

2型糖尿病合并慢性肾脏病患者 口服降糖药应用原则 中国专家共识介绍



引言

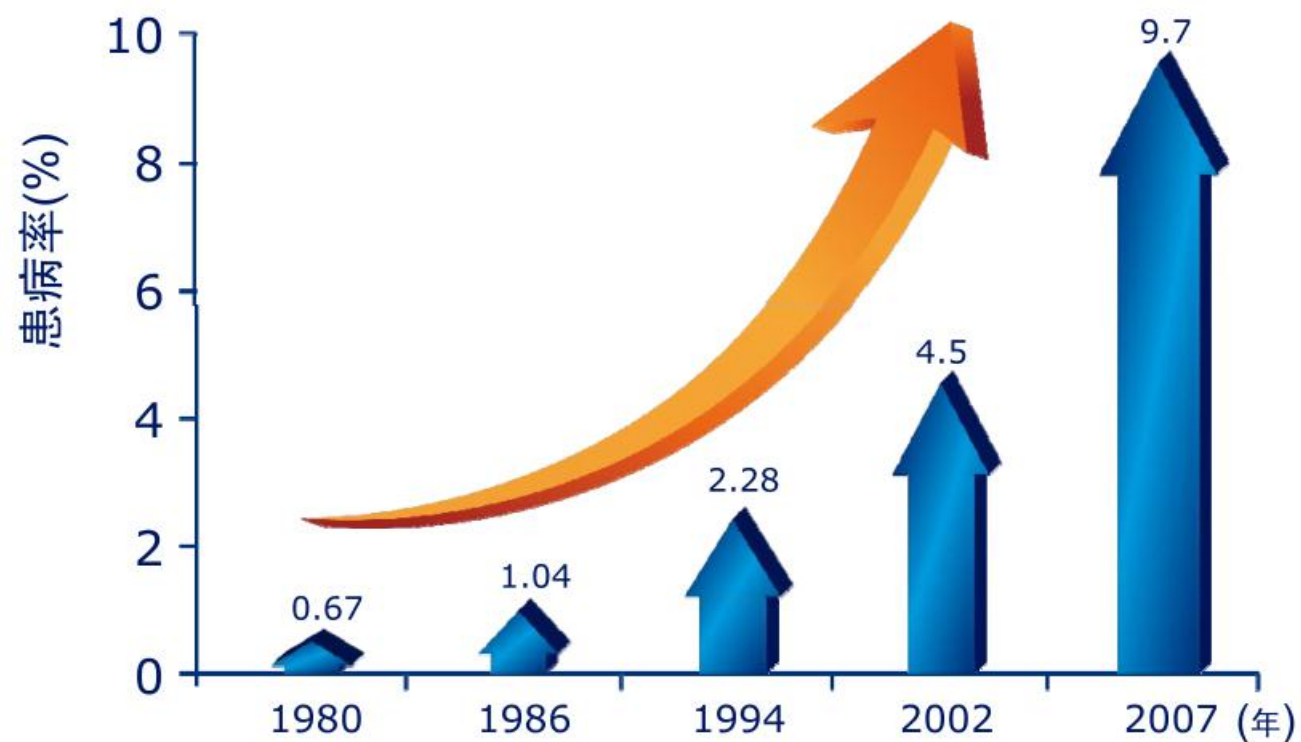
慢性肾脏病(CKD)是严重威胁人类健康的常见慢性病，病因多种多样，由糖尿病所引发的肾脏病称为**糖尿病肾脏病(DKD)**。

T2DM常合并CKD，高血糖是CKD发展的主要原因之一，降糖治疗至关重要。**口服降糖药**作为临床最常用的降糖手段，对于血糖控制具有重要意义。

近年来，T2DM合并CKD患者中口服降糖药治疗证据不断丰富，国外糖尿病及肾脏病权威指南规范了口服降糖药的应用，但我国尚缺乏T2DM合并CKD用药指南或共识。

为规范临床用药，中国医师协会内分泌代谢科医师分会组织国内的**内分泌科和肾内科**领域专家共同制定了本共识。

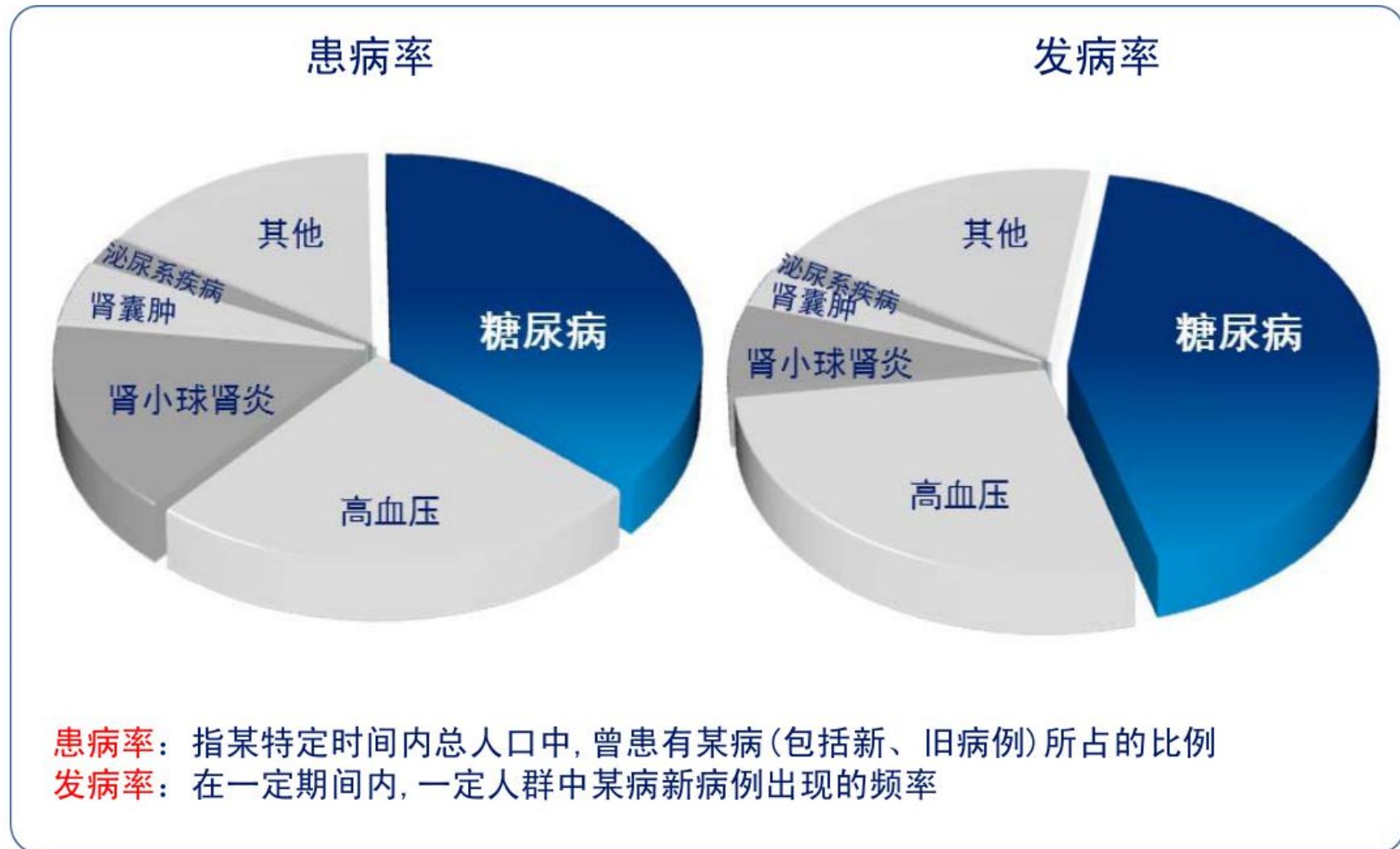
糖尿病患病率不断上升



我国慢性肾脏病流行趋势不容乐观

地区	调查人数	CKD患病率(%)
全国13省市 ¹	47204	10.8
内蒙古 ²	4522	12.95
河北省 ³	2863	9.84
新疆 ⁴	3131	9.99
安徽 ⁵	33451	9.92
云南 ⁶	5566	12.53
广西 ⁷	1069	14.4
河南 ⁸	1593	11.51
陕西 ⁹	3511	10.62
上海 ¹⁰	2596	11.8
广东 ¹¹	2213	10.1

糖尿病是导致慢性肾脏病流行的主要病因



美国2型DM合并慢性肾脏病的比例可达40%

- 数据来自1999-2004年第4次美国国家健康与营养调查
- 研究对象：年龄 ≥ 20 岁的2型糖尿病患者，n=1462



中国2型DM患者合并慢性肾脏病的比例达64%

- 研究对象：上海市区年龄 ≥ 30 岁的2型糖尿病患者， $n=1009$

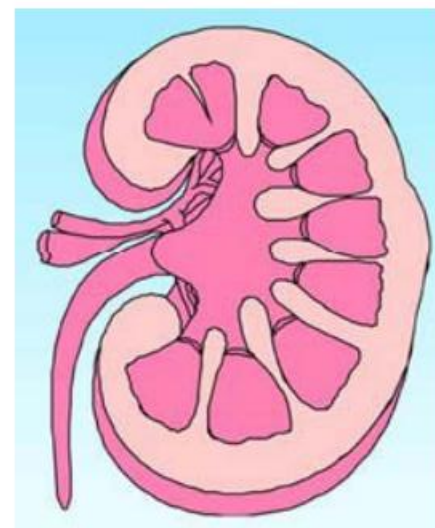


肾脏损害在糖代谢异常早期已经出现

组 别	例数	MAU	
		例数	患病率 (%)
糖耐量正常 (NGT)	1332	74	5.6
单纯空腹血糖受损 (I-IFG)	186	10	5.8
单纯糖耐量低减(I-IGT)	470	50	11.7
糖耐量低减合并空腹血糖受 损 (IGT/IFG)	236	31	13.1
新诊断2型糖尿病 (T2DM)	710	134	20.7

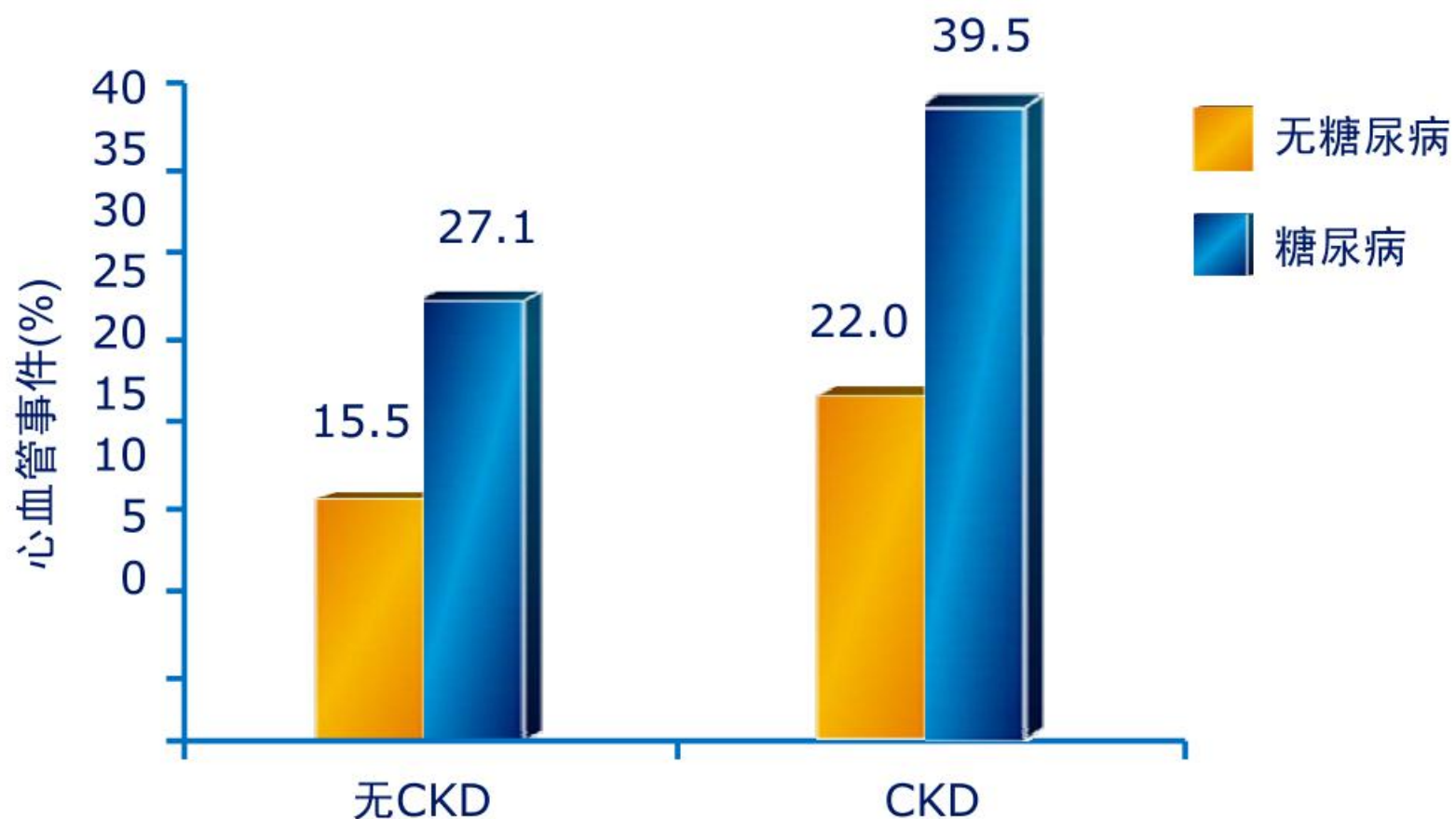
肾脏损害如果得不到干预……预测2030年

- 全球T2DM人数将增长到**3.6**亿
- 近**40%**发展成慢性肾病
- **10—20%**的糖尿病肾病者会发展成ESRD



ADA Nephropathy in Diabetes.
Diabetes care, vol 27,suppl1, Jan 2004(2005 ADR)

糖尿病及慢性肾脏病均显著增加心血管事件风险



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个或更多)

白蛋白尿[尿白蛋白排泄率(UAER)≥30mg/24h;
尿白蛋白/肌酐比值(UACR)≥30mg/g(≥3g/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

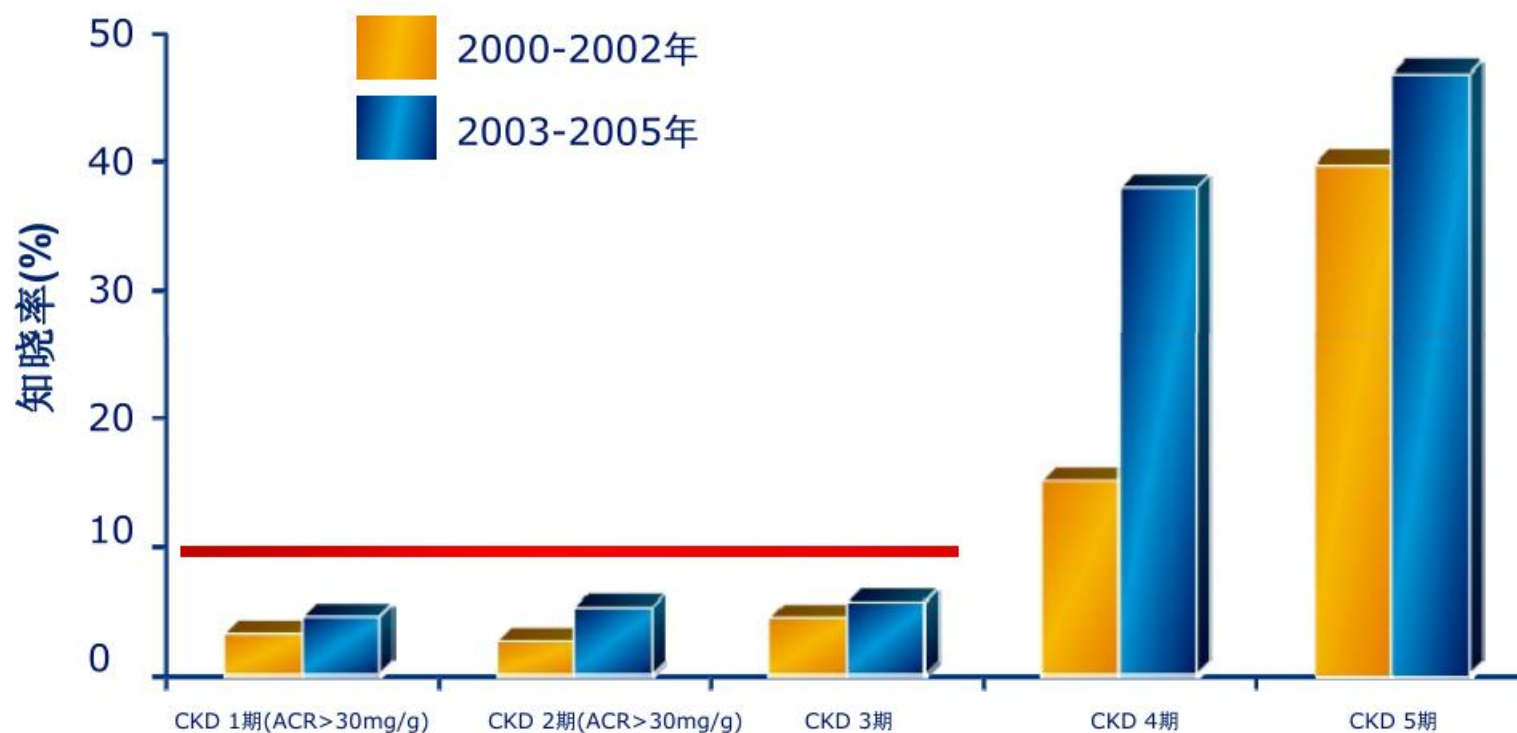
$GFR < 60 \text{ ml / (min} \cdot 1.73\text{m}^2)$
(GFR分期的3a~5期)

慢性肾脏病的功能分期

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

肾脏损害: 定义为病理学、尿液、血液异常或影像学检查异常

慢性肾脏病知晓率低，尤其是1-3期知晓率更低



ACR: 尿白蛋白/肌酐比值

大量循证医学证据证实 严格控制血糖将减少DM患者肾脏损害

UKPDS:

严格控制血糖可以降低糖尿病肾病的发生率,
MAU下降 33% , 延缓其进展

Steno-2 :
多因素治疗使糖尿病肾病下降 61

早期诊断慢性肾脏病显著减少进展为终末期肾病

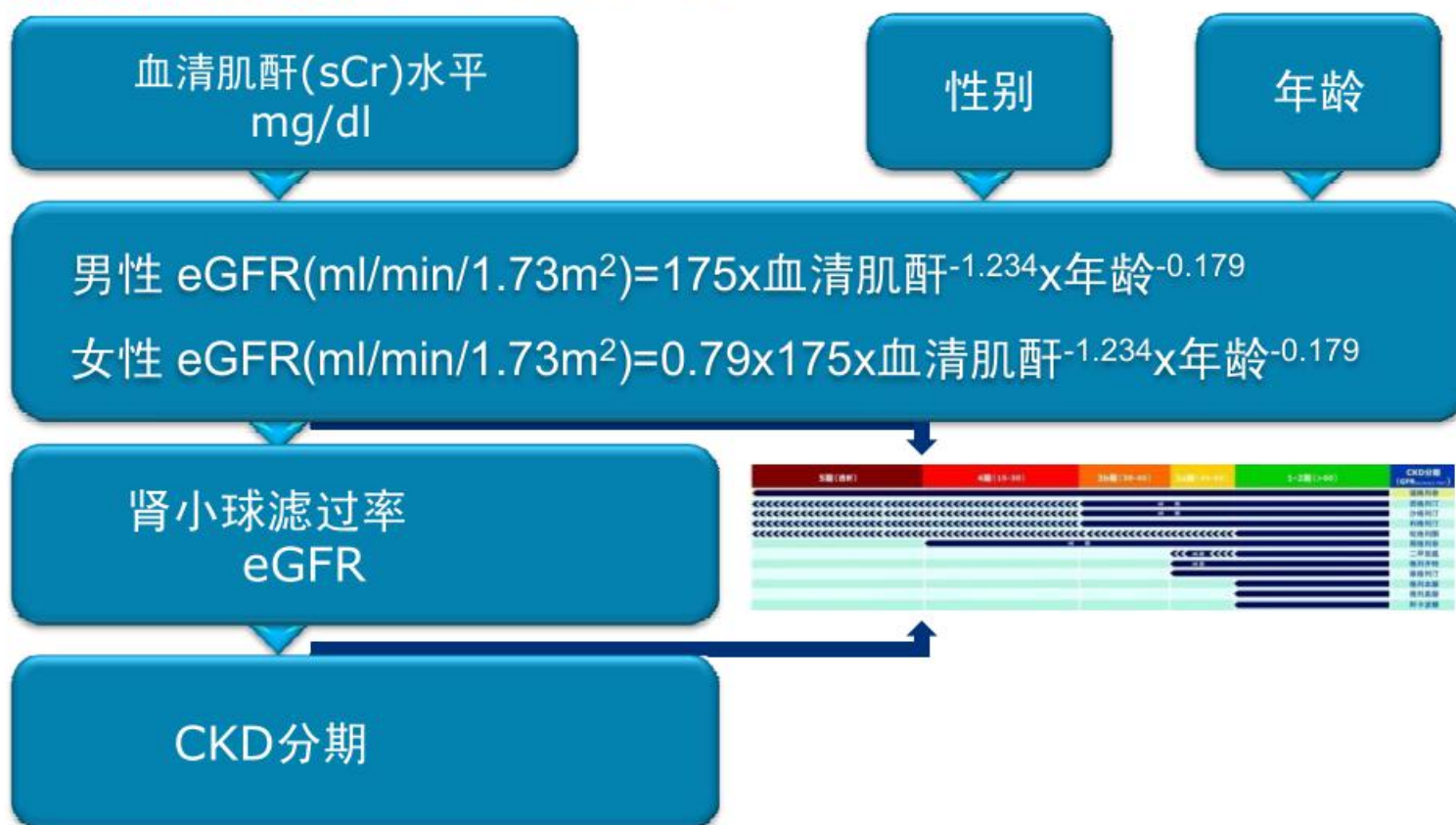


国际和国内指南：动态监测糖尿病患者的肾功能

➤ **血清肌酐(sCr)水平**：每年监测一次, 用于进行慢性肾脏病（CKD）分期

(*无论患者尿白蛋白/肌酐比值是否正常)

➤ **尿白蛋白/肌酐比值**：每年监测一次



American Diabetes Association. Diabetes Care. 2012;35(Suppl 1):S11-63

中国2型糖尿病防治指南.北京大学医学出版社. 2010年.

MDRD方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估. 中华肾脏病杂志.2006; 22(10): 589-595.

中国人特异性GFR计算公式的来源

1999年前

- 以血肌酐（sCr）和肌酐清除率（Ccr）作为粗略评估GFR的指标。但由于sCr受年龄、性别等多种因素影响。sCr水平正常患者GFR可能已有下降，Ccr常高估GFR真实值

1999年

- 美国MDRD研究工作组基于1070例西方CKD患者的基线数据资料，开发出一系列GFR评估方程（MDRD方程）。简化MDRD方程中包含性别、年龄、肌酐、种族4个变量，广泛用于西方人群的GFR评估，但并不适合亚裔人群

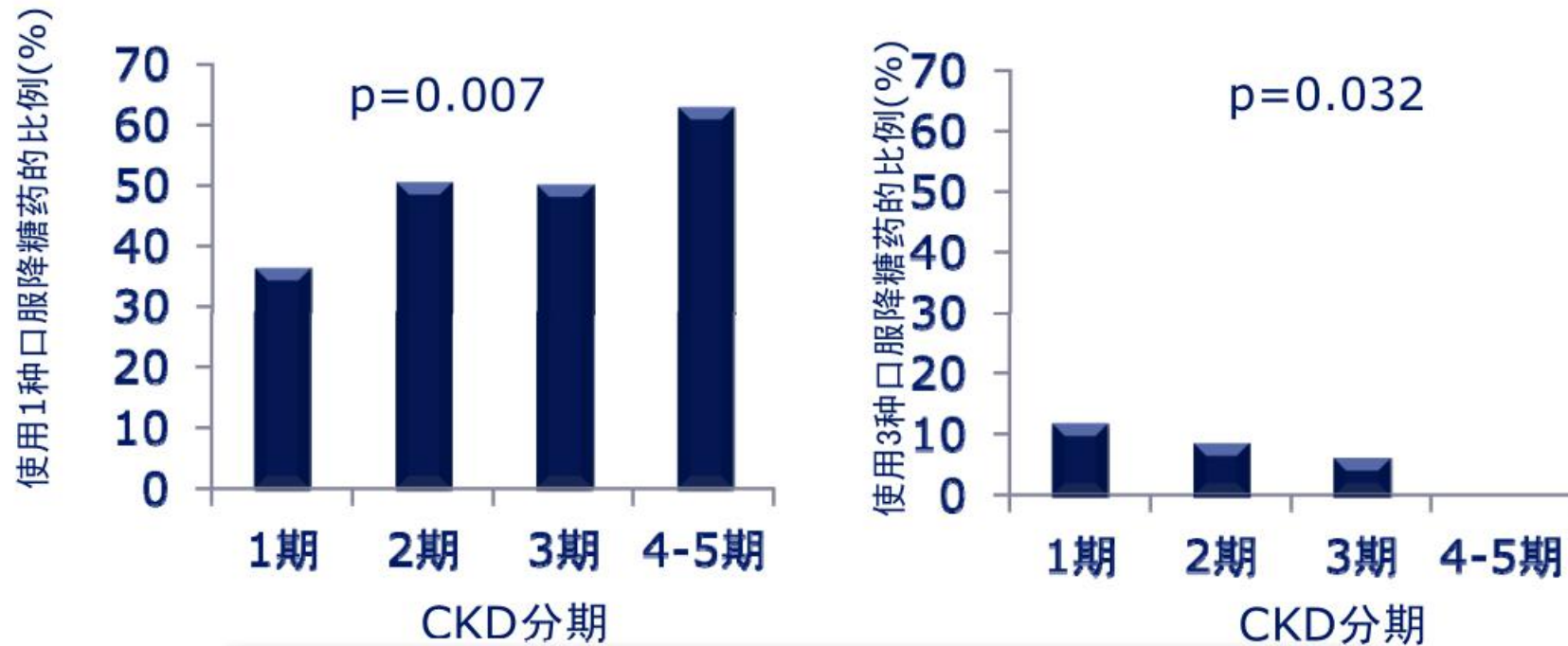
2006年

- 全国eGFR课题协作组基于我国684例的CKD患者基线资料，对MDRD方程进行了改良，即：
$$\text{eGFR (ml/min}\cdot\text{1.73m}^2\text{)} = 175 \times \text{血肌酐}^{-1.234} \times \text{年龄}^{-0.179} \times [\text{女性} \times 0.79]$$

合并CKD的T2DM降糖药物选择

需兼具**有效性和安全性**

美国国家健康与营养调查



These observations support the availability of efficacious and safe glucose-lowering agents to be prescribed in T2DM patients with CKD.

2007年美国肾脏协会指南

药物分类	名称	推荐剂量(CKD3、4期或肾移植)	推荐剂量(透析)
二代磺脲类	格列吡嗪	磺脲类中可选用,无需调整剂量	磺脲类中可选用,无需调整剂量
	格列齐特	磺脲类中可选用, 日本规定慎用 ²	
	格列本脲	禁用	禁用
	格列美脲	初始剂量低, 1mg/天	禁用
格列奈类	瑞格列奈	剂量无需调整*	剂量无需调整,初始剂量低
	那格列奈	初始剂量低, 每次餐前60mg	禁用
双胍类	二甲双胍	男性sCr≥1.5mg/dL或女性sCr≥1.4mg/dL 肾功能损伤的患者禁用	禁用
α糖苷酶抑制剂	阿卡波糖	美国患者sCr>2mg/dL不建议用此药	美国不建议应用此药
DPP-4抑制剂	西格列汀	30≤GFR<50时减量50%(50mg/天) GFR<30时减量75%(25mg/天)	减量75%(25mg/天)

1. American Journal of Kidney Diseases. 2007;49(2,sup2):S12-154
2. Masanori Abe, et al. Current Drug Metabolism. 2011;12:57-69

*GFR<40时初始剂量0.5mg, GFR单位:
mL/min/1.73m²

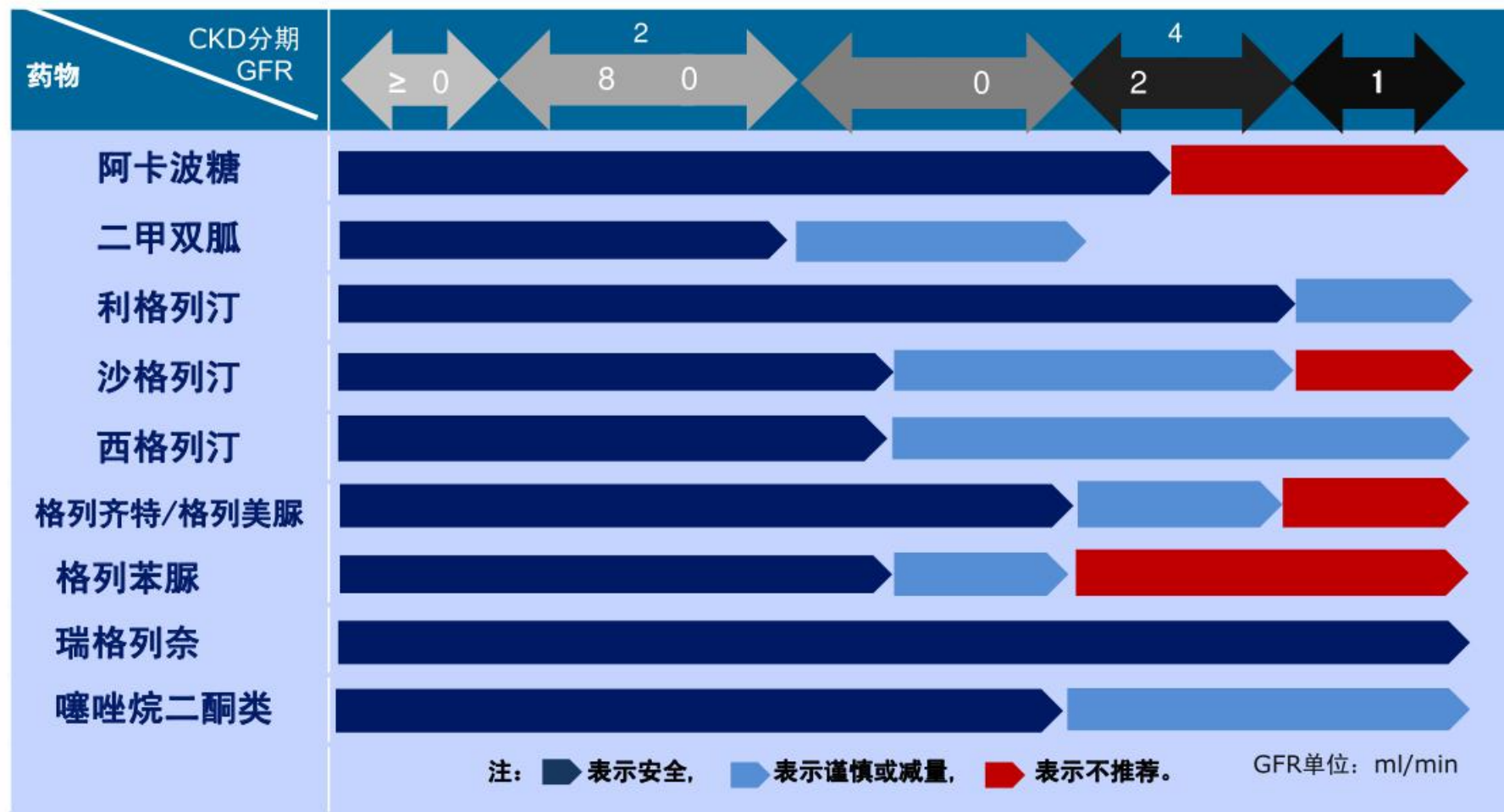
2012年瑞士内分泌及糖尿病学会推荐意见

CKD分期 GFR(mL/min/1.73m ²)	1-2期 >60	3a期 45-60	3b期 30-45	4期 15-30	5期 析
瑞格列奈					
西格列汀		减量			
沙格列汀		减量			
利格列汀					
吡格列酮					
那格列奈			减量		
二甲双胍		减量			
格列齐特		减量			
维格列汀					
格列本脲					
格列美脲					
阿卡波糖					

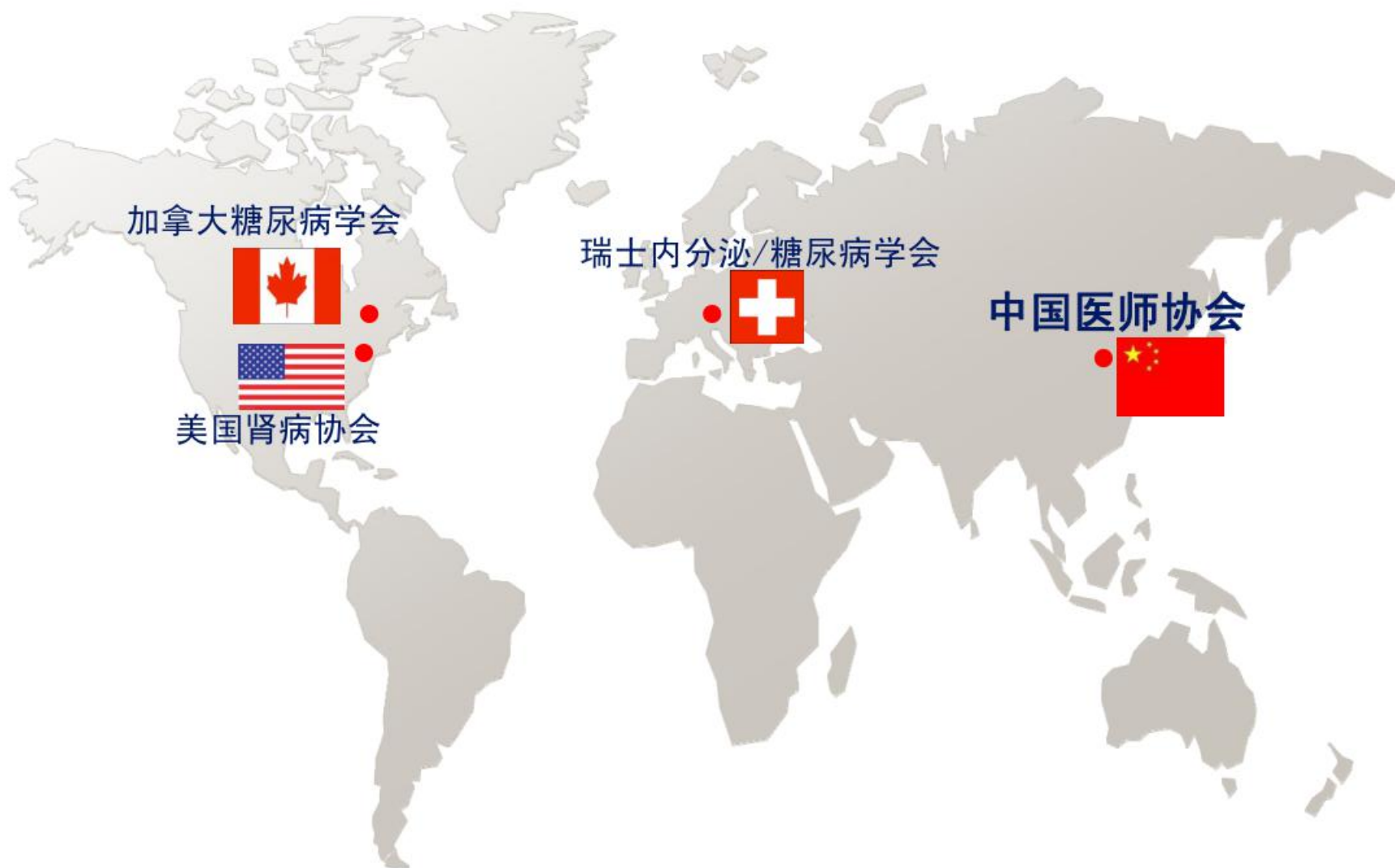
Zanchi A, et al. Swiss Med Wkly. 2012 epub

»»»»» 表示用药经验有限

2013年加拿大糖尿病学会指南



国内缺乏2型糖尿病合并慢性肾脏病治疗的指南/共识



制订中国专家共识的目的



- 关注肾功能不全对降糖药选择的影响



- 依据规范和循证证据选择药物



- 保护医患利益



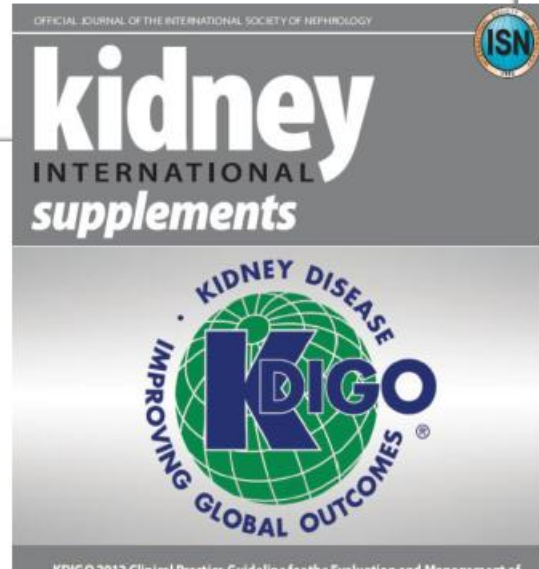
中国专家共识历经半年的准备

OAD	OAD 在不同 CKD 分期的 T2DM 患者中的适用范围			
	说明书	KDOQI 指南	瑞士推荐意见	The Kidney 9th
二甲双胍	说明书(格华止, 2010年8月12日, MIMS内容相同): 【禁忌】肾脏疾病或下列情况禁用本品: 心力衰竭(休克)、急性心肌梗塞和缺血等引起的肾功能障碍(血清肌酐水平 ≥ 1.5 毫克/分升(男性), ≥ 1.4 毫克/分升(女性)或肌酐清除异常)。	KDOQ1-2007: 对于 CKD3-4或肾移植患者: 如果男性 $SCr \geq 1.5$ mg/dL 或女性 $SCr \geq 1.4$ mg/dL, 禁用; 透析患者禁用。	3a期 (eGFR 45-60) 减量; 3b期 (eGFR <45) 停用	GFR >50 半量使用; GFR <50 避免使用
格列本脲	说明书(2009年06月03日(国产)): 【禁忌】肾功能不全者禁用	KDOQ1-2007: CKD3-5期、肾移植及透析患者禁用	CKD 1-2期 (eGFR 60-90) 谨慎使用; CKD 3-5 (eGFR <60) 禁用。	仅能用于C
格列美脲	说明书(亚莫利, 2009年6月, MIMS内容相同): 【用法用量】关于肾功能不全的患者使用格列美脲片的信息有限。肾功能受损的患者可能对格列美脲片的降糖作用更敏感。 【禁忌】还未积累关于重度肝功能损伤患者和透析患者使用格列美脲片的经验。	KDOQ1-2007: CKD3-4期或肾移植: 低剂量起始, 1 mg qd; 透析患者: 禁用	轻度CKD需要调整剂量; CKD 3-5期 (eGFR <60) 禁用。	NA
格列吡嗪	说明书(诺和宁, 2010年10月12日): 【用法用量】肾功能损害的患者, 起始和维持剂量均应采取保守原则, 以避免低血糖反应	KDOQ1-2007: 对于 CKD无需剂量调整	NA	GFR >50无; GFR 10-50 GFR <10 半
格列喹酮	说明书(施适平, 20101001): 【禁忌】晚期尿毒症患者。 【注意事项】肾功能轻度异常时, 尚可使用。但是当有严重肾功能不全时, 应改用胰岛素治疗为宜。	NA	NA	NA
格列齐特	说明书(达美康, 2010年10月1日): 【用法用量】伴随肾或肝功能不全的患者, 治疗应以最低剂量开始 【禁忌】严重的肝或肾功能不全	KDOQ1-2007: 对于CKD无需调整剂量	eGFR40-60慎用; eGFR<40禁用	GFR >50 可量; GFR <50, ;

格列喹酮—国内文献

文献	肾功能	对照组药物 治疗组药物	结果	结论
A 南京军区南京总医院内分泌科 杜宏 糖适平治疗 537 例 2 型糖尿病的临床分析 实用糖尿病杂志 2007 年第 3 卷第 1 期	肾功能不全者血肌酐均小于 450umol/L。 糖尿病肾病者 321 例; 24 小时尿白蛋白定量在 30-300mg 之间者 220 例, 大于 300mg 者 101 例。	糖适平单药治疗者 87 例; 联合其他药物治疗者 450 例(联合二甲双胍者 157 例; 联合拜唐宁者 156 例; 联合胰岛素者 81 例; 其他 51 例; 有联合噻唑烷二酮类、格列齐特、以及三药联合治疗等)。最大剂量每日 270mg (早午晚各 90mg 餐前服), 最小剂量每日 30mg (早午晚各 15mg 餐前服), 最长用药时间 10 年, 最短用药时间 4 周。	治疗前和治疗 1 年后后两组患者肾功能、血、尿常规及血脂、电解质等均无显著性差异。 糖尿病肾病患者治疗前后肾功能和 24 小时尿白蛋白定量亦无显著性差异。 所有患者治疗期间共发生低血糖(患者有心慌、饥饿感、出汗等症状, 测随机血糖低于 3.6mmol/L 诊断即成立)反应 32 人, 126 人次, 均不十分严重, 无低血糖昏迷。	从本回顾分析显示, 血肌酐异常(但小于 450umol/L)患者中, 该药物照常发挥良好的降糖效果, 而未见对肾功能加重。 同时通过对 24 小时尿蛋白定量结果的分析显示, 持续使用糖适平 1 年以上的糖尿病肾病患者的蛋白尿并无明显变化, 这可能与用药后血糖明显改善有关, 良好的血糖控制对患者的肾功能的保护也是有益的。
B 袁震(江苏常州中西医结合医院) 格列喹酮对 2 型糖尿病患者肾脏的保护作用——附 62 例临床报道 海峡药学 2008 年第 20 卷第 9 期	尿微量白蛋白尿排泄率(UAE)2 次检测均为 30—200mg / 24h 之间。	停用原来服用的降糖药达美康或消渴丸, 改用格列喹酮 1.5—6 片 / 日, 分 2—3 次餐前服用, 疗程均为 90d。	UAE(mg / 24h): 治疗前 151, 治疗后 57。 (文中未观察低血糖)	格列喹酮对糖尿病患者肾脏具有保护作用。
C 李益(广州军区武汉总医院临床药理科) 格列喹酮和胰岛素治疗	格列喹酮治疗组的基线血肌酐 146 $\pm$ 114umol/L	71 例肾移植后糖尿病, 其中 53 例饮食控制后仍不能控制血糖的患者给	3 组患者治疗后的 G_{GA} 、MMF、泼尼松用量及 G_{GA} 血浓度较治疗前均显著降低。 BUN 和 Cr 呈下降趋势。	格列喹酮对肾移植后糖尿病患者安全有效

中国专家共识的制订充分参考国内外指南



《中国医学杂志(电子版)》2011年第3卷第4期

• 指南导读 • 73

中国成人2型糖尿病HbA_{1c}控制目标的专家共识

中华医学会内分泌学分会

目前,2型糖尿病及其并发症已成为危害公众健康的主要疾病之一。控制血糖是延缓糖尿病进展及其并发症的重要措施之一。虽然HbA_{1c}是评价血糖控制水平的公认指标,但应该控制的理想水平即目标值究竟是多少还存在争议。糖尿病控制与并发症试验(DCCT,1993)、熊本(Kumamoto)、英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS,1998)等高质量临床研究已经证实,对新诊断的糖尿病患者病情较轻的患者进行严格的血糖控制会延缓糖尿病微血管病变的发生、发展。其后研究DCCT-EDIC(2005)、UKPDS-80(2008)还证实早期有效控制血糖对大血管也有保护作用^[1-3]。这些研究终点的HbA_{1c}控制在7.5%左右,那么年龄较大、糖尿病病程较长、部分已有心血管疾病(CVD)或伴CVD高危因素的糖尿病患者进一步降低血糖,对CVD的影响会如何?糖尿病患者心血管风险干预研究(ACCORD)退伍军人体质研究(VADT)和糖尿病与心血管疾病研究(ADVANCE)等对该类人群平均5年左右的干预,结果显示强化降

糖,旨在通过强化达标治疗,会明显增加低血糖和心血管事件发生。各权威组织推荐的血糖控制目标HbA_{1c}的水平也不尽相同。美国糖尿病学会(ADA)认为一般情况下血糖控制目标HbA_{1c}<7%^[4],国际糖尿病联盟(IDF)、美国内分泌医师协会/美国内分泌学会(AACE/ACE)、美国健康与临床优化研究所(NICE)、全球有效管理糖尿病合作组织(GPEMD)和加拿大糖尿病协会(CDA)则建议一般情况HbA_{1c}<6.5%^[5-8],中华医学会糖尿病分会推荐的一般HbA_{1c}目标值为<6.5%^[9]。

糖尿病患者血糖控制目标应该遵循个体化原则,即对血糖控制的风险(risk)与获益(benefit)、成本(cost)与效益(efficacy)和可行性(feasibility)方面进行科学评估,寻找较为合理的平衡。这一点已是专家共识。在我国,多数糖尿病患者居住在农村以下及农村地区,经济、受教育程度、医疗保障及医疗水平等诸多因素影响血糖控制的因素差别较大,地域差别较强,因此临床医生在设定糖尿病控制目标时除考虑病理生理因素

CJD
Canadian Journal of Diabetes

A Publication of the Professional Sections of the Canadian Diabetes Association
Une publication des sections professionnelles de l'Association canadienne du diabète

CONTENTS: April 2013 • Volume 37 • Supplement 1

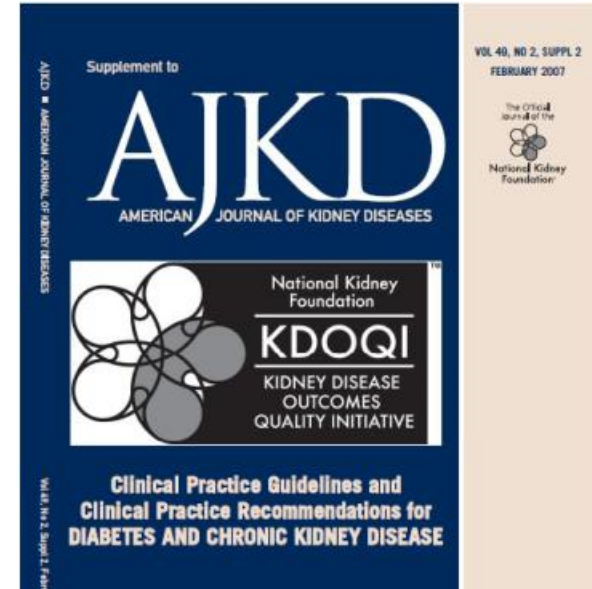
- 51 Introduction
- 54 Methods
- 56 Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome
- 57 Screening for Type 1 and Type 2 Diabetes
- 58 Reducing the Risk of Developing Diabetes

Management

- 520 Organization of Diabetes Care
- 526 Self-Management Education
- 531 Targets for Glycemic Control
- 535 Monitoring Glycemic Control
- 540 Physical Activity and Diabetes
- 545 Nutrition Therapy
- 546 Pharmacotherapy in Type 1 Diabetes
- 561 Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes
- 569 Hypoglycemia
- 572 Hyperglycemic Emergencies in Adults
- 577 In-hospital Management of Diabetes
- 582 Weight Management in Diabetes
- 587 Diabetes and Mental Health
- 593 Influenza and Pneumococcal Immunization
- 594 Pancreas and Islet Transplantation
- 597 Natural Health Products

Macrovascular and Microvascular Complications

- 5100 Vascular Protection in People with Diabetes
- 6406 Guidelines for the Treatment of Chronic Artery Disease



Antidiabetic drugs and kidney disease

Recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology

Arno Gerber¹, Roger Lehmann², Jürgens Philipp³

¹Service of Nephrology, Endocrinology and Diabetes, Department of Medicine, Lausanne University Hospital, Centre Hospitalier Universitaire Vaudoise, Lausanne, Switzerland

²Department of Endocrinology and Diabetes, University Hospital Zurich, Switzerland

³Diabetes Unit, Division of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, University Hospital, University Medical Center, University of Cologne, Germany

Summary

Patients with diabetes are at risk of early renal function decline. Therefore, kidney function needs monitoring at least once per year. Once the glomerular filtration rate (GFR) is less than 60 mL/min, the pharmacokinetics of antidiabetic drugs may be altered. Sulfonylurea and glitazone therapies are associated with a risk of hypoglycemia which is increased in the presence of renal impairment. Most sulfonylureas must be discontinued once GFR is <60 mL/min. Some glitazones may be continued beyond this threshold, as particular repaglinide, which may be used in diabetic patients. In the absence of contraindications, metformin can be continued at lower doses until a GFR of 45 mL/min, but must be withdrawn in case of deterioration or during the administration of a sulfonylurea drug including due to radiological investigations. Glitazones may worsen water and sodium retention in patients with renal impairment. The pharmacokinetics of all DPP-IV inhibitors except linagliptin are altered with impaired renal function. Only linagliptin, saxagliptin and sitagliptin may be used in advanced kidney disease, but experience is so far very limited. DPP-IV agonists are contraindicated in moderate to advanced kidney disease.

Key words: hypoglycemia; drugs; renal failure; diabetes; nephropathy

Introduction

Diabetes increases the risk of chronic kidney disease by 2.5-fold [1] and the risk of renal death by 3-fold [2]. A large number of patients with diabetes suffer from renal

complications, the dose adjustment is seldom performed [3]. The risk of hypoglycemia increases with increasing renal impairment, and hypoglycemia from antidiabetic drug therapy is among the first leading causes of hospitalization for adverse drug reactions in the elderly [4]. This paper reviews the use of oral antidiabetic drugs in patients with chronic kidney disease (CKD) and discusses the available treatment options, including recent data on renin-angiotensin system inhibitors. Diabetic kidney disease is the one of many industrialized nations, and is the leading cause of end-stage renal disease. Overall, the rising incidence of type 2 diabetes, the longer survival of diabetic subjects, the aging population, and demographic migration explain the significant increase in the number of diabetic subjects who live to reach end-stage renal disease. Recent data from the Swiss Cohort of "Swiss confirms a substantial increase in the number of diabetic subjects over an 8-year period [5]. In the Swiss study, a cohort study including over 4000 subjects between the ages of 15 and 75 living in 1 commune, Switzerland [6], kidney disease, defined by the presence of 2-stage 3 CKD (estimated GFR <60 mL/min/1.73 m²), or the presence of macroalbuminuria or proteinuria, was present in approximately 10% of diabetic subjects (generalized albuminuria, 10.3%). In this population study, around 10% of adult diabetic subjects had an eGFR <60 mL/min. The use of oral antidiabetic drugs should be reviewed in all of these subjects.

Renal characterization of patients with diabetes

At least annual monitoring of renal function is recommended for all adult diabetic subjects with the demonstration

共识制订中口服降糖药评价原则



如缺乏用药经验，则依据从严原则

中国专家共识：

二甲双胍在慢性肾脏病患者的应用

CKD	1-2	3a	3b		5
药物	60	59- 5	-30	29-15	15
二甲双胍					

- 二甲双胍：
 - GFR $\geq$ 60，无需调整剂量
 - GFR 45-59, 减量
 - GFR $<$ 45, 停用

注：  深蓝箭头表示无需减量  浅色箭头表示减量  虚线箭头表示用药经验有限。

GFR单位： mL/min/1.73m²

Sirtori CR and Pasik C. Pharmacol Res, 1994;30(3)187-228

Hamilton CA. J Ren Care, 2012; 38 (Suppl 1):59-66

Vasisht KP, et al. Diabetes Obes Metab, 2010; 12: 1079-1083

中国专家共识：

磺脲类在慢性肾脏病患者的应用



注：■ 深蓝箭头表示无需减量 ■ 浅色箭头表示减量 虚线箭头表示用药经验有限。

中国专家共识：

格列奈类在慢性肾脏病患者的应用

CKD 药物	1-2 60	3a 59- 5	3b -30	29-15	5 15
瑞格列奈					
那格列奈					

- 瑞格列奈
 - CKD患者可以使用，无需调整剂量
- 那格列奈
 - GFR $\geq$ 45，无需调整剂量
 - GFR 15-44，减量
 - GFR $<$ 15，禁用

注：深蓝色箭头表示无需减量 浅蓝色箭头表示减量 虚线箭头表示用药经验有限。

GFR单位： mL/min/1.73m²

中国专家共识：

噻唑烷二酮类在慢性肾脏病患者的应用

CKD	1-2 60	3a 59- 5	3b -30	29-15	5 15
药物					
吡格列酮					

- 可导致多种不良反应¹：

- 心衰，骨折，膀胱癌
- 2010年，罗格列酮被欧洲药监局、美国食品药品监督管理局及中国药监部门勒令禁止或限制在2型糖尿病的患者中使用

- 吡格列酮：

- GFR $\geq$ 45，无需调整剂量
- GFR $<$ 45，证据有限，谨慎使用



注：深蓝色箭头表示无需减量 浅蓝色箭头表示减量 虚线箭头表示用药经验有限。

GFR单位： mL/min/1.73m²

中国专家共识

α 糖苷酶抑制剂在慢性肾脏病患者的应用

CKD 药物	1-2 60	3a 59- 5	3b -30	29-15	5 15
阿卡波糖					
伏格列波糖					

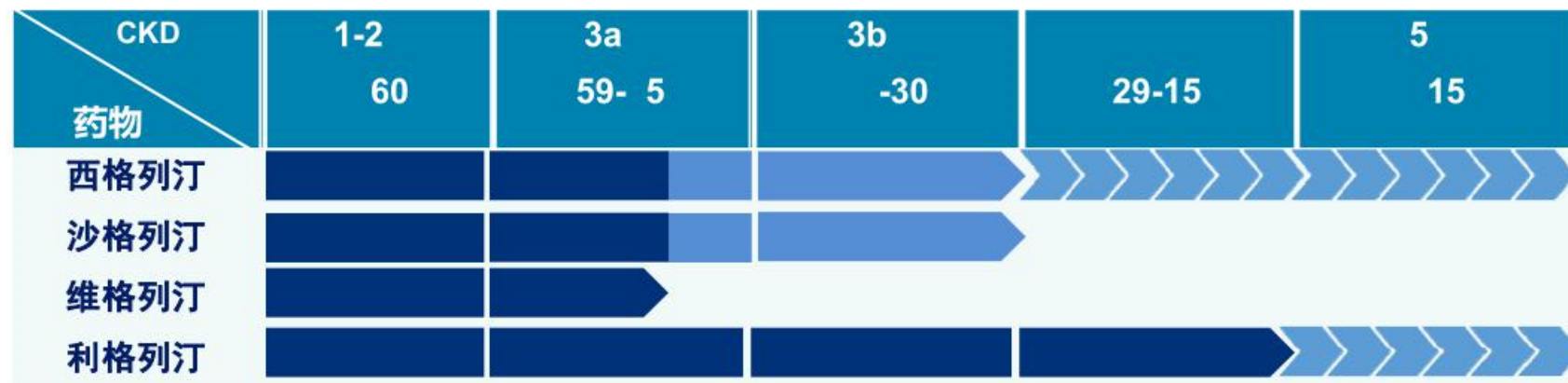
- 阿卡波糖的生物利用度为34%，其代谢产物经肾清除
- α 糖苷酶抑制剂在肾损害患者体内潴留，FDA建议在血肌酐 $\geq 2\text{mg/dL}$ 的患者禁用
 - 阿卡波糖：
 - GFR ≥ 30 ，无需调整剂量
 - GFR < 30 ，禁用
 - 伏格列波糖：
 - GFR ≥ 30 ，无需调整剂量
 - GFR < 30 ，禁用

注：深蓝色箭头表示无需减量 浅蓝色箭头表示减量 虚线箭头表示用药经验有限。

GFR单位： mL/min/1.73m^2

中国专家共识

DPP-4抑制剂在慢性肾脏病患者的应用



注: 深蓝箭头表示无需减量 浅蓝箭头表示减量 虚线箭头表示用药经验有限。

不同肾功能分期患者的口服降糖药选择一览表

GFR单位：ml/min/1.73m²

CKD分期 药物 GFR	1-2期 ≥ 60	3a期 59-45	3b期 44-30	4期 29-15	5期 <15
二甲双胍	深蓝色箭头	浅色箭头			
格列本脲	深蓝色箭头				
格列美脲	深蓝色箭头	浅色箭头			
格列吡嗪	深蓝色箭头	浅色箭头	虚线箭头		
格列喹酮	深蓝色箭头	深蓝色箭头	深蓝色箭头	虚线箭头	
格列齐特	深蓝色箭头	浅色箭头	虚线箭头		
瑞格列奈	深蓝色箭头	深蓝色箭头	深蓝色箭头	深蓝色箭头	深蓝色箭头
那格列奈	深蓝色箭头	深蓝色箭头	浅色箭头	浅色箭头	
吡格列酮	深蓝色箭头	深蓝色箭头	虚线箭头	虚线箭头	虚线箭头
阿卡波糖	深蓝色箭头	深蓝色箭头	深蓝色箭头		
伏格列波糖	深蓝色箭头	深蓝色箭头	深蓝色箭头		
西格列汀	深蓝色箭头	浅色箭头	浅色箭头	虚线箭头	虚线箭头
沙格列汀	深蓝色箭头	浅色箭头	浅色箭头		
维格列汀	深蓝色箭头	浅色箭头			
利格列汀	深蓝色箭头	深蓝色箭头	深蓝色箭头	深蓝色箭头	虚线箭头

注：深蓝色箭头表示无需减量 浅色箭头表示减量 虚线箭头表示用药经验有限。

中国专家共识已在近期发表

中国糖尿病杂志 2013 年 10 月第 21 卷第 10 期 Chin J Diabetes, October 2013, Vol. 21, No. 10

• 865 •

• 指南与共识 •

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

中国医师协会内分泌代谢科医师分会

Application principle for oral glucose-lowering drugs in T2DM patients with chronic kidney disease, Chinese experts consensus Chinese Endocrinologist Association, Chinese Medical Doctor Association
Corresponding author: GUO Xiao-hui, E-mail: hdygqunxinhui@yahoo.com.cn
doi:10.3969/j.issn.1006-6187.2013.10.001

慢性肾脏病(CKD)是严重威胁人类健康的常见慢性病,病因多种多样,由糖尿病所引发的肾脏病称为糖尿病肾脏病(DKD)。T2DM常合并CKD,高血糖是CKD发展的主要原因之一,降糖治疗至关重要。口服降糖药作为临床最常用的降糖手段,对于血糖控制具有重要意义。近年来,T2DM合并CKD患者中口服降糖药治疗证据不断丰富,国外糖尿病及肾脏病权威指南规范了口服降糖药的应用,但我国尚缺乏T2DM合并CKD用药指南或共识。为规范临床用药,中国医师协会内分泌代谢科医师分会组织国内的内分泌科和肾内科领域专家共同制定了本共识。对于口服降糖药在T2DM合并CKD患者的应用,参考药品说明书、近期国际指南及经典专著,如“The Kidney”^[1],若缺乏用药经验,则依据从严原则,以保护患者利益。

一、T2DM合并CKD的流行病学

我国糖尿病患病率逐年升高,目前糖尿病患者约9240万^[2],其中T2DM占90%以上。糖尿病与CKD关系密切,糖尿病患者CKD发生风险较非糖尿病患者增加2.6倍^[3]。近年,各地CKD流行病学调查成年人CKD的患病率存在一定差异,为9%~14%^[4-6]。近期全国CKD流行病学调查显示,我国成年人中CKD患病率为10.8%,据此估算18岁以上人群CKD患者人数约1.196亿^[6]。在发达国家,糖尿病已是导致CKD的主要病因,而且在发展中国家,糖尿病正逐渐成为CKD的主要致病原因^[6]。

美国流行病学调查显示,年龄≥20岁的T2DM患者有39.7%合并CKD^[12]。对我国住院糖尿病患者的回顾性研究表明,33.6%的糖尿病患者合并肾脏并发症^[13]。上海市区30岁以上T2DM患者CKD患病率可达63.9%^[13]。

二、T2DM合并CKD的诊断与分期

CKD是指肾脏结构或功能异常持续超过3个月^[14],其诊断标准见表1。目前国内大部分指南是根据GFR来进行CKD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超过3个月	
肾脏受损的标志 (1个或更多)	白蛋白尿/尿白蛋白排泄率(UAER)≥30 mg/24h 尿白蛋白/肌酐比值(UACR)≥30 mg/g(≥3 mg/mmol)
尿化验异常	由于肾小管功能紊乱导致的电解质及其他异常
影像学检测异常	影像学检查有结构异常
有肾脏移植病史	
GFR降低	GFR<60 ml/(min·1.73m ²) (GFR分期的3a~5期)

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MDRD方程,制定了适合我国CKD患者的eGFR的评估公式^[15]: $eGFR [ml/(min \cdot 1.73 m^2)] = 175 \times Sc^{1.73} (mg/dL) \times \text{年龄}^{-0.724} (\text{女性} \times 0.739)$ 。

通信作者:郭晓惠,100034 北京大学第一医院内分泌科, E-mail: hdygqunxinhui@yahoo.com.cn
参与制定本共识成员详见文后

表 3 口服降糖药的作用特点及其在 T2DM 合并 CKD 的使用推荐

药物种类	药物名称	HbA _{1c} 降幅(%)	半衰期 (h)	持续作用时间(h)	肾功能不全使用范围 GFR[ml/(min·1.73 m ²)]		能否用于透析	禁忌证
双胍类	二甲双胍	1~2	1.5~1.8	5~6	GFR≥60 GFR ₁ :45~59 GFR<45	可以使用 仅可在不增加 乳酸中毒的情况 下谨慎使用 禁用	否	过敏、糖尿病酮症酸中毒、严重肝功能不全、怀孕或哺乳期妇女、感染、手术等应激情况
磺脲类	格列本脲	1~2	10~16	16~24	GFR≥60 GFR<60	可以使用 禁用	否	过敏、1 型糖尿病、酮症酸中毒等糖尿病急性并发症、严重肝功能不全
	格列美脲		5	24	GFR≥60 GFR ₁ :45~59 GFR<45	无需剂量调整 减量 禁用	否	
	格列吡嗪		2~4	8~12	GFR≥60 GFR ₁ :30~59 GFR<30	可以使用 减量 禁用	否	
	格列喹酮		1.5	8	GFR≥30 GFR ₁ :15~29 GFR<15	可以使用 证据有限,谨慎使用 禁用	否	
	格列齐特		6~12	10~20	GFR≥60 GFR ₁ :45~59 GFR ₂ :30~44 GFR<30	可以使用 减量 证据有限,谨慎使用 禁用	否	
格列奈类	瑞格列奈	0.5~2.0	1	4~6		可以使用,无需调整剂量	能	过敏、1 型糖尿病、严重肝功能不全、怀孕或哺乳期妇女
	那格列奈			1.3	GFR≥45 GFR ₁ :15~44 GFR<15	可以使用 减量 禁用	否	
噻唑烷二酮类	吡格列酮	1.0~1.5	3~7	2	GFR≥45 GFR<45	可以使用 证据有限,谨慎使用	证据有限,谨慎使用	过敏者、肝肾功能不全、妊娠或哺乳期妇女、18 岁以下患者
α-葡萄糖苷酶抑制剂	阿卡波糖	0.5~0.8	2		GFR≥30 GFR<30	可以使用 禁用	否	过敏、由于肠胀气而可能恶化的情况、严重的疝气、肠梗阻和肠溃疡、妊娠或哺乳期妇女、18 岁以下患者
	伏格列波糖				GFR≥30 GFR<30	可以使用 禁用	否	
DPP-4 抑制剂	西格列汀	0.6~1.1	12.4	24	GFR≥50 GFR ₁ :30~49 GFR<30	可以使用 50 mg/d 25 mg/d	证据有限,谨慎使用	过敏、1 型糖尿病、严重肝功能不全、孕妇及哺乳期妇女
	沙格列汀		2.5	24	GFR≥50 GFR ₁ :30~49 GFR<30	可以使用 2.5 mg/d 禁用	否	
	维格列汀		2	24	GFR≥50 GFR<50	可以使用 禁用	否	
	利格列汀		>100		GFR≥15 GFR<15	可以使用 证据有限,谨慎使用	证据有限,谨慎使用	

谢谢

