

# 2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者口服降糖药治疗中国专家共识(2019 年更新版)



中国医师协会内分泌代谢科医师分会

通信作者:王卫庆,Email:wqingw@hotmail.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.06.001

慢性肾脏病(CKD)是一组以肾脏结构和(或)肾功能长期异常为特点的临床综合征,发病率不断增加,已成为当前全球性重大公共卫生问题。2 型糖尿病常合并 CKD,后者已成为中国糖尿病患者的主要死因之一<sup>[1]</sup>。血糖控制良好对于延缓早期 CKD 的发生发展至关重要<sup>[2]</sup>。口服降糖药是最常用的降糖药物之一。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患者口服降糖药用药原则中国专家共识》<sup>[3]</sup>,并于 2015 年进行了更新<sup>[4]</sup>。近年来,随着经典药物证据的不断丰富以及新药的上市,国内外糖尿病及肾脏病权威指南对 2 型糖尿病合并 CKD 患者口服降糖药的应用推荐也发生了改变。因此,本分会再次组织相关领域专家,在 2015 版的基础上对共识进行了更新完善。

更新要点包括:(1)CKD 可根据估算肾小球滤过率(eGFR)和蛋白尿水平分为低危、中危、高危和极高危。无论有无危险因素,糖尿病患者均应及早筛查蛋白尿并监测 eGFR。(2)CKD 患者血糖管理的理想策略是遵循个体化原则,在降糖达标的同时尽量避免低血糖。(3)常用口服降糖药在 CKD 患者中应用的临床证据更新,同时增加钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT-2)抑制剂类药物。(4)SGLT-2 抑制剂具有而部分二肽基肽酶 4(DPP-4)抑制剂和格列喹酮可能具有独立于降糖作用之外的肾脏保护作用。(5)增加基于不同肾功能分期的口服降糖药治疗路径。(6)增加特殊人群的用药推荐。

## 一、2 型糖尿病合并 CKD 的流行病学

中国成年人群血糖状况和 CKD 调查结果显示,高血糖是中国成人 CKD 的主要危险因素之一,糖尿病患者 CKD 发生风险较糖代谢正常者显著增加(2.05 倍)<sup>[5]</sup>。在发达国家,糖尿病已是导致 CKD 的主要病因。不同国家的流行病学调查结果显示,糖尿病患者中 CKD 的患病率为 27.1%~83.6%<sup>[6]</sup>。而在中国,糖

尿病肾病也已经取代肾小球肾炎,占据了 CKD 住院患者的主导地位:2010 年,糖尿病肾病住院患者百分比低于肾小球肾炎 CKD(0.82%对 1.01%);2011 年以来,糖尿病肾病住院患者百分比高于肾小球肾炎 CKD,且两者差距逐年增加;2015 年,糖尿病肾病和肾小球肾炎 CKD 患者住院人数百分比分别为 1.1%和 0.8%<sup>[7]</sup>。一项横断面调查发现,上海 2 型糖尿病患者中,27.1%合并 CKD,25.2%合并蛋白尿<sup>[8]</sup>。住院糖尿病患者合并 CKD 的比例更高。回顾性研究表明,52.3%的住院糖尿病患者合并 CKD<sup>[9]</sup>。值得注意的是,CKD 患者也有很大比例合并糖尿病。中国 CKD 患者的多中心前瞻性队列研究提示,18.1%的 CKD 患者合并糖尿病<sup>[10]</sup>。因此,糖尿病和 CKD 的并存已成为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 CKD 的诊断与分期

CKD 定义为肾脏结构或功能异常持续时间>3 个月,且这种结构或功能的异常对健康有影响,其诊断标准见表 1<sup>[11]</sup>。由糖尿病引起的 CKD 称为糖尿病肾病,其诊断标准参考表 2,符合任何一项者可考虑为糖尿病肾病(适用于 1 型及 2 型糖尿病)<sup>[12]</sup>。

肾小球滤过率(GFR)是评价肾脏功能的重要指标之一。推荐检测血清肌酐,使用慢性肾脏病流行病学协作组 eGFR(CKD-EPI)计算公式计算 eGFR(参考 <http://www.nkdep.nih.gov>)。目前国内外大部分指南

表 1 慢性肾脏病诊断标准

| 以下任何一种表现持续时间>3 个月 |                                                                                                                           |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 肾损伤标志             | (1) 蛋白尿[UAER≥30 mg/24 h;UACR≥30 mg/g(或≥3 mg/mmol)]<br>(2) 尿沉渣异常<br>(3) 肾小管相关病变<br>(4) 组织学异常<br>(5) 影像学所见结构异常<br>(6) 肾移植病史 |
| GFR 下降            | eGFR<60 ml·min <sup>-1</sup> ·(1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup>                                                        |

注:UAER:尿蛋白排泄率;UACR:尿蛋白/肌酐比值;GFR:肾小球滤过率;eGFR:估算肾小球滤过率

表 2 糖尿病肾病诊断标准

在大部分糖尿病患者中,出现以下任何一条者考虑其肾脏损伤是由糖尿病引起

美国肾脏基金会肾脏病预后质量倡议(NKF-K/DOQI)指南标准

- (1) 大量蛋白尿
- (2) 糖尿病视网膜病变伴微量白蛋白尿
- (3) 在 10 年以上糖尿病病程的 1 型糖尿病中出现微量白蛋白尿

中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组工作建议

- (1) 大量蛋白尿
- (2) 糖尿病视网膜病变伴任何一期慢性肾脏病
- (3) 在 10 年以上糖尿病病程的 1 型糖尿病中出现微量白蛋白尿

根据 eGFR 来进行 CKD 的肾功能分期。

除外 eGFR, 尿白蛋白水平也是诊断 CKD 的主要依据。研究发现尿白蛋白/肌酐比值(UACR)和 eGFR 下降均为终末期肾病和心血管死亡的独立危险因素, 且二者具有协同作用<sup>[13]</sup>。肾功能不全队列研究显示, 在糖尿病合并 GFR 下降的患者中, 无蛋白尿患者的 GFR 下降速度和进展为终末期肾病的风险较低, 甚至近似于肾功能良好的糖尿病患者<sup>[14]</sup>。在临床工作中, 2 次以上随时 UACR 是反映蛋白尿的可靠指标, 具有便捷、准确性相对好的优势。临床上常习惯性地 UACR 30~300 mg/g 称为微量白蛋白尿, UACR>300 mg/g 称为大量白蛋白尿。CKD 往往起病隐匿, 患者长期处于无症状阶段, 疾病知晓率低。如能早发现、早治疗, 病情可得到良好控制, 甚至可以逆转。由于微量白蛋白尿是 CKD 的早期临床表现, 因此无论有无危险因素, 糖尿病患者均应及早筛查 UACR。

总体而言, GFR 是肾功能的体现, 蛋白尿可反映肾脏损伤的程度, 一旦患者出现持续性蛋白尿, 在治疗方面只能延缓而不能阻止其进展为终末期肾病。因

此, 应对 eGFR 和 UACR 均进行监测, 评估糖尿病患者 CKD 的进展程度。所有 2 型糖尿病患者应每年至少进行 1 次 UACR 和 eGFR 评估<sup>[15]</sup>, 有条件时应同时进行肾小管蛋白监测。根据 2012 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)的推荐, CKD 可根据 GFR 和蛋白尿水平分为低危、中危、高危和极高危(图 1)<sup>[16]</sup>。

### 三、2 型糖尿病合并 CKD 的口服降糖药治疗原则

1. 治疗策略: 我国糖尿病患病率高达 10.9%, 且绝大多数为 2 型糖尿病。有效的降糖治疗可延缓早期糖尿病肾病的发生和进展, 推荐所有糖尿病合并 CKD 患者进行合理的降糖治疗。英国糖尿病前瞻性研究(UKPADS)、强化血糖控制与 2 型糖尿病患者血管并发症研究(ADVANCE)和退伍军人糖尿病研究(VADT)这三项大型研究结果显示, 降糖达标可使早期糖尿病患者或早期 CKD 患者主要肾脏终点事件发生率降低 20%, 且对于已有大量蛋白尿的患者, 可逆转其为微量蛋白尿或正常蛋白尿<sup>[17-18]</sup>。合并 CKD 的糖尿病患者低血糖发生率显著升高<sup>[19]</sup>。低血糖是血肌酐水平上升和 GFR 下降的独立危险因素, 与糖尿病患者肾功能

|                                                                              |     |         |       | UACR分期及危险分层            |                             |                          |
|------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|-------|------------------------|-----------------------------|--------------------------|
|                                                                              |     |         |       | A1                     | A2                          | A3                       |
|                                                                              |     |         |       | 正常<br>或轻度升高            | 中度升高                        | 显著升高                     |
|                                                                              |     |         |       | <30 mg/g<br><3 mg/mmol | 30~300 mg/g<br>3~30 mg/mmol | >300 mg/g<br>>30 mg/mmol |
| eGFR(ml·min <sup>-1</sup> ·(1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> )<br>分期及危险分层 | G1  | 正常或增高   | ≥90   |                        |                             |                          |
|                                                                              | G2  | 轻度下降    | 60~89 |                        |                             |                          |
|                                                                              | G3a | 轻度-中度下降 | 45~59 |                        |                             |                          |
|                                                                              | G3b | 中度-重度下降 | 30~44 |                        |                             |                          |
|                                                                              | G4  | 重度下降    | 15~29 |                        |                             |                          |
|                                                                              | G5  | 肾衰竭     | <15   |                        |                             |                          |

绿色: 低危 (如无其他肾病指标)  
黄色: 中危  
橙色: 高危  
红色: 极高危

注: eGFR: 估算肾小球滤过率; UACR: 尿白蛋白/肌酐比值

图 1 基于 GFR 和蛋白尿的慢性肾脏病分期及危险分层

恶化显著相关<sup>[20]</sup>。因此,2 型糖尿病合并 CKD 的理想降糖策略是在有效降糖的同时,不应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的风险。多数新诊断 2 型糖尿病患者不愿接受皮下注射制剂,如胰岛素及胰升糖素样肽 1 (GLP-1) 受体激动剂。对于改善生活方式而血糖仍不达标且  $\text{HbA}_{1c} < 9.0\%$  的患者,多数应选择以二甲双胍为基础的口服降糖药治疗<sup>[15]</sup>。

2. 选药原则:中国 2 型糖尿病合并 CKD 患者宜根据肾功能情况个体化选择口服降糖药(图 2)。由于药代动力学存在差异,部分口服降糖药需要根据肾脏损害程度调整相应剂量。在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  $> 5.0 \text{ mmol/L}$ 。糖尿病合并 CKD 或糖尿病肾病患者应该早期干预肾脏病变,UACR 升高与 eGFR 下降、心血管事件、死亡风险增加密切相关,是重要的较敏感的观察指标。eGFR 是 CKD 预后的特异性指标。因此,需要在降糖达标的同时关注 UACR 及 eGFR 变化,选择有肾脏保护作用的口服降糖药。CKD 3b~5 期患者宜采用

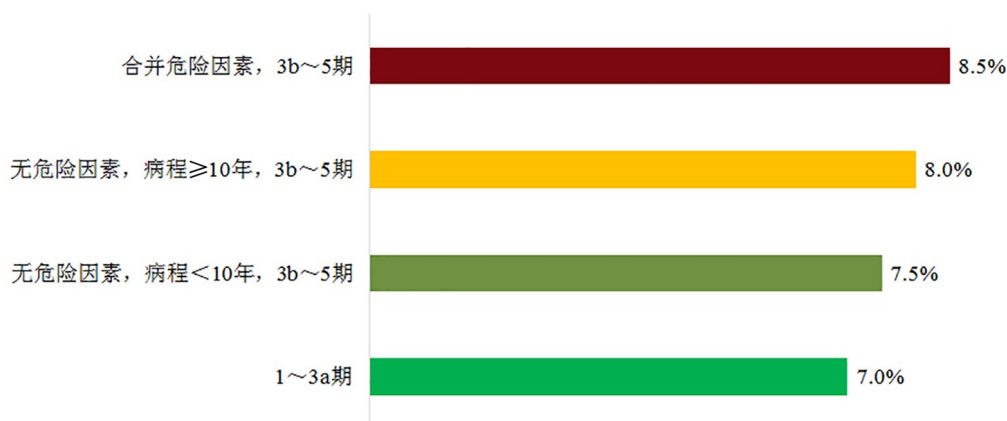
胰岛素治疗<sup>[15]</sup>。若患者拒绝胰岛素治疗,需选择尽可能不经肾脏排泄的口服降糖药物,不同降糖药物的肾排泄情况见本共识第四部分。

3. 血糖控制目标值: $\text{HbA}_{1c}$  升高是中国糖尿病患者蛋白尿的独立危险因素<sup>[21]</sup>。降糖治疗应根据患者年龄、病程、并发症等因素综合考虑,进行个体化治疗,以避免发生低血糖。结合 2011 年中华医学会内分泌学会提出的《中国成人 2 型糖尿病  $\text{HbA}_{1c}$  控制目标的专家共识》<sup>[22]</sup> 及 2015 年欧洲肾脏最佳临床实践 (ERBP) 推出的《糖尿病合并 3b~5 期 CKD 患者诊疗指南》<sup>[23]</sup>,需对合并 CKD 的糖尿病患者  $\text{HbA}_{1c}$  目标值行分层管理。CKD 1~3a 期患者, $\text{HbA}_{1c}$  目标值应控制在  $7.0\%$ 。CKD 3b~5 期患者出现以下任意一条, $\text{HbA}_{1c}$  应控制在  $\leq 8.5\%$ : (1) 低血糖风险高; (2) 依从性不佳; (3) 预期寿命较短; (4) 合并心血管疾病; (5) 已存在微血管并发症。而无危险因素者,若病程  $\geq 10$  年, $\text{HbA}_{1c}$  应控制在  $\leq 8.0\%$ ,  $< 10$  年则控制在  $\leq 7.5\%$ ; 否则  $\text{HbA}_{1c}$  宜控制在  $< 7.0\%$  (图 3)。需要注意的是,当出现缺铁、维生素 B12 缺乏、红细胞生成素减少、酮



注:CKD:慢性肾脏病

图2 根据尿蛋白水平和肾功能情况个体化选择口服降糖药



注:CKD:慢性肾脏病;危险因素为出现以下任意一条:(1) 低血糖风险,(2) 依从性不佳,(3) 预期寿命较短,(4) 合并心血管疾病,(5) 已存在微血管并发症

图3 糖尿病合并 CKD 患者的  $\text{HbA}_{1c}$  目标



酒、慢性肾功能不全及高胆红素血症时,  $\text{HbA}_{1c}$  可能出现错误升高; 在服用铁剂、维生素 B12、维生素 C、维生素 E 及慢性肝脏疾病时, 可能出现错误降低。当  $\text{HbA}_{1c}$  测定值不可靠时, 其他长期血糖控制测定指标 (如糖化白蛋白) 也可用于疾病的评估。但由于相关证据较少, 尚不推荐糖化白蛋白取代  $\text{HbA}_{1c}$  及目标值。

#### 四、口服降糖药在 2 型糖尿病合并 CKD 的应用

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 CKD 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, 使得口服降糖药物若使用不当, 将不同程度地增加低血糖以及其他不良事件的风险。因此, 在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。常用口服降糖药在 2 型糖尿病合并 CKD 人群中应用的临床证据以及适用人群见图 4 及表 3<sup>[4, 15, 23-29]</sup>。

口服降糖药物的联合使用: 二甲双胍是多数 2 型糖尿病患者单药治疗的首选, 临床上常选择以二甲双胍为基础的联合治疗方案, 如二甲双胍禁忌或不耐受, 则可选择其他治疗药物, 如  $\alpha$  糖苷酶抑制剂或胰岛素促

泌剂 (如磺脲类、格列奈类) 为基础的联合治疗<sup>[15, 30-31]</sup>。联合治疗应首先考虑安全性, 其次考虑效价比。因此, 优先考虑低血糖风险较小、具有潜在肾脏获益的药物。研究发现, 格列喹酮联合二甲双胍显著降低中国 2 型糖尿病患者  $\text{HbA}_{1c}$ , 不增加体重和严重低血糖风险<sup>[32]</sup>。 $\alpha$  糖苷酶抑制剂、DPP-4 抑制剂同样可作为二甲双胍联合治疗的理想选择<sup>[33-34]</sup>。一项 meta 分析显示, SGLT-2 抑制剂联合二甲双胍在降糖、减重、降压、调节血脂方面相比其他口服降糖药物更具优势, 且治疗时间越长优势越明显, 但增加生殖道感染风险<sup>[35]</sup>。糖尿病合并 3b~5 期 CKD 患者使用复方制剂、三药联合降糖可增加低血糖风险, 故应高度警惕<sup>[23]</sup>。

具有或可能具有独立于降糖作用之外的肾脏保护作用的口服降糖药物: 某些降糖药带来的额外肾脏保护作用与血糖的控制无关。目前证据显示, SGLT-2 抑制剂具有而部分 DPP-4 抑制剂和格列喹酮可能具有独立于降糖作用之外的肾脏保护作用。

达格列净 5~10 mg 每日可降低 2 型糖尿病合并 3a 期 CKD 患者蛋白尿水平<sup>[36]</sup>, 但用于 2 型糖尿病合并 3b~4 期 CKD 患者尽管能够降低蛋白尿水平, 却未

| CKD分期<br>eGFR [ $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ] | 1~2期<br>$\geq 60$ | 3a期<br>45~59 | 3b期<br>30~44 | 4期<br>15~29  | 5期<br><15 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------|--------------|--------------|-----------|
| 二甲双胍                                                                              |                   |              |              |              |           |
| 格列本脲                                                                              |                   |              |              |              |           |
| 格列美脲                                                                              |                   |              |              |              |           |
| 格列吡嗪                                                                              |                   |              |              |              |           |
| 格列喹酮                                                                              |                   |              |              | ERBP指南推荐无需减量 |           |
| 格列齐特                                                                              |                   |              |              |              |           |
| 瑞格列奈                                                                              |                   |              |              |              |           |
| 那格列奈                                                                              |                   |              |              |              |           |
| 吡格列酮                                                                              |                   |              |              |              |           |
| 罗格列酮                                                                              |                   |              |              |              |           |
| 阿卡波糖                                                                              |                   |              |              |              |           |
| 伏格列波糖                                                                             |                   |              |              |              |           |
| 西格列汀                                                                              |                   |              |              |              |           |
| 维格列汀                                                                              |                   |              |              |              |           |
| 沙格列汀                                                                              |                   |              |              |              |           |
| 利格列汀                                                                              |                   |              |              |              |           |
| 阿格列汀                                                                              |                   |              |              |              |           |
| 达格列净                                                                              |                   |              |              |              |           |
| 卡格列净                                                                              |                   |              |              |              |           |
| 恩格列净                                                                              |                   |              |              |              |           |

可以使用, 无需调整剂量
 需减量使用
 禁止使用
 证据有限, 谨慎使用

注: CKD: 慢性肾脏病; eGFR: 估算肾小球滤过率; ERBP: 欧洲肾脏最佳临床实践

图 4 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 <sub>1c</sub> 降幅 (%) | 半衰期时间 (h) | 持续作用时间 (h) | 常规治疗剂量 (mg/d) | 肾排泄率    | 肾功能不全使用范围: eGFR [ml·min <sup>-1</sup> ·(1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ] | 独立肾脏保护作用 |
|-------------------|--------------------------|-----------|------------|---------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>双胍类</b>        |                          |           |            |               |         |                                                                               |          |
| 二甲双胍              | 1.0~1.5                  | 1.5~1.8   | 5~6        | 500~2 000     | 90%     | GFR≥60 无需减量, GFR 45~59 需减量使用, GFR<45 禁用                                       | 无        |
| 二甲双胍缓释片           | 1.0~1.5                  | 6.2       | 8          | 500~2 000     | 90%     | GFR≥60 无需减量, GFR 45~59 需减量使用, GFR<45 禁用                                       | 无        |
| <b>磺脲类</b>        |                          |           |            |               |         |                                                                               |          |
| 格列本脲              | 1.0~1.5                  | 10~16     | 16~24      | 2.5~20        | 50%     | GFR≥60 无需减量, GFR<60 禁用                                                        | 无        |
| 格列美脲              | 1.0~1.5                  | 5         | 24         | 1~8           | 60%     | GFR≥60 无需减量, GFR 45~59 需减量使用, GFR<45 禁用                                       | 无        |
| 格列吡嗪              | 1.0~1.5                  | 2~4       | 8~12       | 2.5~30        | 100%    | GFR≥60 无需减量, GFR 30~59 需减量使用, GFR<30 禁用                                       | 无        |
| 格列吡嗪控释片           | 1.0~1.5                  | 2~5       | 6~12       | 5~20          | 100%    | GFR≥60 无需减量, GFR 30~59 需减量使用, GFR<30 禁用                                       | 无        |
| 格列喹酮              | 1.0~1.5                  | 1.5       | 8          | 90~180        | 5%      | GFR≥30 无需减量, GFR<30 证据有限, ERBP 指南推荐无                                          | 可能有      |
| 格列齐特              | 1.0~1.5                  | 6~12      | 10~20      | 80~320        | 60%~70% | GFR≥60 无需减量, GFR 30~59 需减量使用, GFR<30 禁用                                       | 无        |
| 格列齐特缓释片           | 1.0~1.5                  | 12~20     | —          | 30~120        | 60%~70% | GFR≥60 无需减量, GFR 30~59 需减量使用, GFR<30 禁用                                       | 无        |
| <b>格列奈类</b>       |                          |           |            |               |         |                                                                               |          |
| 瑞格列奈              | 0.5~1.5                  | 1         | 4~6        | 1~16          | 8%      | 无需减量                                                                          | 无        |
| 那格列奈              | 0.5~1.5                  | —         | 1.3        | 120~360       | 83%     | 无需减量                                                                          | 无        |
| <b>TZD</b>        |                          |           |            |               |         |                                                                               |          |
| 吡格列酮              | 0.7~1.0                  | 3~7       | 2(达峰)      | 15~45         | 15%~30% | 无需减量                                                                          | 无        |
| 罗格列酮              | 0.7~1.0                  | 3~4       | —          | 4~8           | 64%     | 无需减量                                                                          | 无        |
| <b>AGI</b>        |                          |           |            |               |         |                                                                               |          |
| 阿卡波糖              | 0.5                      | —         | —          | 100~300       | 35%     | GFR≥25 无需减量, GFR<25 禁用                                                        | 无        |
| 伏格列波糖             | 0.5                      | —         | —          | 0.2~0.9       | 5%      | GFR≥25 无需减量, GFR<25 禁用                                                        | 无        |
| <b>DPP-4 抑制剂</b>  |                          |           |            |               |         |                                                                               |          |
| 西格列汀              | 0.4~0.9                  | 12.4      | 24         | 100           | 87%     | GFR≥45 无需减量, GFR<45 需减量使用                                                     | 无        |
| 维格列汀              | 0.4~0.9                  | 2         | 24         | 100           | 85%     | GFR≥45 无需减量, GFR<45 需减量使用                                                     | 无        |
| 沙格列汀              | 0.4~0.9                  | 2.5       | 24         | 5             | 75%     | GFR≥45 无需减量, GFR<45 需减量使用                                                     | 可能有      |
| 利格列汀              | 0.4~0.9                  | 12        | 1.5(达峰)    | 5             | 5%      | 无需减量                                                                          | 可能有      |
| 阿格列汀              | 0.4~0.9                  | 21        | 1~2(达峰)    | 25            | 76%     | GFR≥45 无需减量, GFR<45 需减量使用                                                     | 无        |
| <b>SGLT-2 抑制剂</b> |                          |           |            |               |         |                                                                               |          |
| 达格列净              | 0.5~1.0                  | 12.9      | 2          | 10            | 75%     | GFR≥60 无需减量, GFR 45~59 需减量使用, GFR<45 禁用                                       | 有        |
| 卡格列净              | 0.5~1.0                  | 5.6~13.1  | 1.3~3(达峰)  | 100~300       | 33%     | GFR≥60 无需减量, GFR 45~59 需减量使用, GFR<45 禁用                                       | 有        |
| 恩格列净              | 0.5~1.0                  | 10.6~13.1 | 1~2(达峰)    | 10~25         | 54%     | GFR≥60 无需减量, GFR 45~59 需减量使用, GFR<45 禁用                                       | 有        |

注: TZD: 噻唑烷二酮类; AGI: α 糖苷酶抑制剂; DPP-4: 二肽基肽酶 4; SGLT-2: 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2; eGFR: 估算肾小球滤过率; GFR: 肾小球滤过率; ERBP: 欧洲肾脏最佳临床实践

能降低血糖<sup>[37]</sup>。纳入中国人群的大型随机对照临床试验(RCT)显示达格列净可减少糖尿病肾衰发生或减少 CKD 死亡<sup>[38]</sup>。恩格列净或卡格列净可使心血管高危的 2 型糖尿病患者肾脏事件风险显著下降<sup>[39-40]</sup>。卡格列净 100~300 mg 每日用于 eGFR ≥ 30 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 的糖尿病患者可显著提高 eGFR、降低 UACR 水平并减少肾脏事件风险<sup>[41]</sup>。因此, SGLT-2 抑制剂能延缓肾衰发生或 CKD 死亡, 且这种作用与血糖无关。

研究发现, 利格列汀可降低 2 型糖尿病患者尿白蛋白排泄率(UAER), 延缓蛋白尿进展, 且该作用不受血压和血糖的影响, 但可能与患者基线蛋白尿水平相关<sup>[42]</sup>。然而, 利格列汀并不能够延缓 eGFR 下降, 不能减少终末期肾病的发生<sup>[43]</sup>。沙格列汀也具有降低蛋白尿水平的作用<sup>[44]</sup>, 但缺乏 eGFR 保护的证据。

基础研究表明, 格列喹酮可通过逆转肾小球基底膜增厚, 改善足细胞的形态和分布, 减少尿蛋白排泄, 呈剂量依赖性促进肾小管对尿蛋白的重吸收, 从而降

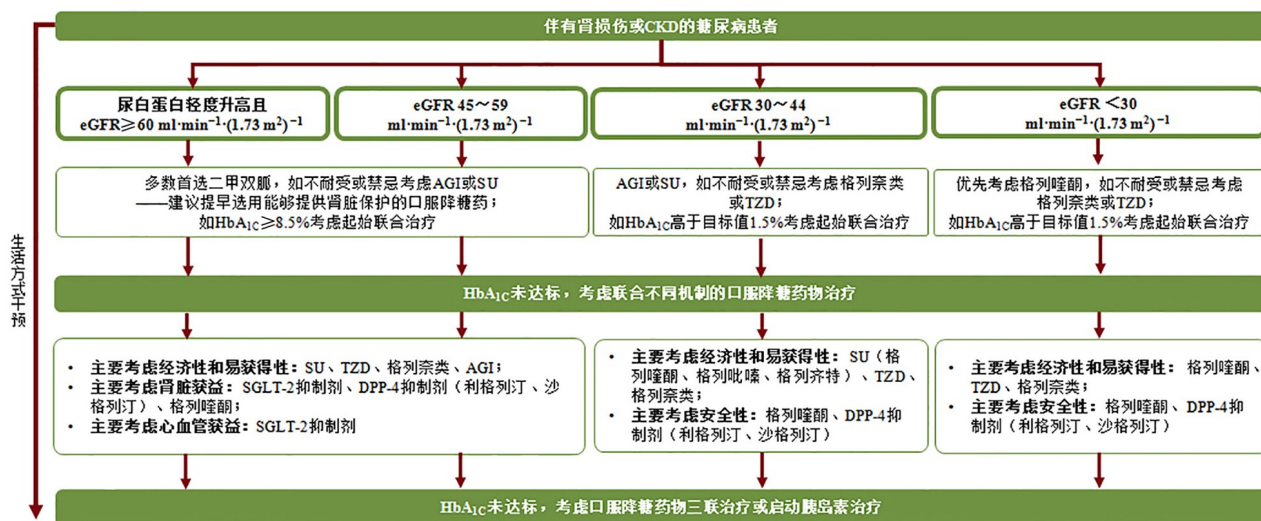
低尿蛋白水平<sup>[45]</sup>。临床研究证实, 格列喹酮服药 4 周后迅速、有效降低糖尿病肾病患者蛋白尿水平, 用药 12 周后, 格列喹酮仍能维持显著降低 UACR 的趋势, 24 周 UACR 有效下降率(下降幅度达到 25% 以上)达 96.7%<sup>[46]</sup>。但缺乏格列喹酮对 eGFR 影响的证据。真实世界研究发现, 对于 eGFR ≥ 60 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>、HbA<sub>1c</sub> < 7% 及老年患者, 格列齐特在降低终末期肾病风险及肌酐翻倍上较格列美脲更有优势<sup>[47]</sup>。但尚缺乏格列齐特对 eGFR 和蛋白尿影响以及与其他药物或安慰剂对比的证据。

基于以上证据, 口服降糖药用于伴有肾损伤或 CKD 糖尿病患者的治疗推荐见图 5。

#### 五、特殊人群的治疗<sup>[15]</sup>

1. 心血管疾病患者: 由于噻唑烷二酮类(TZD)、沙格列汀和阿格列汀可能增加心衰发生风险, 因此应尽量避免在合并心衰的 2 型糖尿病患者中使用。

2. 儿童和青少年患者: 尽管成人 2 型糖尿病有多种药物可供选择, 但对未成年人, 世界上大部分地区仅



注:CKD:慢性肾脏病;eGFR:估算肾小球滤过率;AGI:α糖苷酶抑制剂;SU:磺脲类;TZD:噻唑烷二酮类;;SGLT-2抑制剂:钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂;DPP-4抑制剂:二肽基肽酶4抑制剂;危险因素定义为出现以下任意一条:(1)低血糖风险,(2)依从性不佳,(3)预期寿命较短,(4)合并心血管疾病,(5)已存在微血管并发症;出现下述情况的糖尿病患者应转诊至肾脏专科:(1)糖尿病肾病进展至4~5期,考虑肾脏替代治疗,(2)出现CKD相关的代谢紊乱,如贫血、继发性甲状旁腺功能亢进、代谢性骨病、难治性高血压等,(3)临床考虑非糖尿病肾病,如eGFR短期内迅速下降、蛋白尿短期内迅速增加、肾脏影像学异常、合并难治性高血压等

图5 基于不同肾功能分期的口服降糖药治疗路径

批准二甲双胍应用于10~18岁的儿童和青少年<sup>[48-49]</sup>。儿童和青少年糖尿病患者HbA<sub>1c</sub>目标应<7.5%。

3. 老年糖尿病患者:老年2型糖尿病患者除合并CKD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。老年糖尿病患者,尤其是具有合并症的患者,不应严格控制血糖。老年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。合并1~3a期CKD的老年糖尿病患者HbA<sub>1c</sub>目标宜<7.5%,3b期及以上患者宜<8.0%,不合并其他终末期慢性疾病的老年糖尿病透析患者宜<8.5%<sup>[50]</sup>。如选择使用具有低血糖风险药物时,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。

4. 妊娠糖尿病患者:妊娠前糖尿病患者,停用除二甲双胍外所有口服降糖药。但由于我国尚无二甲双胍妊娠期应用的适应证,且口服降糖药用于妊娠期糖尿病仍缺乏长期安全性的数据,建议需要接受降糖治疗的妊娠糖尿病患者使用胰岛素,但须尽量减少低血糖。对于胰岛素用量和体重均较大的妊娠糖尿病患者,在知情同意的基础上可以考虑慎用二甲双胍。

5. 碘造影剂(特殊用药方案):接受二甲双胍治疗且 $eGFR \geq 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的糖尿病患者,在使用碘造影剂检查前或检查时必须停用二甲双胍,在检查完成至少48 h后且仅在再次检查肾功能无恶化的情况下才可以继续服用;对于 $eGFR$ 在45~60  $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者,使用碘造影剂前48 h

必须停用二甲双胍,在检查完成至少48 h后且仅在再次检查肾功能无恶化的情况下才可以继续服用。

## 六、结束语

2型糖尿病合并CKD患者的预后较单纯2型糖尿病或单纯CKD患者更差。临床实践中,2型糖尿病合并CKD患者口服降糖药应遵循国内外糖尿病相关指南正确选择和规范使用,尤其是肾功能不全的患者。一旦 $eGFR < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ,部分口服降糖药的药代和药效动力学特征将在这些患者中发生改变,低血糖及其他不良反应风险显著增加。临床实践中,应密切监测糖尿病合并CKD患者的血糖以及肾功能,及时调整用药剂量,达到糖尿病患者HbA<sub>1c</sub>目标值分层管理的要求,同时减少不良反应。

附录:共识专家委员会名单(按姓氏笔画顺序排列):

主席:宁光 上海交通大学医学院附属瑞金医院  
 执笔者:王卫庆 上海交通大学医学院附属瑞金医院  
 顾问:朱大龙 南京大学医学院附属鼓楼医院  
 邹大进 海军军医大学附属长海医院  
 周智广 中南大学湘雅二医院  
 郭立新 北京医院

成员(按姓氏笔画顺序排列):

马建华 南京市第一医院  
 王佑民 安徽医科大学第一附属医院  
 王颜刚 青岛大学医学院附属医院  
 方朝晖 安徽中医药大学第一附属医院  
 尹福在 秦皇岛市第一医院  
 叶山东 中国科学技术大学附属第一医院  
 包玉倩 上海交通大学附属第六人民医院  
 田晨光 郑州大学第二附属医院



邢小燕 中日友好医院  
向光大 中国人民解放军中部战区总医院  
华燕吟 浙江省人民医院  
江 霞 天津市第一中心医院  
汤旭磊 兰州大学第一医院  
刘 铭 天津医科大学总医院  
刘长山 潍坊市人民医院  
刘述益 成都市中西医结合医院  
刘建英 南昌大学第一附属医院  
孙子林 东南大学附属中大医院  
孙家忠 武汉大学中南医院  
严 励 中山大学孙逸仙纪念医院  
苏本利 大连医科大学附属第二医院  
杜建玲 大连医科大学附属第一医院  
李 玲 中国医科大学附属盛京医院  
李延兵 中山大学附属第一医院  
李启富 重庆医科大学附属第一医院  
杨乃龙 青岛大学医学院附属医院(黄岛分院)  
杨华章 广东省人民医院  
余江毅 江苏省中医院  
余学锋 华中科技大学同济医学院附属同济医院  
谷 卫 浙江大学医学院附属第二医院  
宋光耀 河北省人民医院  
张 楚 杭州市第一人民医院  
张力辉 河北医科大学第二医院  
张俊清 北京大学第一医院  
陈 丽 山东大学齐鲁医院  
陈 宏 南方医科大学珠江医院  
陈 秋 四川省中医院  
罗佐杰 广西医科大学第一附属医院  
赵占正 郑州大学第一附属医院  
赵志刚 河南大学附属郑州颐和医院  
胡 玲 南昌市第一医院  
秦映芬 广西医科大学第一附属医院  
秦贵军 郑州大学第一附属医院  
袁慧娟 河南省人民医院  
高政南 大连市中心医院  
郭向阳 信阳市中心医院  
郭淑琴 保定市第一中心医院  
常宝成 天津医科大学代谢病医院  
康志强 郑州市中心医院  
梁 丽 辽宁省人民医院  
梁瑜祯 广西医科大学第二附属医院  
童南伟 四川大学华西医院  
曾龙驿 中山大学附属第三医院  
赖晓阳 南昌大学第二附属医院  
管庆波 山东省立医院  
薛耀明 南方医科大学南方医院

同时感谢辽宁省、河北省、天津市、山东省、湖北省、河南省医师协会内分泌代谢科分会为本次共识编写提供的宝贵意见和建议

## 参 考 文 献

[1] Bragg F, Holmes MV, Iona A, et al. Association Between Diabetes and Cause-Specific Mortality in Rural and Urban Areas of China [J].

- JAMA, 2017, 317(3):280-289. DOI: 10.1001/jama.2016.19720.
- [2] 许嵘, 钟一红, 陈波, 等. 上海市郊区 2 型糖尿病患者肾脏疾病及其危险因素研究[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(1):18-23. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.01.005.
- [3] 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.
- [4] 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口服降糖药用药原则中国专家共识(2015 年更新版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(6):455-460. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.06.004.
- [5] Lin L, Lu J, Chen L, et al. Glycemic status and chronic kidney disease in Chinese adults: Findings from the REACTION study[J]. J Diabetes, 2017, 9(9):837-845. DOI: 10.1111/1753-0407.12490.
- [6] Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, et al. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2018, 25(2):121-132. DOI: 10.1053/j.ackd.2017.10.011.
- [7] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in Chronic Kidney Disease in China[J]. N Engl J Med, 2016, 375(9):905-906. DOI: 10.1056/NEJMc1602469.
- [8] Guo K, Zhang L, Zhao F, et al. Prevalence of chronic kidney disease and associated factors in Chinese individuals with type 2 diabetes: Cross-sectional study[J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(5):803-810. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.03.020.
- [9] 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.
- [10] Zhang JJ, Yang L, Huang JW, et al. Characteristics and comparison between diabetes mellitus and non-diabetes mellitus among chronic kidney disease patients: A cross-sectional study of the Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease (C-STRIDE)[J]. Oncotarget, 2017, 8(63):106324-106332. DOI: 10.18632/oncotarget.22368.
- [11] 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.
- [12] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11):792-801. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.11.004.
- [13] Koye DN, Magliano DJ, Reid CM, et al. Risk of Progression of Nonalbuminuric CKD to End-Stage Kidney Disease in People With Diabetes: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study[J]. Am J Kidney Dis, 2018, 72(5):653-661. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.02.364.
- [14] Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018[J]. Am J Kidney Dis, 2018, 71(6):884-895. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.10.026.
- [15] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1):4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [16] 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] Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(6):431-437. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30104-3.
- [18] MacIsaac RJ, Jerums G, Ekinci EI. Glycemic Control as Primary Prevention for Diabetic Kidney Disease[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2018, 25(2):141-148. DOI: 10.1053/j.ackd.2017.11.003.
- [19] Moen MF, Zhan M, Hsu VD, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(6):1121-1127. DOI: 10.2215/CJN.00800209.
- [20] Lee YL, Chen BK, Lin KD, et al. The impact of severe hypoglycemia on

- renal impairment in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 108(3):448-455. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.02.028.
- [21] Huang X, Zhou Y, Xu B, et al. Glycated haemoglobin A1c is associated with low-grade albuminuria in Chinese adults [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(8):e007429. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007429.
- [22] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病 HbA<sub>1c</sub> 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.
- [23] Guideline development group. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(Suppl 2):ii1-ii142. DOI: 10.1093/ndt/gfv100.
- [24] Lalau JD, Kajbaf F, Bennis Y, et al. Metformin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease Stages 3A, 3B, or 4 [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(3):547-553. DOI: 10.2337/dc17-2231.
- [25] 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.
- [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.
- [27] Kasichayanula S, Liu X, Pe BM, et al. The influence of kidney function on dapagliflozin exposure, metabolism and pharmacodynamics in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76(3):432-444. DOI: 10.1111/bcp.12056.
- [28] Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of canagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and moderate renal impairment [J]. *Clin Drug Invest*, 2014, 34(10):731-742. DOI: 10.1007/s40261-014-0226-x.
- [29] Macha S, Mattheus M, Halabi A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in subjects with renal impairment [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(3):215-222. DOI: 10.1111/dom.12182.
- [30] American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018 [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(Suppl 1):S73-S85. DOI: 10.2337/dc18-S008.
- [31] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2018 executive summary [J]. *Endocr Pract*, 2018, 24(1):91-120. DOI: 10.4158/CS-2017-0153.
- [32] 杨兆军, 杨文英, 吕肖锋, 等. 二甲双胍与格列喹酮或阿卡波糖联合治疗 2 型糖尿病的临床疗效和安全性比较: 多中心、随机、开放、平行分组对照研究 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2009, 1(3):170-173. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2009.03.004.
- [33] Wang JS, Lin SD, Lee WJ, et al. Effects of acarbose versus glibenclamide on glycemic excursion and oxidative stress in type 2 diabetic patients inadequately controlled by metformin: a 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison [J]. *Clin Ther*, 2011, 33(12):1932-1942. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.10.014.
- [34] Amate JM, Lopez-Cuadrado T, Almendro N, et al. Effectiveness and safety of glimepiride and iDPP4, associated with metformin in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Clin Pract*, 2015, 69(3):292-304. DOI: 10.1111/ijcp.12605.
- [35] Li J, Gong Y, Li C, et al. Long-term efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors as add-on to metformin treatment in the management of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(27):e7201. DOI: 10.1097/MD.00000000000007201.
- [36] Fioretto P, Del PS, Buse JB, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(11):2532-2540. DOI: 10.1111/dom.13413.
- [37] Dekkers CCJ, Wheeler DC, Sjöström CD, et al. Effects of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b-4 chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(7):1280. DOI: 10.1093/ndt/gfy135.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(9):691-704. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30141-4.
- [42] Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, et al. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(11):3460-3468. DOI: 10.2337/dc13-0323.
- [43] Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2019, 321(1):69-79. DOI: 10.1001/jama.2018.18269.
- [44] Mosenzon O, Leibowitz G, Bhatt DL, et al. Effect of Saxagliptin on Renal Outcomes in the SAVOR-TIMI 53 Trial [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(1):69-76. DOI: 10.2337/dc16-0621.
- [45] Ke JT, Li M, Xu SQ, et al. Gliquidone decreases urinary protein by promoting tubular reabsorption in diabetic Goto-Kakizaki rats [J]. *J Endocrinol*, 2014, 220(2):129-141. DOI: 10.1530/JOE-13-0199.
- [46] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2017.10.002.
- [47] Lee YH, Lee CJ, Lee HS, et al. Comparing kidney outcomes in type 2 diabetes treated with different sulphonylureas in real-life clinical practice [J]. *Diabetes Metab*, 2015, 41(3):208-215. DOI: 10.1016/j.diabet.2015.01.004.
- [48] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 儿童青少年 2 型糖尿病诊治中国专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(6):404-410. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.06.002.
- [49] Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, et al. Management of newly diagnosed type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in children and adolescents [J]. *Pediatrics*, 2013, 131(2):364-382. DOI: 10.1542/peds.2012-3494.
- [50] Panduru NM, Nistor I, Groop PH, et al. Considerations on glycaemic control in older and/or frail individuals with diabetes and advanced kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(4):591-597. DOI: 10.1093/ndt/gfx021.

(收稿日期:2019-03-05)

(本文编辑:朱梅华)