

肾功能不全患者血糖管理策略

施庆¹, 张显林^{2*}

¹湖北中医药大学第一临床学院, 湖北 武汉

²武汉市中医医院, 内分泌代谢病科, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年8月4日; 录用日期: 2023年9月4日; 发布日期: 2023年9月15日

摘要

近年来, 糖尿病合并肾功能不全已经成为导致终末期肾病的主要原因。在患者出现肾功能损伤情况下, 其体内的血糖代谢变得更加复杂; 既易发生高血糖, 同样也会由于体内代谢状态紊乱而产生低血糖。因此, 糖尿病合并肾功能不全患者的血糖标准和用药方案需根据自身肾功能的变化合理且个体化制定。本文对不同阶段的肾功能不全患者的血糖管理及安全用药策略进行综述。

关键词

肾功能不全, 糖尿病, 血糖管理, 药物治疗

Strategies for Glycemic Management in Patients with Renal Insufficiency

Qing Shi¹, Xianlin Zhang^{2*}

¹The First Clinical College of Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hubei

²Department of Endocrinology and Metabolism, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: Aug. 4th, 2023; accepted: Sep. 4th, 2023; published: Sep. 15th, 2023

Abstract

In recent years, diabetes merged renal dysfunction has become the main cause of end-stage renal disease. In the case of patients with renal function, the blood sugar metabolism in its body becomes more complicated; hyperglycemia is prone to occur, and hypoglycemia will also cause hypoglycemia due to metabolic state disorders in the body. Therefore, the blood glucose standards and medication schemes of patients with diabetes combined with renal dysfunction must be reasonable and individualized according to the changes in their own renal function. This article re-

*通讯作者。

文章引用: 施庆, 张显林. 肾功能不全患者血糖管理策略[J]. 中医学, 2023, 12(9): 2566-2572.

DOI: 10.12677/tcm.2023.129384

views the blood glucose management and safety medication strategies of patients with different stages of renal dysfunction.

Keywords

Renal Insufficiency, Diabetes, Blood Sugar Management, Drug Therapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近 30 年来,我国糖尿病患病率显著增加,我国 18 岁及以上人群糖尿病患病率为 11.2% [1] [2];且流行性调查显示,至 2011 年以来,糖尿病合并肾功能不全患者所占比例(0.71%)高于由肾小球肾炎引起的慢性肾脏病(0.66%),成为我国慢性肾脏病患者住院治疗的首要病因,且两者间的差距仍在不断增大[3]。

2 型糖尿病合并肾功能不全的患者包括糖尿病性肾病患者和非糖尿病性肾病患者。患者体内长期的高血糖状态引起微小血管损伤及肾小球改变,包括肾小球基底膜增厚、系膜基质增宽及肾小球硬化,从而出现持续性的白蛋白尿和(或)估算肾小球滤过率进行性下降,具体包括尿白蛋白/肌酐比值(尿白蛋白与肌酐比值, UACR) ≥ 30 mg/g 和(或)估算肾小球滤过率(eGFR) < 60 ml/(min \cdot 1.73m²),且持续超过 3 个月,最终引起终末期肾病[4]。

2. 血糖管理

2.1. 肾功能不全患者血糖变化的复杂情况

肾功能衰退导致继发性甲状旁腺功能亢进和维生素 D 缺乏,甲状旁腺激素分泌过多会引起胰岛细胞内 ATP 含量减少、细胞内的钙离子含量增加,进而破坏胰岛素分泌导致胰岛素生成减少;同时维生素 D 缺乏时可出现胰腺 β 细胞功能异常、增殖减少和胰岛素分泌功能下降,最终引起体内血糖升高。

胰岛素抵抗几乎出现在所有的尿毒症患者身上并导致血糖升高,是由于肾功能衰退和肾小球滤过率减低引发尿毒症,使毒素排出受阻而蓄积体内,导致胰岛 β 细胞分泌的胰岛素减少、外周组织肌肉对胰岛素的反应受到抑制从而引起胰岛素抵抗增加。

胰岛素的降解和排泄是通过肾脏和肝脏进行。肾功能衰退、肾小球滤过率减低、毒素蓄积也会引起肾脏降解胰岛素能力降低和胰岛素清除率降低,从而胰岛素蓄积导致低血糖发生;

同样分泌至肝门静脉的胰岛素直接进入肝脏,与肝细胞膜上的胰岛素受体结合后迅速被内化形成胞质内小泡,被胰岛素降解酶降解,这是胰岛素在肝脏的首过消除作用。在健康人体中,50%~80%分泌的内源性胰岛素通过肝脏时被清除[5]。然而毒素蓄积,门静脉回收过量有毒物质进行降解处理,但降解能力有限,故蓄积的毒素同样会破坏损伤肝细胞,从而影响受体介导的胰岛素降解,引起胰岛素在人体内蓄积,最终导致低血糖的发生。

肾功能衰退也会导致体内儿茶酚胺释放不足、肾糖异生减少以及尿毒症的营养不良,从而产生低血糖。

对于在血液透析或者腹膜透析的病人,由于其透析液中含有糖分,而糖分在透析过程中被吸收,引起血糖波动,从而出现治疗引起的反应性高血糖。但腹膜透析的病人,由于腹透液的负荷可产生充盈机械效应,引起食欲丧失、摄入减少,也易发生低血糖。

所以在各种因素共同作用下, 肾功能衰退的病人的血糖代谢紊乱且脆弱, 更加复杂和个体化。

2.2. 血糖评估指标

由于糖尿病合并肾功能不全患者体内血糖变化较单患糖尿病患者的更加复杂, 故在制定降糖方案和控制指标时也需更加谨慎。故糖化血红蛋白联合血糖自我监测和实时动态血糖监测是临床上评估糖尿病合并肾功能不全患者血糖控制情况的重要方式[6]。但不能只依靠其中的某一个指标就决定或调整患者的用药方案, 比如当患者的糖化血红蛋白达标, 但血糖自我监测和实时动态血糖监测结果显示患者血糖波动较大, 或提示有低血糖的情况出现时, 仍需调整用药方案。同时制定降糖方案时也要遵循个体化原则, 患者确诊糖尿病后, 早期强化降糖可延缓患者的肾脏并发症产生。制定患者的血糖控制目标时, 应根据年龄、糖尿病病程、预期寿命、合并症、并发症、低血糖风险等多种情况制定个体化控制目标[7]。对年龄较大、病程较长、自身并发症及合并症病情较重的患者, 在制定血糖目标时就应稍宽松; 反之年轻、病程较短、无并发症和合并症的患者, 其预期寿命更长, 就需要更加严格而灵活的血糖目标及降糖方案。

就具体指标而言, 我国糖尿病指南指出: 推荐一般成人 2 型糖尿病患者自我检测的空腹血糖控制目标为 4.4~7.0 mmol/L, 非空腹血糖目标为 <10.0 mmol/L。糖化血红蛋白作为长期血糖监测的指标, 其目标值为 7%, 以预防和减缓糖尿病合并肾功能不全所产生的微血管病变并发症[8]; TIR (time in range) 即 24 h 中血糖自我监测或实时动态血糖监测血糖在目标范围(3.9~10.0 mmol/L)的时间占比, 作为评估短期血糖控制的核心指标之一, 可更好地反映血糖波动情况[9]。

3. 具体用药选择方案

现在国内批准使用的降糖药物大部分需要经过肾脏排泄, 这就导致肾功能不全的患者同一种药物在不同的时期也有不同的使用禁忌。故 2 型糖尿病合并肾功能不全患者在治疗过程中, 应严格而灵活的调整降糖方案。因此个体化治疗是贯穿整个治疗过程的方针。

3.1. 促胰岛素分泌剂

促胰岛素分泌剂被分为磺脲类药物和格列奈类药物, 磺脲类药物主要药理作用是通过刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素, 增加体内的胰岛素水平而降低血糖。现在市场上的一代磺脲类因其会出现严重的低血糖和过敏反应, 故多已被淘汰。我国常用的第二、三代磺脲类药物有格列喹酮、格列本脲、格列吡嗪、格列齐特和格列美脲[10]。第二代药物中格列喹酮是肾功能不全患者的最优选择, 它在 CKD 1~5 期甚至透析状态仍可以不减量使用。母义明等人[11]实验证明, 其多次重复给药后肾脏排泄仍然极少, 不产生药物蓄积作用且代谢产物不具有降糖作用。其余药物由于经肾脏排泄, 故当肾功能不全时, 药量均需要做不同情况的调整或停药。格列本脲在 CKD 1~2 期可不减量使用, 3~5 期时禁用此药; 格列吡嗪、格列齐特同样在 CKD 1~2 期患者可不减量使用, 3 期时需谨慎用药, 减量使用, 4~5 期禁用此药。三代药物格列美脲在 CKD 1~2 期也可不减量使用, 3a 期时开始谨慎用药, 减量使用, 3b~5 期禁用此药[12]。

格列奈类主要通过刺激胰岛素的早时相分泌而降低餐后血糖, 同时有一定的降空腹血糖作用, 需在餐前即刻服用。现在市场上主要的两个药品是瑞格列奈和那格列奈。殷琦等人研究得出[13]表明, 在正常人和肾功能不全患者体内, 瑞格列奈的代谢水平与 eGFR 之间只存在较小联系, 故肾功能不全患者在各个分期服用该药物都无需调整用药剂量。但是在血液透析患者体内, 血糖代谢较正常人而言更为复杂, 故在增加瑞格列奈服用剂量时应更加谨慎, 应视患者自身情况及血糖波动而定。而那格列奈及其代谢产物大部分在尿中排泄。陈镇涛等人研究表明[14]中度至严重肾功能不全(肌酐清除率 15~50 ml/(min/1.73m²))的糖尿病患者和需透析的患者中那格列奈的生物利用度和半衰期与健康人相比, 未达到具有临床意义的

差别。说明那格列奈的半衰期和排泄不受肾功能变化而影响, 故在 CKD 1~5 期都可不减量使用。

3.2. 双胍类

双胍类药物是现国内外各指南一致推荐的 2 型糖尿病患者首选口服降糖药之一, 它的作用机制: 可减少肝脏对葡萄糖的生成以及延缓肠道对葡萄糖的吸收, 促进无氧酵解, 增加骨骼肌等组织摄取和利用葡萄糖, 改善糖代谢、减轻胰岛素抵抗[15][16][17]。由于苯乙双胍的化学特性导致服药的患者发生酸中毒的可能性增加, 故目前市场上已停用苯乙双胍, 现主要双胍类药物为二甲双胍及其缓释片。二甲双胍在体内是原型从肾脏排出, 当患者出现肾功能不全时二甲双胍原药与其作用产生的乳酸就很容易蓄积体内, 从而出现乳酸性酸中毒。因此, 纪立农等人所著的临床专家共识中表明[18], 当 CKD 1~2 期时, 无需调整二甲双胍剂量; 当 3a 期时, 二甲双胍应调整用量(≤ 1.5 g/d)使用; 当 3b~5 期时, 应停用二甲双胍。

3.3. 噻唑烷二酮类(TZDs)

噻唑烷二酮类药物的作用机制是改善胰岛素敏感性, 减轻胰岛素抵抗, 降低血糖。现市场上应用较多的是罗格列酮和吡格列酮两种药物。李珍等人[19]实验证明, 对于 CKD 1~5 期的糖尿病患者甚至在进行血液透析的患者, 罗格列酮的药代动力学参数与肾功能正常者相比, 无显著临床差异, 故毋需进行剂量调整。而吡格列酮也同样在肾功能不全患者全程用药无须调整。谌贻璞[20]的研究表明在中度(CKD 3 期)至重度(CKD 5 期)肾功能不全的病人中, 吡格列酮及其代谢产物的血清清除半衰期与在正常人中的相同。然而此类药物有水钠潴留的风险, 因此伴有心脏病不全的患者禁用, 故临床上较少有患者单用此类药物。现国内外常将噻唑烷二酮类与二甲双胍合用, 因二甲双胍在肾功能不全患者中各阶段需调整用药剂量甚至停药, 故合用药物也应在相应阶段调整剂量甚至停药使用。

3.4. α -葡萄糖苷酶抑制剂(AGI)

α -葡萄糖苷酶抑制剂是通过抑制碳水化合物在小肠上部的吸收而降低餐后血糖, 适用于以碳水化合物为主要食物成分的餐后血糖升高的患者。现国内外使用较多的是阿卡波糖和伏格列波糖。尽管药代学证明此类药在消化道中很少被吸收, 不良反应轻, 但是肾功能不全的患者服用时其仍能在体内蓄积, 致使副反应增加, 因此在 CKD 4~5 期仍不主张使用此类药[21]。

3.5. 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂(GLP-1RA)

GLP-1RA 通过激 GLP-1 受体以葡萄糖浓度依赖的方式刺激胰岛素分泌和抑制胰高糖素分泌, 同时增加肌肉和脂肪组织葡萄糖摄取, 抑制肝脏葡萄糖的生成而发挥降糖作用, 此外还可延缓胃排空、减少摄食, 使患者体重减轻, 因此该药物已经被批准用于超重肥胖患者的减重治疗, 但合并甲状腺髓样癌、多发性内分泌腺瘤病 2 型及急性胰腺炎病史的患者禁用 GLP-1 受体激动剂[22]。我国目前临床使用药物有短效的贝那鲁肽、艾塞那肽、利司那肽和长效的利拉肽、艾塞那肽周制剂、度拉糖肽和洛塞那肽。根据其药代学及药理作用, 贝拉鲁肽不适用于肾功能不全的患者; 艾塞那肽、利司那肽、艾塞那肽周制剂、洛塞那肽在 $eGFR < 30$ ml/(min/1.73m²)的情况下不推荐[23]; 利拉鲁肽、度拉糖肽在 $eGFR < 15$ ml/(min/1.73m²)的终末期肾病不推荐[24][25]。

3.6. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT-2i)

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂负责抑制肾脏的葡萄糖重吸收。抑制这种蛋白的功能可以让更多葡萄糖从尿液中排出, 并且降低食物中葡萄糖的吸收, 从而控制糖尿病患者血糖水平[26]。目前上市的药物有卡格列净、达格列净、恩格列净, 据相关药代动力学实验证明[27][28], 在健康人体内与在轻度、中

度和重度肾损害患者和肾衰竭受试者/终末期肾脏病患者体内对比发现, 随着 eGFR 的降低, 患者尿液中原药恩格列净和尿糖的排泄跟着减少。这就说明药物更易蓄积体内, 糖分也不易排出, 从而造成体内血糖系统紊乱、难以调节。达格列净和卡格列净也是相仿, 故此类药物适用于 CKD 1~2 期, CKD 3a 期可谨慎评估患者血糖状态减量使用, CKD 3b 期及之后不推荐此类药物。

3.7. 二肽基肽酶-4 抑制剂(DPP-4i)

DPP-4i 通过抑制二肽基肽酶-4 (DPP-4)而减少 GLP-1 在体内的失活, 使内源性 GLP-1 水平升高。GLP-1 以葡萄糖浓度依赖的方式增加胰岛素分泌, 故不易产生低血糖, 同时抑制胰高糖素分泌, 延迟胃排空从而有利于餐后血糖的控制, 降低食欲, 减少食物的摄入, 达到减重的效果。现在国内批准的有利格列汀、维格列汀、西格列汀、沙格列汀利、阿格列汀五种药物[29]。其中利格列汀较适合用于肾功能不全合并糖尿病患者, 是因为其通过肠肝循环代谢, 主要通过胆汁和肠道排泄药物及其代谢产物, 因此可用于慢性肾脏病 1~5 期的患者, 无需调整剂量[30]。而维格列汀、西格列汀、沙格列汀利、阿格列汀均要通过肾脏排泄, 受 eGFR 变化的影响, 因此可用于 CKD 1~3a 期, CKD 3b 期及之后谨慎评估患者血糖状态减量使用[31]。

3.8. 胰岛素

由于各种降糖药物在肾功能不全患者的体内代谢状态会发生变化。随着肾功能的不断恶化, 用药限制就变得更大。1 型糖尿病患者因其自身体内无法产生胰岛素, 必须依赖外源性胰岛素维持生命生活的基本要求, 同时也需使用胰岛素抑制血糖的升高, 并降低糖尿病急性或慢性并发症产生的风险及带来的危害。2 型糖尿病患者虽不至于必用胰岛素, 但当出现肾功能恶化且血糖控制不佳这类并发症时, 也应使用胰岛素控制血糖, 防治糖尿病并发症的产生。

胰岛素按照作用时间可分为短效、中效、长效和预混胰岛素, 按照来源可分为动物胰岛素、人胰岛素和胰岛素类似物[32]。Singhsakul A 等人研究表明[33], 速效胰岛素在肾功能不全的患者体内也可仍然保持其发挥作用的时间更短、出现顶点的速度更快、恢复平稳的时间更短的特点。长效胰岛素类似物中如地特及德谷胰岛素的药代动力学研究显示[34], 各阶段的肾功能不全患者的药代学参数与正常人做比较, 差异无统计学意义。

而外源性胰岛素无肝脏首过效应, 主要在肾脏代谢。由于肾功能不全甚至终末期肾病时 GFR 下降, 胰岛素的降解及排出明显减少, 可能在体内蓄积, 且有低血糖和液体潴留的风险。故肾功能不全合并糖尿病患者建议优先选用短效或速效剂型, 同时密切监测血糖, 及时调整胰岛素剂量[35]。在 2 型糖尿病患者发现肾功能不全的早期阶段, 胰岛素的所需量可能会由于体内出现的胰岛素抵抗现象而加大, 故推荐胰岛素在早期使用时可酌情增加剂量[36]; 而对于中晚期患者, 胰岛素的所需量则会由于肾脏降解胰岛素能力降低和胰岛素清除率降低而下降, 其出现低血糖的风险也会随之升高, 故此类患者在使用胰岛素时要更加细致谨慎, 根据自身 eGFR 水平及健康状况重新评估并进行个体化剂量调整[37]。老年患者体内代谢水平更加脆弱, 故应放宽血糖控制目标的标准、治疗个体化, 严格避免低血糖发生, 尽量选择基础胰岛素平稳降糖治疗[38]。

4. 总结

首先, 2 型糖尿病合并肾功能不全的患者较单纯发病的患者发生并发症的几率更大且预后更差。由于肾功能不全, 导致 eGFR 下降, 影响血糖稳定和药物代谢, 故对于此类患者要适当放宽血糖控制目标, 但根据患者自身肾功能分期及身体状况, 高度个体化治疗需贯穿其血糖控制目标及后续降糖方案中。总而言之, 糖尿病合并肾功能不全患者, 无论选取何种降糖方案, 均需严格监测血糖, 平稳降糖, 减少低

血糖及并发症等多种不良风险, 并建议定期在内分泌及肾病科专科随诊, 以密切关注控糖目标及降糖方案的合理性, 以及定期复查肾功能及其相关并发症指标。

参考文献

- [1] Li, Y., Teng, D., Shi, X., *et al.* (2020) Prevalence of Diabetes Recorded in Mainland China Using 2018 Diagnostic Criteria from the American Diabetes Association: National Cross Sectional Study. *BMJ*, **369**, m997. <https://doi.org/10.1136/bmj.m997>
- [2] Zhang, L., Long, J., Jiang, W., *et al.* (2016) Trends in Chronic Kidney Disease in China. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 905-906. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1602469>
- [3] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group (2020) KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **98**, S1-S115. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.019>
- [4] 高翔, 梅长林. 《慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022年版)》解读[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(9): 735-739
- [5] 李焱. 胰岛素的过去、现在和未来——胰岛素的意义, 从生理到病理[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(6): 9-15.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 戴冬君, 陆静毅, 周健. 持续葡萄糖监测新指标: 葡萄糖在目标范围内时间的临床意义解析[J]. 中华糖尿病杂志, 2019(2): 139-140.
- [9] 杨剑. 西格列汀对常规降糖效果不佳2型糖尿病患者的治疗作用[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(4): 596-598.
- [10] 宁光, 王卫庆. 格列喹酮临床应用中国专家共识(2017年版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(5): 363-366.
- [11] 母义明, 杨文英, 朱大龙, 等. 磺脲类药物临床应用专家共识(2016年版) [J]. 药品评价, 2017, 14(1): 5-12.
- [12] 陈頔, 刘治军. 不同格列奈类药物的药代动力学比较[J]. 药品评价, 2015, 12(13): 12-15.
- [13] 殷琦, 李鹏, 郭理博, 李可欣, 孙春华. 那格列奈的药理特性与临床应用[J]. 中国医院用药评价与分析, 2004(4): 249-251.
- [14] 陈镇涛, 王苓. 吡格列酮联合二甲双胍对2型糖尿病患者胰岛素抵抗及炎性因子的影响[J]. 广东医科大学学报, 2018, 36(2): 138-140.
- [15] Zhao, X.-Y., Wang, H.-G., Zhou, Q.-M., He, P. and Du, G.-H. (2018) Research Progress on Pharmacological Effect and Mechanism of Baicalein in Parkinson Diseases. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*, **32**, 341-342.
- [16] 董慧, 田坚, 张盈妍, 等. 沙格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病伴非酒精性脂肪肝的临床效果[J]. 广西医学, 2017, 39(3): 316-318.
- [17] 母义明, 纪立农, 宁光, 等. 二甲双胍临床应用专家共识(2018年版) [J]. 药品评价, 2019, 16(5): 3-15.
- [18] 中华医学会临床药学分会. 2型糖尿病合并慢性肾脏病患者多重用药安全中国专家共识[J]. 中国全科医学, 2022, 25(23): 2819-2835.
- [19] 李珍, 宋洪杰, 唐世新, 计一平, 刘涛. 盐酸吡格列酮片的人体药代动力学研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2002(5): 368-370.
- [20] 谌贻璞. 糖尿病合并慢性肾功能不全患者血糖管理的特殊要求[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(6): 503-505.
- [21] 张艳秀, 蔡乐, 赵佳慧, 程庆砾. 重视肾功能不全老年患者的临床合理用药[J]. 中国临床保健杂志, 2021, 24(5): 582-588.
- [22] 杨静静, 黄帅, 吴倩, 等. 胰高血糖素样肽-1受体激动剂治疗肥胖的研究进展[J]. 临床荟萃, 2022, 37(5): 477-480.
- [23] Hanefeld, M., Arteaga, J.M., Leiter, L.A., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Renal Impairment. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **19**, 1594-1601. <https://doi.org/10.1111/dom.12986>
- [24] Davies, M.J., Bain, S.C., Atkin, S.L., *et al.* (2016) Efficacy and Safety of Liraglutide versus Placebo as Add-On to Glucose-Lowering Therapy in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A

- Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*, **39**, 222-230. <https://doi.org/10.2337/dc14-2883>
- [25] Idorn, T., Knop, F.K., Jorgensen, M.B., *et al.* (2016) Safety and Efficacy of Liraglutide in Patients with Type 2 Diabetes and End-Stage Renal Disease: An Investigator-Initiated, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, Randomized Trial. *Diabetes Care*, **39**, 206-213. <https://doi.org/10.2337/dc15-1025>
- [26] 代雪飞, 杜娟. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂降糖及降糖外作用研究进展[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(10): 929-933.
- [27] Macha, S., Mattheus, M., Halabi, A., *et al.* (2014) Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Empagliflozin, a Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor, in Subjects with Renal Impairment. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **16**, 215-222. <https://doi.org/10.1111/dom.12182>
- [28] Barnett, A.H., Mithal, A., Manassie, J., *et al.* (2014) Efficacy and Safety of Empagliflozin Added to Existing Antidiabetes Treatment in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **2**, 369-384. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70208-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70208-0)
- [29] 刘芳, 赵鸿燕, 谢永红, 等. 奥格列汀: 治疗 2 型糖尿病的新型长效二肽基肽酶 4 抑制剂[J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(10): 694-698.
- [30] Friedrich, C., Emser, A., Woerle, H.J., *et al.* (2013) Renal Impairment Has No Clinically Relevant Effect on the Long-Term Exposure of Linagliptin in Patients with Type 2 Diabetes. *American Journal of Therapeutics*, **20**, 618-621. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e31826232dc>
- [31] 李春杏, 纪立伟. 5 种 DPP-4 抑制剂分子结构差异及药代动力学特性[J]. 药品评价, 2019, 16(8): 3-9.
- [32] 余学锋. 胰岛素的过去、现在和未来——胰岛素制剂发展与应用[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(6): 4-8.
- [33] Singhsakul, A., Supasyndh, O. and Satirapoj, B. (2019) Effectiveness of Dose Adjustment of Insulin in Type 2 Diabetes among Hemodialysis Patients with End-Stage Renal Disease: A Randomized Crossover Study. *Journal of Diabetes Research*, **2019**, Article ID: 6923543. <https://doi.org/10.1155/2019/6923543>
- [34] Roussel, R., Lorraine, J., Rodriguez, A., *et al.* (2015) Overview of Data Concerning the Safe Use of Antihyperglycemic Medications in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Advances in Therapy*, **32**, 1029-1064. <https://doi.org/10.1007/s12325-015-0261-x>
- [35] Agarwal, M.M., Punnose, J., Sukhija, K., *et al.* (2018) Gestational Diabetes Mellitus: Using the Fasting Plasma Glucose Level to Simplify the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Diagnostic Algorithm in an Adult South Asian Population. *Canadian Journal of Diabetes*, **42**, 500-504. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.12.009>
- [36] 李洪梅, 朱海清. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)解读[J]. 中国医刊, 2022, 57(2): 133-138.
- [37] 朱启磊, 王英丽. 慢性肾脏病合并 2 型糖尿病患者降糖药物应用现状分析[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(7): 164-167.
- [38] 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]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(1): 14-46.