

关于 2 型糖尿病合并慢性肾脏病患者应用胰岛素治疗的专家指导建议

杨文英 陈璐璐 谌贻璞 李延兵 李焱 常宝成 陈楠 王梅 董捷 高妍

【提要】 T2DM 患者较正常人群易合并慢性肾脏病(CKD)。上海市区≥30 岁 T2DM 患者 CKD 患病率可达 63.9%^[1]。2015 年美国肾脏数据系统^[2]显示,在引起终末期肾脏病(ESRD)的主因中,糖尿病约占 44%。合并 CKD 的 T2DM 患者,由于血糖稳态和降糖药物代谢发生改变,低血糖风险更高,血糖管理更加复杂。本文综合了内分泌专家和肾内科专家的建议,对 T2DM 合并 CKD 患者在使用胰岛素上的临床经验进行汇总,并提出临床指导建议。

【关键词】 糖尿病,2 型;慢性肾脏病;胰岛素
doi:10.3969/j.issn.1006-6187.2017.10.001

Expert opinion on insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease
YANG Wenyang, CHEN Lulu, SHEN Yipu, et al. Department of Endocrinology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China
Corresponding author: GAO Yan, E-mail: gao-yan@medmail.com.cn

【Summary】 The prevalence of chronic kidney diseases(CKD) is higher in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) than in general population. In Shanghai city, the prevalence of CKD even reaches 63.9% in patients with T2DM more than 30 years old. Data from United States Renal Data System 2015 showed that 44% of ESRD were caused by diabetes. In patients with T2DM and CKD, the blood glucose management is complicated, and the hypoglycemic risk is high because of the glucose homeostasis changes and altered drug metabolism. Therefore, the current experts opinion, which integrates the recommendations and experiences of endocrinologists and nephrologists, aims to facilitate the appropriate insulin treatment in patients with T2DM and CKD in clinical practice.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Chronic kidney diseases; Insulin

一、基本概念及背景

CKD 指肾脏结构和/或功能异常超过 3 个月,白蛋白尿和肾小球滤过率(GFR)下降是两个重要的临床表现。根据 2012 年《改善全球肾脏病预后》(Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO)组织制定的指南,肾功能可进行如下分期^[3](表 1)。

表 1 CKD 肾功能分期

| 分期 | eGFR [ml/(min· 1.73 m ²)] | 平均血糖波动幅度 (mmol/L) |
|------------------|---|----------------------|
| 1 肾脏损伤;GFR 正常或升高 | ≥90 | 6.8±2.4 |
| 2 肾脏损伤;GFR 轻度降低 | 60~89 | 6.5±2.7 |
| 3(a) GFR 轻中度降低 | 45~59 | 0.46 |
| (b) GFR 中重度降低 | 30~44 | >0.05 |
| 4 GFR 重度降低 | 15~29 | |
| 5 肾衰竭 | <15 | |

作者单位:100029 北京,中日友好医院内分泌代谢中心(杨文英);华中科技大学同济医学院附属协和医院内分泌科(陈璐璐);首都医科大学附属北京安贞医院肾脏内科(谌贻璞);中山大学附属第一医院内分泌科(李延兵);中山大学孙逸仙纪念医院内分泌科(李焱);天津医科大学代谢病医院(常宝成);上海交通大学医学院附属瑞金医院肾脏内科(陈楠);北京大学人民医院肾脏科(王梅);北京大学第一医院肾脏内科(董捷),内分泌科(高妍)

通信作者:高妍, E-mail: gao-yan@medmail.com.cn

T2DM 合并 CKD 除了包括糖尿病肾脏病 (DKD) 外, 也包括在 T2DM 患者中其他原因引起的肾损害, 如慢性肾小球肾炎、高血压肾损害等。由于这一类患者肾功能下降导致血糖稳态和药物代谢改变相似, 故将所有 CKD 合并 T2DM 的血糖管理在文中一并讨论。

肾功能不全的患者由于以下因素导致低血糖风险增加: 肾脏降解胰岛素能力下降; 肾糖异生功能受损; 慢性营养不良; 腹膜透析增加糖吸收; 口服降糖药代谢障碍。肾功能不全延缓部分口服降糖药物的清除, 导致其中某些药物或其活性产物浓度升高。因此, 在肾功能下降尤其是终末期肾脏病 (ESRD) 的患者, 多数口服降糖药物 (OADs) 应用受到限制^[4]。同样, 肾功能下降有致胰岛素降解延缓的可能。常规血液透析无法清除胰岛素, 因其分子量 ≥ 5 kDa^[5]; 腹膜透析可清除人体内部分中大分子物质, 但目前胰岛素在腹膜透析患者中代谢改变的数据有限。

二、血糖控制目标

UKPDS^[6] 显示, 强化降糖治疗可预防 T2DM 患者微血管并发症的发生。ACCORD 研究^[7] 和 ADVANCE 研究^[8] 显示, 强化降糖可减少微量白蛋白尿进展为显著白蛋白尿风险。最新发表的 ADVANCE-ON 结果^[9] 显示, 强化降糖可降低 T2DM 患者发生 ESRD 的风险。在大样本的观察性研究^[10-11] 中观察到, 糖尿病合并 CKD 的死亡率和 HbA_{1c} 呈“U”形相关性: CKD 3~4 期患者 HbA_{1c} 在 6.5%~9.0% 全因死亡率最低; 透析患者 HbA_{1c} 在 7.0%~7.9% 时死亡率最低。因此, 对于 CKD 患者而言, 严格控糖不一定都能带来临床获益, 血糖控制目标应高度个体化。

2012 年, 美国肾脏疾病患者生存质量倡议组织 (KDOQI) 制定的《慢性肾脏病及糖尿病临床实践指南》^[12] 推荐, CKD (包括 DKD) 患者的 HbA_{1c} 控制目标值为 7%, 以预防微血管并发症, 但是对于预期寿命有限或存在低血糖风险的患者控制目标为 $\geq 7\%$ 。2017 年 ADA 指南^[13] 指出, 应考虑以下因素制定个体化血糖控制目标: 潜在低血糖风险以及药物不良反应、病程、预期寿命、伴发疾病、血管并发症、患者意愿以及医疗资源等。

本文考虑到 CKD 1~3 期患者, 如预期寿命较长, 无低血糖危险因素及其他重要血管并发症, 血糖控制目标可与正常人群一致, HbA_{1c} 控制目标 7%。CKD 4~5 期患者, 预期寿命缩短, 且低血糖风险增加, 很难观察到严格控糖能为这类患者带来长期获

益, 故对这些患者预防低血糖更为重要, 因此可适当放宽 HbA_{1c} 目标。但放宽血糖控制目标的同时, 应该避免血糖过高导致的急性并发症, 如 DKA、高血糖高渗性综合征。同时也需注意, 当 HbA_{1c} 升高, 糖尿病患者感染风险增加^[14]。在部分肾功能受损患者中, HbA_{1c} 可能会出现假性降低或假性升高的情况。明显的肾性贫血、使用促红细胞生成素治疗、血液透析导致血液丢失或内环境紊乱导致红细胞寿命缩短, 均可导致 HbA_{1c} 假性降低, 而代谢性酸中毒及血红蛋白氨甲酰化反应, 又能导致 HbA_{1c} 检测值假性偏高^[15]。HbA_{1c} 易受到检测方法、低蛋白血症等影响, 且目前尚缺乏数据证实应将糖化血清白蛋白 (GA) 控制在何种目标值以下可使得患者获益。糖化血清蛋白 (GSP) 能反映 2~3 周平均血糖, 但在透析患者, GSP 并未显示与平均血糖有良好的线性关系^[16]。虽然 HbA_{1c} 在 CKD 患者中可能出现假性降低, 目前仍认为 HbA_{1c} 联合自我血糖监测是评估 CKD 患者血糖控制的最实用指标 (表 2)。

表 2 血糖控制专家建议

| 序号 | 专家建议 |
|----|---|
| 1 | 血糖控制目标应高度个体化 |
| 2 | CKD 1~3 期患者, 如预期寿命较长, 无严重血管并发症, 血糖控制目标可与正常人群相同 |
| 3 | CKD 4~5 期患者, 如预期寿命较短, 可适当放宽 HbA _{1c} 目标, 但应警惕血糖过高导致的急性并发症, HbA _{1c} 7.0%~8.5% 是可接受的控制目标 |
| 4 | 监测 HbA _{1c} 结合自我血糖监测, 以判断患者血糖是否控制良好 |

三、胰岛素应用的临床指导

由于在肾功能不全患者, 经肾脏代谢的 OADs 药代动力学发生了改变, 肾功能越差, 这些 OADs 应用越受限制。当肾功能下降, OADs 使用受限, 并且血糖控制不佳时, 建议尽早起始胰岛素治疗。但由于 CKD 患者临床情况高度个体化, 因此很难给出统一的胰岛素推荐方案。

研究显示, 胰岛素类似物在肾功能不全患者中药代动力学参数较稳定。速效胰岛素类似物如门冬胰岛素的药代动力学研究^[17] 显示, GFR 下降并不影响其相关参数, 如峰浓度及浓度-时间曲线下面积等; 即使在肾功能不全的患者, 速效胰岛素类似物仍然保持着药代动力学优势——起效更迅速, 达峰更快, 峰值回落时间更短。长效胰岛素类似物, 如地特胰岛素及德谷胰岛素的药代动力学研究^[17] 显示, 与正常人群比较, 轻中度肾功能不全患者的药代动力学参数比较, 差异无统计学意义。

正常人群随机对照研究^[18-19]中,胰岛素类似物对比人胰岛素在某些方面更有优势,以预混胰岛素类似物为例,其低血糖风险显著降低,餐后血糖控制更优。预混胰岛素类似物和速效胰岛素类似物较短效人胰岛素起效时间更快,可紧邻餐前甚至餐后即刻注射,可能更适用于有灵活进餐需求的患者,如需要随透析治疗而调整进餐时间的患者。因此,推测 CKD 患者应用胰岛素类似物可能带来更多获益。但目前尚缺乏在 CKD 患者中对比胰岛素类似物与人胰岛素的随机对照研究。

对于 CKD 患者,建议选择低血糖风险低并有利于患者自我血糖管理的胰岛素,如胰岛素类似物。目前,我国治疗 T2DM 仍以预混胰岛素方案为主。对部分生活规律的 CKD 患者,可考虑用预混胰岛素方案。但对血液透析患者,基础-餐时方案可能更为灵活,更利于在透析日调整胰岛素方案和剂量;对于部分胰岛素需求量较少的患者,甚至可仅给予餐时胰岛素治疗。CKD 患者起始胰岛素治疗时,从小剂量起始有助于减少低血糖风险。肾功能不全患者根据血糖情况调整剂量,如肾功能出现下降,应密切监测血糖,根据血糖水平决定是否调整胰岛素剂量。鉴于此类患者低血糖风险较高,调整剂量时宜小剂量逐步上调。

对于血液透析患者,有报道^[20]显示,患者接受血液透析 1 年后,胰岛素剂量较透析前减少约 21%。原因有多方面,如 IR 改善、无糖透析液对血糖的影响以及营养状况改变等。因此,进行血液透析的糖尿病患者,应定期监测血糖,以调整胰岛素剂量。血液透析多使用无糖透析液,这些患者在透析时或透析后发生低血糖风险增加。建议在透析当日可减量或停用透析前的一次胰岛素,透析时和透析后监测血糖并根据血糖值决定是否追加胰岛素。虽有文献报道使用含糖血液透析液可降低患者血液透析后低血糖的风险,但由于含糖透析液可能加重糖脂代谢紊乱,以及易发生感染,故未在临床广泛应用。

与血液透析不同,腹膜透析液多为含糖透析液,葡萄糖浓度为 1.5%、2.5% 或 4.25%。腹膜透析液留腹 4~6 h 后,50%~80% 葡萄糖被吸收入血。在腹透患者中使用胰岛素有几点注意^[21]:(1)腹膜透析液的吸收会导致血糖波动,建议尽可能将换液时间紧邻进餐时间之前,遵循胰岛素注射-换液-进餐的顺序;(2)胰岛素使用分皮下和经腹腔注射两种方式,尽管后者更利于胰岛素被稳定而持续地吸收,对血糖控制可能更好^[22],但因增加腹膜炎的风险并常增

加胰岛素用量而不作为首选方式。在血糖波动较大难以控制时,也可暂时改为经腹腔或并用两种方式;(3)胰岛素剂量可在原基础上追加可覆盖每袋腹膜透析液吸收的糖负荷的量:腹透液糖总负荷量=腹透液量×含糖浓度(1.5%,2.5%,4.25%葡萄糖透析液分别按 1.36%、2.26%和 3.86%含糖浓度计算),白天按 50%,夜间存腹按 80%的腹膜透析液糖负荷被吸收计算。给定初始追加量后,再根据血糖监测情况酌情调整;(4)胰岛素剂型可灵活掌握,可选择预混胰岛素,也可选择餐时胰岛素和基础胰岛素。胰岛素专家建议见表 3。

表 3 胰岛素方案专家建议

| 序号 | 专家建议 |
|----|--|
| 1 | 随着肾功能下降,OADs 应用受限导致血糖控制不佳时,应及时加用胰岛素 |
| 2 | 胰岛素方案高度个体化,胰岛素类似物更适用于需要灵活调整胰岛素注射时间和剂量的患者 |
| 3 | 肾功能受损的患者宜小剂量起始胰岛素,调整剂量时宜小剂量上调,以避免低血糖发生 |
| 4 | 使用无糖透析液的血液透析患者,在透析当日可减量或停用透析前的一次胰岛素 |
| 5 | 使用含糖透析液的腹膜透析患者,应酌情增加皮下胰岛素剂量 |

四、低血糖管理

肾功能不全是糖尿病患者低血糖的危险因素,此外,显著白蛋白尿亦是重度低血糖的独立危险因素,但机制尚不明确^[23]。因此对于 CKD 的患者,无论是显著白蛋白尿还是肾功能不全的患者,低血糖管理都至关重要。

在 CKD 患者,低血糖症状易与肾脏疾病的某些伴随症状混淆。低血糖可表现为交感神经兴奋(如心悸、焦虑、出汗、饥饿感等)和中枢神经症状(如神志改变、认知障碍、抽搐和昏迷)。其中枢神经症状与尿毒症性脑病或透析后失衡综合征相似,在临床中应注意鉴别。同时,在临床上对低血糖感知低下的高危人群(如并用 β 受体阻滞剂时,或糖尿病病程长的患者),尤其需要警惕低血糖发生。合并 T2DM 的 CKD 患者,无论使用何种降糖方案治疗,均应定期进行自我血糖监测。尚无循证医学证据显示,CKD 患者是否需要更为严密的血糖监测。对于血糖稳定及肾功能正常或轻度损伤的患者,血糖监测的原则与正常人一致,但在调整降糖方案时应加强血糖监测。动态血糖监测对血糖波动较大或透析患者可能是较好的监测血糖的手段。建议 CKD 患者应定期到内分泌专科医师处随访,评价血糖控制目标和降糖方案是否需要调整,无论患者血糖是否控制平稳,见表 4。

表 4 低血糖管理专家建议

| 序号 | 专家建议 |
|----|---|
| 1 | 注意低血糖症状与肾脏病伴随症状的鉴别;对低血糖感知下降的患者,应警惕无症状低血糖的发生 |
| 2 | 病情平稳的患者,血糖监测原则与正常人一致;调整降糖方案时根据情况加强血糖监测 |
| 3 | 无论血糖是否控制平稳,应定期到内分泌专科医师处随访 |

五、小结

由于肾脏疾病对血糖稳态以及药物代谢错综复杂的影响,T2DM 合并 CKD 的患者无论是血糖控制目标还是胰岛素方案均需要高度个体化。这类患者血糖控制目标可适当放宽,但应避免高血糖急性并发症和感染风险增加。由于 CKD 患者低血糖风险更高,在使用胰岛素时,应使用低血糖风险较低的方案;制定胰岛素方案时还要考虑到患者对胰岛素灵活注射时间的需求。而这些患者,无论选取何种胰岛素方案,均需监测血糖,并建议定期于内分泌专科医师处随访,以评价控糖目标和降糖方案是否合理。

参 考 文 献

[1] 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 Diabetes Complications, 2008, 22:96-103.

[2] United States renal data system. Annual Data Report 2015. [2015-03-01] Available from: https://www.usrds.org/2015/download/vol2_USRDS_ESRD_15.pdf

[3] KDIGO. Definition and classification of CKD. Kidney Int, 2013, 3:19-62.

[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患者口服降糖药用药原则中国专家共识. 中国糖尿病杂志, 2013, 21:865-870.

[5] Gutfreund H. The molecular weight of insulin and its dependence upon pH, concentration and temperature. Biochem J, 1948, 42:544-548.

[6] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med, 2008, 359:1577-1589.

[7] Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med, 2008, 358:2560-2572.

[8] Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes; an analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet, 2010, 376:419-430.

[9] Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, et al. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. Diabetes Care, 2016, 39:694-700.

[10] Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease; a population-based cohort study. Arch Intern Med, 2011, 171:1920-1927.

[11] Ricks J, Molnar MZ, Kovesdy CP, et al. Glycemic control and cardiovascular mortality in hemodialysis patients with diabetes: a 6-year cohort study. Diabetes, 2012, 61:708-715.

[12] National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 Update. Am J Kidney Dis, 2012, 60:850-886.

[13] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care, 2017, 40 Suppl 1:S64-S74.

[14] Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, et al. Diabetes and infection; assessing the association with glycaemic control in population-based studies. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4:148-158.

[15] 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. 中国实用内科杂志, 2015, 6:503-505.

[16] Riveline JP, Teynie J, Belmouaz S, et al. Glycaemic control in type 2 diabetic patients on chronic haemodialysis; use of a continuous glucose monitoring system. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24:2866-2871.

[17] Roussel R, Lorraine J, Rodriguez A, et al. Overview of data concerning the safe use of antihyperglycemic medications in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. Adv Ther, 2015, 32:1029-1064.

[18] Davidson JA, Liebl A, Christiansen JS, et al. Risk for nocturnal hypoglycemia with biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30 in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Clin Ther, 2009, 31:1641-1651.

[19] Boehm BO, Home PD, Behrend C, et al. Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily; a randomized trial in type 1 and type 2 diabetic patients. Diabet Med, 2002, 19:393-399.

[20] Biesenbach G, Bodlaj G, Ebner S, et al. Metabolic control and vascular diseases under oral antidiabetic drug versus insulin therapy and/or diet alone during the first year of hemodialysis in type 2 diabetic patients with ESRD Int Urol Nephrol, 2011, 43:1155-1160.

[21] Khanna R, Krediet RT. Nolph and gokal's textbook of peritoneal dialysis. Berlin Springer, 2009:781-801.

[22] Almalki MH, Altuwajiri MA, Almethel MS, et al. Subcutaneous versus intraperitoneal insulin for patients with diabetes mellitus on continuous ambulatory peritoneal dialysis; meta-analysis of non-randomized clinical trials. Clin Invest Med, 2012, 35: E132-E143.

[23] Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia, chronic kidney disease, and diabetes mellitus. Mayo Clin Proc, 2014, 89:1564-1571.

(收稿日期:2017-05-10)

(本文编辑:董民)