参加“2 型糖尿病合并慢性肾脏病口服降糖药用药原则中国专家共识(2015 年更新版)”讨论的专家名单(按姓氏拼音顺序排列):艾志华、陈璐璐、陈丽、郭立新、谷卫、姬秋和、刘伟、赖晓阳、宁光、石勇铨、童南伟、王卫庆、薛耀明、马建华、邢晓燕、杨立勇、赵家军、朱大龙。

参 考 文 献

- [1] Cheng Q, Yang S, Zhao C, et al. Efficacy of metformin-based oral antidiabetic drugs is not inferior to insulin glargine in newly diagnosed type 2 diabetic patients with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy[J]. J Diabetes, 2015, 7(2):182-191. DOI: 10.1111/1753-0407.12167.
- [2] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者口服降糖药用药原则中国专家共识[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(10):865-870. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2013.10.001.
- [3] 陈崴, 王辉, 董秀清, 等. 广州市城区普通人群中慢性肾脏病的流行病学研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2007, 23(3):147-151. DOI: 10.3760/j.issn.1001-7097.2007.03.004.
- [4] Zhang L, Zhang P, Wang F, et al. Prevalence and factors associated with CKD: a population study from Beijing[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 51(3):373-384. DOI:10.1053/j.ajkd.2007.11.009.
- [5] 罗洋, 湛贻璞, 李文歌, 等. 云南省西双版纳地区成人慢性肾脏病流行病学调查[J]. 中华肾脏病杂志, 2008, 24(9):609-613. DOI: 10.3321/j.issn.1001-7097.2008.09.002.
- [6] 黄燕萍, 王伟铭, 裴道灵, 等. 上海城市社区成年人群慢性肾脏病流行病学研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2008, 24(12):872-877. DOI: 10.3321/j.issn.1001-7097.2008.12.004.
- [7] 王德光, 胡世莲, 任伟, 等. 合肥市成年体检人群慢性肾脏病患者率及相关危险因素调查[J]. 中华肾脏病杂志, 2009, 25(3):176-180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2009.03.003.
- [8] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379(9818):815-822. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60033-6.
- [9] Wang S, Chen R, Liu Q, et al. Prevalence, awareness and treatment of chronic kidney disease among middle-aged and elderly: The China Health and Retirement Longitudinal Study[J]. Nephrology(Carlton), 2015, 20(7):474-484. DOI: 10.1111/nep.12449.
- [10] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9):948-959. DOI: 10.1001/jama.2013.168118.
- [11] Fox CS, Larson MG, Leip EP, et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population[J]. JAMA, 2004, 291(7):844-850. DOI: 10.1001/jama.291.7.844.
- [12] Koro CE, Lee BH, Bowlin SJ. Antidiabetic medication use and prevalence of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States[J]. Clin Ther, 2009, 31(11):2608-2617. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.10.020.
- [13] National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update[J]. Am J Kidney Dis, 2012, 60(5):850-886. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.07.005.
- [14] 许杰, 杨菊红, 单春艳, 等. 住院 2 型糖尿病患者合并慢性肾脏病的患病率及其危险因素分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(7):597-600. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2014.07.014.
- [15] Lu B, Song X, Dong X, et al. High prevalence of chronic kidney disease in population-based patients diagnosed with type 2 diabetes in downtown Shanghai[J]. J Diabetes Complications, 2008, 22(2):96-103. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2007.08.001.
- [16] Stevens PE, Levin A, Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J]. Ann Intern Med, 2013, 158(11):825-830. DOI: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
- [17] 全国 eGFR 课题协作组. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(10):589-595. DOI: 10.3760/j.issn.1001-7097.2006.10.002.
- [18] Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Booth G, Cheng AY. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada[J]. Can J Diabetes, 2013, 37(Suppl 1):S4-S7. DOI: 10.1016/j.cjcd.2013.01.010.
- [19] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病 HbA_{1c} 控制目标的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(5):371-374. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2011.05.003.
- [20] Ji L, Lu J, Weng J, et al. China type 2 diabetes treatment status survey of treatment pattern of oral drugs users 2[J]. J Diabetes, 2015, 7(2):166-173. DOI: 10.1111/1753-0407.12165.
- [21] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7):447-498. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.07.004.
- [22] 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.
- [23] Zanchi A, Lehmann R, Philippe J. Antidiabetic drugs and kidney disease—recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology[J]. Swiss Med Wkly, 2012, 142:w13629. DOI: 10.4414/sm.w.2012.13629.
- [24] Krepinsky J, Ingram AJ, Clase CM. Prolonged sulfonylurea-induced hypoglycemia in diabetic patients with end-stage renal disease[J]. Am J Kidney Dis, 2000, 35(3):500-505. DOI: 10.1016/S0272-6386(00)70204-6.
- [25] Rosenkranz B, Profozic V, Metelko Z, et al. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment[J]. Diabetologia, 1996, 39(12):1617-1624. DOI: 10.1007/s001250050624.
- [26] Abe M, Okada K, Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: metabolism and clinical practice[J]. Curr Drug Metab, 2011, 12(1):57-69. DOI: 10.2174/138920011794520053.
- [27] Harrower AD. Pharmacokinetics of oral antihyperglycemic agents in patients with renal insufficiency[J]. Clin Pharmacokinet, 1996, 31(2):111-119.
- [28] Rybka J, Gregorova A, Zmydlena A. Clinical experience with Glurenorm in type 2 diabetics with renal insufficiency[J]. Vnitr Lek, 1988, 34(8):786-792.
- [29] Devineni D, Walter YH, Smith HT, et al. Pharmacokinetics of

- nateglinide in renally impaired diabetic patients[J]. J Clin Pharmacol, 2003,43(2):163-170. DOI: 10.1177/0091270002239825.
- [30] Inoue T, Shibahara N, Miyagawa K, et al. Pharmacokinetics of nateglinide and its metabolites in subjects with type 2 diabetes mellitus and renal failure[J]. Clin Nephrol, 2003,60(2):90-95.
- [31] Del PS, Heine RJ, Keilson L, et al. Treatment of patients over 64 years of age with type 2 diabetes: experience from nateglinide pooled database retrospective analysis [J]. Diabetes Care, 2003, 26 (7): 2075-2080. DOI: 10.2337/diacare.26.7.2075.
- [32] Marbury TC, Ruckle JL, Hatorp V, et al. Pharmacokinetics of repaglinide in subjects with renal impairment [J]. Clin Pharmacol Ther, 2000,67(1):7-15. DOI: 10.1067/mcp.2000.103973.
- [33] Schumacher S, Abbasi I, Weise D, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of repaglinide in patients with type 2 diabetes and renal impairment [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2001, 57 (2): 147-152. DOI: 10.1007/s002280100280.
- [34] Hasslach C. Multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function [J]. Diabetes Care, 2003, 26 (3): 886-891. DOI: 10.2337/diacare.26.3.886.
- [35] 李霞, 雷涛. 降糖药对糖尿病患者骨代谢的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, (6): 552-554. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2015.06.020.
- [36] 中华医学会糖尿病学分会. 基于胰高血糖素样肽 1 降糖药物的临床应用共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6 (1): 14-20. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.01.004.
- [37] Vincent SH, Reed JR, Bergman AJ, et al. Metabolism and excretion of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor [^{14}C] sitagliptin in humans [J]. Drug Metab Dispos, 2007,35(4):533-538. DOI: 10.1124/dmd.106.013136.
- [38] Bergman AJ, Cote J, Yi B, et al. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor [J]. Diabetes Care, 2007,30(7):1862-1864. DOI: 10.2337/dc06-2545.
- [39] Gu W, Liang L, Wang S, et al. Efficacy and safety of saxagliptin monotherapy or added to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: results from the 24-week, post-marketing SUNSHINE study[J]. J Diabetes, 2015, DOI: 10.1111/1753-0407.12360.
- [40] He YL. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin[J]. Clin Pharmacokinet, 2012,51(3):147-162. DOI: 10.2165/11598080-000000000-00000.
- [41] He YL, Kulmatycki K, Zhang Y, et al. Pharmacokinetics of vildagliptin in patients with varying degrees of renal impairment[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2013, 51 (9): 693-703. DOI: 10.5414/CP201885.
- [42] Christopher R, Covington P, Davenport M, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of single increasing doses of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in healthy male subjects [J]. Clin Ther, 2008, 30 (3): 513-527. DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.03.005.
- [43] Snyder B, Polasek TM, Doogue MP. Reply to: Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin [J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14 (7): 670; author reply 671-672. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2012.01588.x.
- [44] Chen SY, Sin K, Kovacs B, et al. Clinical and economic outcomes associated with National Kidney Foundation guideline- concordant oral antidiabetic drug treatment among type 2 diabetes patients with chronic kidney disease. Curr Med Res Opin, 2012, 28 (4): 493-501. DOI: 10.1185/03007995.2012.658909.

(收稿日期:2016-03-04)
(本文编辑:朱梅华)