

指南与共识

改善心血管和肾脏结局的新型抗高血糖药物临床应用中国专家建议

《改善心血管和肾脏结局的新型抗高血糖药物临床应用中国专家建议》工作组

摘要

动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)和(或)慢性肾脏疾病(CKD)不但是 2 型糖尿病(T2DM)常见合并疾病,也是 T2DM 患者致残和致死的首要原因。近年来一系列临床研究证据表明,新型抗高血糖药物胰高糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1 RA)和钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)类药物能显著改善心血管和肾脏结局的临床获益,且安全性良好。为促进 T2DM 的治疗模式从单纯控制血糖转移到改善心血管和肾脏临床结局,中国心血管病学、内分泌学、肾脏病学和神经病学专家组成的专家组梳理了 GLP-1 RA 或 SGLT2i 的心血管保护的临床证据、可能机制和常见不良反应,提出了对这两类药物在临床实践中的合理定位、应用建议和注意事项,鼓励临床医师在临床实践中对 T2DM 患者及早启动并长期维持能够改善心血管和肾脏结局的新型抗高血糖药物治疗。

关键词 2 型糖尿病; 心血管疾病; 慢性肾脏疾病; 胰高糖素样肽-1 受体激动剂; 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂

Expert Consensus on the Use of New Anti-hyperglycemic Agents to Improve Cardiovascular and Renal Outcomes

Task Force on Expert Consensus on the Use of New Anti-hyperglycemic Agents to Improve Cardiovascular and Renal Outcomes

Co-corresponding Authors: GE Junbo, Email: ge.junbo@zs-hospital.sh.cn; HUO Yong, Email: drhuoyong@163.com;

LI Yong, Email: liyong606@126.com; GAO Xiufang, Email: sophiakao@126.com

Abstract

Atherosclerosis cardiovascular disease (ASCVD) and chronic kidney disease (CKD) are common co-morbidities in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and associated with higher morbidity and disability. Newly clinical trials showed that certain sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RA) could significantly reduce the risk of major adverse cardiovascular events (MACE) in T2DM patients and had high safety profiles. These new exciting results triggered a major paradigm shift beyond glucose control to a broader strategy of comprehensive cardiovascular and renal risk reduction. The experts group including cardiology, and endocrinology, nephrology and neurology summarized the key beneficial clinical results of the these clinical trials and the potential mechanisms of SGLT2i and GLP-1 RA, and developed a joint consensus with recommendations to encourage the early initiation and continuous use of the anti-hyperglycemic drugs including SGLT2i and GLP-1 RA to achieve the improvement of cardiovascular and renal outcomes in patients with T2DM in the real world routine practice.

Key words type 2 diabetes mellitus; cardiovascular disease; chronic kidney disease; glucagon-like peptide 1 receptor agonists; sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors

(Chinese Circulation Journal, 2020, 35: 231.)

1 背景

我国成人糖尿病的患病率已高达 10.9%^[1], 据此估算中国至少已有超过 1.1 亿的糖尿病患者人群。

而 2 型糖尿病(T2DM)常常合并动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)和(或)慢性肾脏疾病(CKD)。中国心脏调查^[2]结果显示, 冠心病住院患者中糖尿

病患率为 52.9%;2018 年发表的 CCC-ACS 研究^[3]显示,中国急性冠状动脉综合征(ACS)住院患者中,确诊糖尿病患者占 36.8%,糖代谢异常者占 39.0%。中国肾脏疾病年度报告^[4]显示 CKD 患病率 10.8%,2015 年 CKD 住院患者中,首位病因为糖尿病肾病占 26.9%。中国 3B 研究^[5]显示,门诊就诊的 T2DM 患者中,14.6% 合并心血管疾病、10.1% 合并脑血管疾病、1.5% 合并外周血管疾病、14.4% 合并肾脏疾病;1991~2000 年我国住院糖尿病患者中,31.9% 合并高血压、15.9% 合并心血管疾病、12.2% 合并脑血管疾病、5.0% 合并下肢血管疾病、33.6% 合并肾脏疾病^[6]。心血管和肾脏终点事件是糖尿病大血管和微血管病变的结果,是糖尿病患者最主要的致死原因。大规模流行病学死因研究^[7]发现,43.2% 的中国糖尿病患者死于心脑血管疾病(18.7% 死于缺血性心脏病、17.1% 死于卒中、7.3% 死于其他心血管疾病),5.2% 死于 CKD,其他常见死因是糖尿病酮症酸中毒或昏迷(10.2%)以及癌症(23.3%)。

近年一系列临床研究证据促使 T2DM 的治疗模式从单纯控制血糖转移到改善心血管和肾脏临床结局。UKPDS 35 研究^[8]结果提示长期降糖可能改善新诊断且无血管病变的 T2DM 患者的心血管结局,但是,进一步大规模随机对照临床研究结果则未发现强化降糖带来的心血管结局获益^[9-10],甚至可能使合并心血管疾病或心血管疾病高风险的 T2DM 患者增加不良心血管事件和死亡风险^[11]。某些降糖药物还可能增加心血管风险^[12]。因此,新型抗高血糖药物如二肽基肽酶-4 抑制剂(DPP-4i)、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)、胰高糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1 RA)均进行了心血管结局研究(CVOT)和(或)肾脏结局研究(ROT)以验证其心血管及肾脏安全性和临床获益,结果显示,DPP-4i 安全但无心血管或肾脏保护作用^[13-16];然而,与人 GLP-1 高度同源的 GLP-1 RA 及 SGLT2i 二类药物具有明显优越性:单用无低血糖反应且耐受性和安全性良好的同时,还能显著改善糖尿病患者的血管、肾脏临床预后。基于循证医学研究的证据,我国内分泌专家对 GLP-1 RA 和 SGLT2i 进行了总结,分别发布了临床应用的专家建议^[17-18]。美国糖尿病协会(ADA)、美国临床内分泌医师协会(AACE)联合美国内分泌学会(ACE),ADA 联合欧洲糖尿病研究协会(EASD)以及美国心脏病学会(ACC)等分别发布的关于 T2DM 管理指南和共识^[19-22]虽然推荐首选二甲双胍,但对 T2DM 合并 ASCVD 或心

血管高危风险的患者均明确建议加用 GLP-1 RA 或 SGLT2i。欧洲心脏病学会(ESC)和 EASD 联合发布的《糖尿病,糖尿病前期和心血管疾病指南》^[23],则提出 T2DM 合并 ASCVD 或心血管高危、极高危的患者应首先应用 GLP-1 RA 或 SGLT2i 治疗,如果已经使用二甲双胍应加用 GLP-1 RA 或 SGLT2i 类药物。

鉴于中国糖尿病患病率及心血管疾病发病率和死亡率仍呈显著攀升的态势,为进一步提高临床医师对糖尿病的处理能力,改善糖尿病患者的血管和肾脏结局,中国心血管病学、内分泌学、肾脏病学和神经病学专家,经过多次会议反复研讨,并经广泛征求意见,提出了本建议。本建议旨在简要梳理 GLP-1 RA 或 SGLT2i 的心血管保护的临床证据及其可能机制,明确这两类药物在临床实践中的合理定位和使用注意事项,强化全体临床医师在临床实践中对 T2DM 患者的心血管和肾脏保护理念,及早启动并长期维持能够改善心血管和肾脏结局的新型抗高血糖药物治疗,以期遏止或逆转我国心脑血管和肾脏疾病发病和死亡的上升势头。

2 GLP-1 RA 和 SGLT2i 的药理学特征(附表 1)

人体进食后,刺激远端回结肠释放 GLP-1。GLP-1 与胰岛 β 细胞特异性受体结合后,促进胰岛素的分泌,从而降低血糖水平。体内天然 GLP-1 的半衰期仅数分钟。GLP-1 RA 根据分子结构特点可分为两大类:第一类是基于美洲毒蜥唾液多肽 Exendin-4 结构人工合成,其氨基酸序列与人 GLP-1 同源性较低,如艾塞那肽和利司那肽;第二类是对人 GLP-1 进行结构修饰,保留其生物学效应,但不易被快速降解、延长半衰期,与人 GLP-1 氨基酸序列同源性较高,如利拉鲁肽^[18]。GLP-1 RA 能以葡萄糖浓度依赖性方式,参与机体血糖稳态调节。因此,GLP-1 RA 单用不会导致低血糖。近年发表的 CVOT 结果显示,与人 GLP-1 高度同源性的 GLP-1 RA 具有确凿的心血管保护作用。

SGLT2 是分布在肾脏近曲小管的钠-葡萄糖共转运蛋白,负责 90% 的尿糖重吸收。SGLT2i 能够抑制 SGLT 2 减少原尿中葡萄糖的重吸收(降低肾糖阈),增加尿糖排出,从而在一定程度上降低血糖。SGLT2i 的降糖作用呈现血糖水平依赖性。血糖水平较高时大量葡萄糖被过滤到尿液,此时抑制 SGLT2 的作用更为显著;相反,血糖水平正常时抑制 SGLT2 所致的降低血糖作用轻微。因此,除非同时合用胰岛素或胰岛素促泌剂(如磺脲类和格列脲类药),临床应用 SGLT2i 极少导致低血糖。

GLP-1 RA 和 SGLT2i 均具有利尿、排钠、减轻体重、降低血压和减轻血管炎症的作用。此外, GLP-1 RA 能抑制食物摄入量和胃排空, SGLT2i 亦能增加尿糖和尿酸排泄, 降低血容量, 提高射血分数, 增加心脏能量底物(酮体, 游离脂肪酸)^[21]。

部分 GLP-1 RA 和 SGLT2i 药物能降低主要不良心血管事件(MACE)风险, 减少蛋白尿, 延缓糖尿病肾病的进展, 这种有益作用主要体现在 T2DM 合并 ASCVD 患者身上, 且不一定与糖化血红蛋白(HbA_{1c})降低有关, 但对此二类药物中的各种药物而言, 这种抗动脉粥样硬化的保护作用并非类作用, 而更多表现为不同药物各自的效应。然而, SGLT2i 对心脏泵功能的影响则呈现明显的类作用^[24]。能显著降低心力衰竭住院风险, 无论患者有无糖尿病/心力衰竭/ASCVD, SGLT2i 这种对心脏泵功能的保护与 HbA_{1c} 基线水平或降低幅度无关。

3 GLP-1 RA 和 SGLT2i 改善心血管和肾脏结局的临床证据

3.1 GLP-1 RA

LEADER 研究(利拉鲁肽)^[25-26]、SUSTAIN-6 研究(司美鲁肽)^[27]、REWIND 研究(度拉糖肽)^[28-29]、PIONEER 6 研究(口服司美鲁肽)^[30] 是 GLP-1 RA 具有代表性的 CVOT 研究(表 1), 主要终点均为首次出现心血管死亡率、非致死性心肌梗死、非致死性卒中事件(3P-MACE)的时间。LEADER 研究和 REWIND 研究还对肾脏结局进行了分析^[26, 29]。利拉

鲁肽、司美鲁肽、度拉糖肽均与人 GLP-1 具有高度同源性, 研究证明它们均有改善心血管预后的作用; 而与人同源性低的利司那肽、艾塞那肽没有观察到有统计学意义的心血管保护作用^[31-32]。

对 T2DM 合并 ASCVD 患者, LEADER 研究显示, 利拉鲁肽治疗能显著降低 MACE 风险(-13%), 降低心血管死亡风险(-22%), 同时降低全因死亡风险(-15%)。SUSTAIN-6 研究^[27] 显示每周一次皮下注射司美鲁肽, 能显著降低 MACE 风险(-26%), 其中包括非致死性脑卒中风险的降低(-39%)。PIONEER 6 研究^[30] 表明口服司美鲁肽亦能降低心血管死亡风险(-51%)。新近发表的 REWIND 研究^[28-29] 显示, 在近 70% 的患者为 T2DM 合并 ASCVD 高危因素的受试患者中, 度拉糖肽治疗能显著降低 MACE 风险(-12%), 其中非致死性卒中风险显著降低(-24%)。

在肾脏保护方面, LEADER 研究^[26] 显示利拉鲁肽可降低(-22%)肾脏复合终点结局风险, 包括持续大量白蛋白尿、血清肌酐倍增、终末期肾脏病(ESKD)或因 ESKD 死亡; SUSTAIN-6 研究^[27] 亦提示司美鲁肽可减少新发肾病或肾病恶化的风险; REWIND 研究^[29] 专门对肾脏结局进行了分析, 在 T2DM 合并 ASCVD 或高危因素患者中, 与安慰剂相比, 度拉糖肽治疗能使复合肾脏终点风险降低(-15%), 其中新发大量白蛋白尿、估算肾小球滤过率(eGFR)持续下降 $\geq 30\%$ 的发生率均显著下降。

表 1 GLP-1 RA 改善心血管和肾脏结局的研究

参数	LEADER 研究 ^[25-26]	SUSTAIN-6 研究 ^[27]	REWIND 研究 ^[28-29]	PIONEER 6 研究 ^[30]
药物名称	利拉鲁肽	司美鲁肽	度拉糖肽	口服司美鲁肽
剂量	1.8 mg 或最大耐受量, qd	0.5/1 mg qw	1.5 mg qw	14 mg qd
样本量(例)	9 340	3 297	9 901	3 183
平均年龄(岁)	64.3	64.6	66.2	66.0
平均糖化血红蛋白基线(%)	8.7	8.7	7.3	8.2
合并明确 ASCVD[例(%)]	6 764 (72.4)	2 382 (72.2)	3 114 (31.5)	2 695 (84.7) ^d
随访周期中位数(年)	3.8	2.1	5.4	1.3
3P-MACE [HR (95%CI)]	0.87 (0.78~0.97)	0.74 (0.58~0.95)	0.88 (0.79~0.99)	0.79 (0.57~1.11)
心血管死亡	0.78 (0.66~0.93)	0.98 (0.65~1.48)	0.91 (0.78~1.06)	0.49 (0.27~0.92)
非致死性心肌梗死	0.88 (0.75~1.03)	0.74 (0.51~1.08)	0.96 (0.79~1.16)	1.18 (0.73~1.90)
非致死性卒中	0.89 (0.72~1.11)	0.61 (0.38~0.99)	0.76 (0.61~0.95)	0.74 (0.35~1.57)
心力衰竭住院 ^a [HR (95%CI)]	0.87 (0.73~1.05)	1.11 (0.77~1.61)	0.93 (0.77~1.12)	0.86 (0.48~1.55)
蛋白尿进展 ^b [HR (95%CI)]	0.74 (0.60~0.91)	0.54 (0.37~0.77)	0.77 (0.68~0.87)	—
肾脏结局 ^c [HR (95%CI)]	0.78 (0.67~0.92)	0.64 (0.46~0.88)	0.85 (0.77~0.93)	—

注: ASCVD: 动脉粥样硬化性心血管疾病; GLP-1 RA: 胰高糖素样肽-1 受体激动剂; eGFR: 估算肾小球滤过率; 3P-MACE: 指心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中事件的总和; ESKD: 终末期肾病, 包括 eGFR <15 ml/(min \cdot 1.73 m²) 持续 ≥ 28 d, 持续透析或肾移植。^a: REWIND 研究中指因心力衰竭或急诊住院;^b: LEADER, SUSTAIN-6 以及 REWIND 研究中指新发持续性蛋白尿;^c: LEADER 研究中肾脏结局包括新发持续性大量蛋白尿, 血肌酐持续加倍, eGFR ≤ 45 ml/(min \cdot 1.73 m²) 体表面积, 需要肾脏替代疗法或 ESKD, 或者因肾脏疾病死亡; SUSTAIN-6 研究中肾脏结局包括新发持续性大量蛋白尿, 血肌酐持续加倍, 肌酐清除率 ≤ 45 ml/(min \cdot 1.73 m²) 体表面积, 需要持续的肾脏替代疗法, 或者因肾脏疾病死亡; REWIND 研究中肾脏结局包括首次大量蛋白尿, eGFR 从基线水平持续下降超过 30% 以及慢性肾脏替代疗法; d: 包括慢性肾脏疾病。—: 无

因此, 与人 GLP-1 高度同源的 GLP-1 RA 治疗 T2DM 合并 ASCVD 确诊或高危患者, 能显著降低心血管和肾脏临床转归终点风险, 减少卒中和心肌梗死的发生, 改善生存质量。利拉鲁肽还能显著降低全因死亡, 延长 T2DM 患者的寿命。及早使用度拉糖肽, 或者利拉鲁肽、司美鲁肽对 T2DM 合并 ASCVD 或危险因素的患者, 能够延缓心血管疾病和肾脏疾病的进展, 保护心脑血管及肾脏。

3.2 SGLT2i

EMPA-REG Outcomes 研究 (恩格列净) [33-34]、CANVAS Program 研究 (卡格列净) [35] 和 DECLARE-TIMI 58 研究 (达格列净) [36] 是 SGLT2i 具有代表

性的 CVOT 研究, 预设主要终点均为 3P-MACE; CREDENCE (卡格列净) 是 ROT 研究 [37], 主要终点为 ESKD、血清肌酐翻倍、肾脏或心血管原因死亡的复合终点; DAPA-HF (达格列净) 是针对 T2DM 或非糖尿病的心力衰竭患者预后影响的研究 [38], 主要终点为心力衰竭恶化或心血管死亡复合终点 (表 2)。

对确诊 ASCVD 的 T2DM 患者, EMPA-REG Outcomes 研究 [33-34] 表明, 在完善的降糖药物和抗动脉粥样硬化及抗栓治疗基础上, 恩格列净进一步显著降低 3P-MACE 风险 (-14%) 和因心力衰竭恶化住院风险 (-35%), 同时显著降低心血管原因死亡风险 (-38%) 及全因死亡风险 (-32%)。

表 2 SGLT2i 改善心血管和肾脏结局的研究

参数	EMPA-REG Outcomes 研究 [33-34]	CANVAS Program 研究 [35]	DECLARE-TIMI 58 研究 [36]	CREDENCE 研究 [37]	DAPA-HF 研究 [38]
药物名称	恩格列净	卡格列净	达格列净	卡格列净	达格列净
剂量	10/25 mg qd	100/300 mg qd	10 mg qd	100 mg qd	10 mg qd
样本量 (例)	7 020	10 142	17 160	4 401	4 744
平均年龄 (岁)	63.1	63.3	63.9	63.0	66.3
平均糖化血红蛋白基线 (%)	8.1	8.2	8.3	8.3	-
合并明确 ASCVD [例 (%)]	6 964 (99.2)	6 656 (65.6)	6 974 (40.6)	2 220 (50.4)	-
有心力衰竭病史 [例 (%)]	706 (10.1)	1 461 (14.4)	1 724 (10.0)	652 (14.8)	4 744 (100.0)
随访周期中位数 (年)	3.1	2.4	4.2	2.6	1.5
3P-MACE [HR (95%CI)]	0.86 (0.74~0.99)	0.86 (0.75~0.97)	0.93 (0.84~1.03)	0.80 (0.67~0.95)	-
心血管死亡	0.62 (0.49~0.77)	0.87 (0.72~1.06)	0.98 (0.82~1.17)	0.78 (0.61~1.00)	0.82 (0.69~0.98)
非致死性心肌梗死	0.87 (0.70~1.09)	0.85 (0.69~1.05)	0.89 (0.77~1.01)	-	-
非致死性卒中	1.24 (0.92~1.67)	0.90 (0.71~1.15)	1.01 (0.84~1.21)	-	-
心力衰竭住院 [HR (95%CI)]	0.65 (0.50~0.85)	0.67 (0.52~0.87)	0.73 (0.61~0.88)	0.61 (0.47~0.80)	0.70 (0.59~0.83)
蛋白尿进展 ^a [HR (95%CI)]	0.62 (0.54~0.72)	0.73 (0.67~0.79)	0.84 (0.79~0.89)	-	-
肾脏结局 ^b [HR (95%CI)]	0.54 (0.40~0.75)	0.60 (0.47~0.77)	0.53 (0.43~0.66)	0.70 (0.59~0.82)	0.71 (0.44~1.16)

注: ASCVD: 动脉粥样硬化性心血管疾病; 3P-MACE: 指心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中事件的总和; SGLT2i: 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; eGFR: 估算肾小球滤过率; ESKD: 终末期肾病。^a: EMPA-REG Outcomes 研究中指进展成大量蛋白尿; CANVAS Program 研究中指蛋白尿增加 >30%, 包括从正常蛋白尿到微量或大量蛋白尿, 或者从微量蛋白尿进展到大量蛋白尿; DECLARE-TIMI 58 研究中指正常蛋白尿进展到微量或大量蛋白尿的综合风险。^b: EMPA-REG Outcomes 研究中肾脏结局指血肌酐增至双倍, 并伴随 eGFR ≤ 45 ml/(min \cdot 1.73 m 2), 启动肾脏替代治疗或者因肾脏疾病死亡的综合风险; CANVAS Program 研究中肾脏结局指 eGFR 下降 40%, 肾脏替代疗法或者因肾脏疾病死亡的综合风险; DECLARE-TIMI 58 研究中肾脏结局指 eGFR 下降 >40% 至 <60 ml/(min \cdot 1.73 m 2), ESKD 或者因肾脏疾病死亡的综合风险; CREDENCE 研究中肾脏结局指 ESKD, 血肌酐加倍或者因为肾脏疾病或心血管疾病死亡的综合事件; DAPA-HF 研究中肾脏结局指 eGFR 持续下降超过 50% 或 ESKD [持续 ≥ 28 d, eGFR <15 ml/(min \cdot 1.73 m 2)], 持续透析或肾移植或因肾脏原因死亡。-: 无

CANVAS Program 研究和 DECLARE-TIMI 58 研究, 纳入确诊 ASCVD 或具有 ASCVD 高危因素的 T2DM 患者, 前者显示卡格列净降低 3P-MACE 风险 (-14%)、以及心血管死亡和心力衰竭的复合终点风险 (-22%); 后者可能由于纳入更多未确诊 ASCVD 患者, 显示达格列净与安慰剂比 3P-MACE 风险差异无统计学意义, 但达格列净显著降低心血管原因死亡和心力衰竭住院的风险 (-17%)。

新近公布的 DAPA-HF 研究 [38] 显示, 无论既往有无 T2DM 病史, 在完善的抗心力衰竭治疗基础

上, 达格列净能显著降低心力衰竭恶化复合终点风险 (-26%), 心血管原因死亡风险 (-18%) 以及全因死亡风险 (-17%)。这一结果直接确认了达格列净对于心力衰竭患者的治疗获益, 且这种治疗获益与心力衰竭患者是否合并 T2DM 以及基线 HbA_{1c} 水平无关。

肾脏保护方面, EMPA-REG Outcomes 研究 [33-34]、CANVAS Program 研究 [35]、DECLARE-TIMI 58 研究 [36] 均显示, 即使在充分的肾素-血管紧张素系统抑制剂基础上, SGLT2i 均对 T2DM 患者具有极其显著的肾脏保护作用。CREDENCE 研究 [37] 进一步证

实,对 T2DM 合并具有蛋白尿的 CKD[eGFR 30~90 ml/(min·1.73 m²)]患者,卡格列净能够显著降低 ESKD、血肌酐翻倍、肾脏/心血管死亡的复合终点风险(-30%),同时显著降低 3P-MACE 风险(-20%)和心力衰竭住院风险(-39%)。CREDESCENCE 研究为 SGLT2i 治疗 T2DM 合并 CKD 患者,为同时改善肾脏及心血管预后提供了直接证据。

因此,无论对于合并 ASCVD 或心血管高风险因素的 T2DM 患者,SGLT2i 具有非常明确的改善心血管结局的作用,其中对于心力衰竭的改善尤为突出,同时一致地显示出对肾脏的保护作用。

4 GLP-1 RA 和 SGLT2i 的临床应用建议

对于 T2DM 患者的药物治疗,应该采取综合性的策略,包括降糖、降压、调脂(主要是降低低密度脂蛋白胆固醇)及应用阿司匹林治疗,以预防心血管疾病和糖尿病微血管病变的发生。其中,血糖调控目标的首要原则是个体化,应根据患者的年龄、病程、预期寿命、并发症或合并症病情严重程度等进行综合考虑。对 T2DM 患者已经接受降糖药物治疗而血糖控制不佳或血糖水平过高的初诊 T2DM 患者,须在内分泌专科医师指导下制定安全有效的血糖控制药物治疗方案。

根据已有的大规模随机对照心血管及肾脏结局研究结果,与其它各类降糖药物相比,GLP-1RA 和 SGLT2i 不仅能安全有效调控血糖,无低血糖反应(除非与胰岛素或胰岛素促泌剂合用),耐受性好,而且在改善 T2DM 患者的心血管及肾脏结局方面具

有出色优势。因此,GLP-1 RA 和 SGLT2i 均可作为 T2DM 患者的首选药物之一。

4.1 适用人群

4.1.1 合并 ASCVD 的 T2DM: 降糖药物首选 GLP-1 RA(利拉鲁肽、司美鲁肽、度拉糖肽)或 SGLT2i(恩格列净、卡格列净、达格列净)。

4.1.2 伴有 ASCVD 高危因素的 T2DM: 降糖药物首选 GLP-1 RA(度拉糖肽、利拉鲁肽、司美鲁肽)或 SGLT2i(达格列净、卡格列净、恩格列净)。

4.1.3 心力衰竭[左心室射血分数(LVEF)<40%]合并 T2DM: 降糖药物首选 SGLT2i(达格列净、恩格列净、卡格列净)。

4.1.4 心力衰竭(LVEF<40%)不合并 T2DM: 推荐 SGLT2i(达格列净)为心力衰竭基础治疗药物之一。

4.1.5 CKD 合并 T2DM: 降糖药物首选 GLP-1 RA[度拉糖肽、司美鲁肽、利拉鲁肽,适用于 eGFR ≥ 15 ml/(min·1.73 m²)者];或 SGLT2i[卡格列净、恩格列净、达格列净,适用于 eGFR ≥ 45 ml/(min·1.73 m²)者;密切随访下可用于 eGFR ≥ 30 ml/(min·1.73 m²)者]。

4.1.6 肥胖或超重合并 T2DM: 降糖药物优先考虑 GLP-1 RA(利拉鲁肽、司美鲁肽、度拉糖肽),或 SGLT2i(恩格列净、卡格列净、达格列净)治疗。

4.2 使用方法(表 3)

GLP-1 RA 主要为皮下注射针剂,口服司美鲁肽美国 FDA 刚刚批准上市。

SGLT2i 均为口服药物,均为固定剂量治疗。

表 3 GLP-1 RA 和 SGLT2i 药物使用方法一览表

药物名称	起始剂量	剂量递增	使用方法
GLP-1 RA			
利拉鲁肽	0.6 mg/d	至少 1 周后,应加量至 1.2 mg/d,最大推荐剂量为 1.8 mg/d	每日一次,皮下注射。注射部位可选择腹部、大腿或者上臂。无需根据进餐时间给药
司美鲁肽	0.25 mg/周	4 周后应加量至 0.5 mg/周,再 4 周后可加至最大推荐剂量 1 mg/周	每周一次,皮下注射。注射部位可选择腹部、大腿或者上臂。建议每周在同一天给药,若需更改时间,距上次给药应超过 48 h。若漏给药,应在 5 d 内补给药;超过 5 d,应放弃这次给药,等到原定下次给药时间再给药
口服司美鲁肽	3 mg/d	4 周后应加量至 7 mg/d,又 4 周后可加至 14 mg/d	每日一次,口服。第一餐餐前(与进食至少间隔半小时)吞服
度拉糖肽	0.75 mg/周	据血糖情况,可加量至 1.5 mg/周。最大推荐剂量为 1.5 mg/周	每周一次,皮下注射。注射部位可选择腹部、大腿或上臂。无需根据进餐时间给药。建议每周在同一天给药,若需更改时间,距上次给药应超过 72 h。若漏给药,如距下次给药至少为 72 h,应尽快补给药;如距下次给药少于 72 h,应放弃这次给药,等到原定下次给药时间再给药
SGLT2i			
恩格列净	10 mg/d		每日一次,口服。晨服,不受进食限制
卡格列净	100 mg/d		每日一次,口服。第一餐餐前服用
达格列净	10 mg/d		每日一次,口服。晨服,不受进食限制

注:GLP-1 RA:胰高糖素样肽-1 受体激动剂;SGLT2i:钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂

4.3 临床安全性

4.3.1 禁忌证:(1) GLP-1 RA 禁用于: 甲状腺髓样癌(MTC)病史或家族史患者; 2 型多发性内分泌肿瘤综合征(MEN2)患者。(2) SGLT2i 禁用于: 严重肾损害 [$eGFR < 30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] 或透析患者。

4.3.2 GLP-1 RA 常见不良反应及处理原则:(1) 胃肠道反应: 较常见。呈剂量依赖性, 可随治疗时间延长而减轻。临床使用可从小剂量起始, 逐渐加量。(2) GLP-1 RA 有延缓胃排空的作用, 可能加重严重胃肠道疾病, 如炎症性肠病或胃轻瘫患者的胃肠道不适, 因而在此类患者中应慎用。(3) 临床应用中有报告急性胰腺炎的发生。故出于安全性考虑, 如果怀疑发生了胰腺炎, 应立即停用该类药物。

4.3.3 SGLT2i 常见不良反应及处理原则:(1) 泌尿生殖道感染: 多为轻到中度细菌或真菌感染, 常规抗感染治疗有效。建议患者注意个人外阴部卫生, 适量饮水, 保持排尿通畅, 可减少感染的发生。(2) 糖尿病酮症酸中毒: 少见。如出现腹痛、恶心、呕吐、乏力、呼吸困难时, 需立即检测血酮体和动脉血酸碱度以明确诊断。确诊后应立即停用 SGLT2i, 并遵循糖尿病酮症酸中毒治疗程序进行治疗。

4.3.4 肾功能 (附表 2): 轻度肾功能不全患者无需调整 GLP-1 RA 和 SGLT2i 的药物剂量。 $eGFR < 45 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 患者不建议使用 SGLT2i, $eGFR < 30 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 患者禁用 SGLT2i。 $eGFR < 15 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 患者不建议使用 GLP-1 RA; 司美鲁肽不受肾功能影响, 且无需调整剂量。

4.3.5 肝功能 (附表 2): 轻中度肝功能异常: GLP-1 RA 或 SGLT2i 均可使用, 无需调整剂量。

4.3.6 妊娠期、哺乳期女性及未成年人, 由于缺乏安全性数据, GLP-1 RA 和 SGLT2i 均不适用。

5 总结

T2DM 常常合并 ASCVD、CKD, 因此建议对于已诊断为其中之一的患者, 应对是否存在另外两种疾病状态进行筛查和评估, 全面考虑药物选择和达标控制, 并按照相应的疾病指南进行规范治疗。在糖代谢调整药物的选择上, 应该优先选择对心血管和肾脏具有明确临床获益证据的药物。

基于循证医学的原则, 本专家组建议推荐对于 T2DM 合并 ASCVD 或高危因素、CKD 的患者, 应该首先考虑选用已被证实改善心血管和肾脏结局的 GLP-1 RA 或 SGLT2i, 并及早启动治疗, 以降低 ASCVD 和心力衰竭风险, 延缓肾脏病变的进程, 改善患者生存质量和延长患者寿命。对已经在接受二

甲双胍治疗的 T2DM 患者, 亦须加用有获益证据的 GLP-1 RA 或 SGLT2i。对心力衰竭的患者, 无论是否合并 T2DM, 建议新增 SGLT2i 作为基础治疗药物之一。GLP-1 RA 和 SGLT2i 安全性和耐受性好, 但在使用过程中仍应注意掌握好注意事项和用药原则。

工作组主席: 葛均波 (复旦大学附属中山医院), 霍勇 (北京大学第一医院)

工作组成员 (按姓氏拼音顺序排列): 陈红 (北京大学人民医院), 陈晓农 (上海交通大学附属瑞金医院), 董强 (复旦大学附属华山医院), 董吁钢 (中山大学附属第一医院), 高秀芳 (复旦大学附属华山医院), 葛均波 (复旦大学附属中山医院), 郭立新 (卫生部北京医院), 郭艺芳 (河北省人民医院), 郝传明 (复旦大学附属华山医院), 洪天配 (北京大学第三医院), 黄恺 (华中科技大学同济医学院协和医院), 霍勇 (北京大学第一医院), 纪立农 (北京大学人民医院), 李小英 (复旦大学附属中山医院), 李勇 (复旦大学附属华山医院), 梁馨苓 (广东省人民医院), 刘靖 (北京大学人民医院), 刘丽萍 (首都医科大学天坛医院), 刘梅林 (北京大学第一医院), 母义明 (中国人民解放军总医院), 彭道泉 (中南大学附属湘雅二院), 彭永德 (上海交通大学上海市第一人民医院), 钱菊英 (复旦大学附属中山医院), 史旭波 (首都医科大学附属同仁医院), 唐熠达 (中国医学科学院阜外医院), 童南伟 (四川大学华西医院), 万建新 (福建医科大学附属第一医院), 吴永贵 (安徽医科大学附属第一医院), 徐安定 (暨南大学附属医院), 徐钢 (华中科技大学附属同济医院), 徐以诚 (中国医学科学院北京协和医院), 谢良地 (福建医科大学附属第一医院), 严晓伟 (中国医学科学院北京协和医院), 杨进刚 (中国医学科学院阜外医院), 赵冬 (首都医科大学附属安贞医院), 赵明辉 (北京大学第一医院), 邹大进 (海军军医大学长海医院)

执笔专家: 高秀芳, 李勇

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. JAMA, 2017, 317(24): 2515-2523. DOI: 10.1001/jama.2017.7596.
- [2] Hu DY, Pan CY, Yu JM, et al. The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China Heart Survey[J]. Eur Heart J, 2006, 27(21): 2573-2579.
- [3] Zhou M, Liu J, Hao YC, et al. Prevalence and in-hospital outcomes of diabetes among patients with acute coronary syndrome in China: findings from the Improving Care for Cardiovascular Disease in China-Acute Coronary Syndrome Project[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17: 147-160. DOI: 10.1186/s12933-018-0793-x.
- [4] Zhang L, Zhao MH, Zuo L, et al. China kidney disease network (CK-NET) 2015 annual data report. kidney int suppl. (2011) [J]. 2019, 9(1): e1-e81. DOI: 10.1016/j.kisu.2018.11.001.
- [5] Ji L, Hu D, Pan C, et al. Primacy of the 3B approach to control risk factors for cardiovascular disease in type 2 diabetes patients[J]. Am J Med, 2013, 126(10): 925 e11-22. DOI: org/10.1016/j.amjmed.2013.02.035.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会糖尿病慢性并发症调查组. 全国住院糖

- 尿病患者慢性并发症及其相关危险因素 10 年回顾性调查分析 [J]. 中国糖尿病杂志, 2003, 11(4): 232-237.
- [7] 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.
- [8] Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study[J]. BMJ, 2000, 321(7258): 405-412.
- [9] ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 358(24): 2560-2572.
- [10] Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2009, 360(2): 129-139.
- [11] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 358(24): 2545-2559. DOI: 10. 1056/NEJMoa0802743.
- [12] Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes[J]. N Engl J Med, 2007, 356(24): 2457-2471.
- [13] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. N Engl J Med, 2013, 369(14): 1317-1326. DOI: 10. 1056/NEJMoa1307684.
- [14] White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2013, 369(14): 1327-1335. DOI: 10. 1056/NEJMoa1305889.
- [15] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2015, 373(3): 232-242. DOI: 10. 1056/NEJMoa1501352.
- [16] 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.
- [17] 纪立农, 郭立新, 郭晓蕙, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT2) 抑制剂临床合理应用中国专家建议 [J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(10): 865-870. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-7851. 2016. 12. 004.
- [18] 纪立农, 邹大进, 洪天配, 等. GLP-1 受体激动剂临床应用专家指导 [J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(5): 353-361. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-6187. 2018. 05. 001.
- [19] American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2020[J]. Diabetes Care, 2020. 43(Suppl 1): S98-S110. DOI: 10. 2337/dc20-s009.
- [20] 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 - 2020 executive summary [J]. Endocr Pract, 2020, 26(1): 107-139. DOI: 10. 4158/CS-2019-0472.
- [21] Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[J]. Diabetologia, 2020, 63(2): 221-228. DOI: 10. 1007/s00125-019-05039-w.
- [22] Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2018 ACC expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology Task Force on expert consensus decision pathways [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(24): 3200-3223. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2018. 09. 020.
- [23] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD [J]. Eur Heart J, 2020, 41(2): 255-323. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehz486.
- [24] Giugliano D, Esposito K, Ceriello A. From pump to sink: the hydraulic connection of type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 159: 107772. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2019. 06. 013.
- [25] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2016, 375(4): 311-322. DOI: 10. 1056/NEJMoa1603827.
- [26] Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2017, 377(9): 839-848. DOI: 10. 1056/NEJMoa1616011.
- [27] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1834-1844. DOI: 10. 1056/NEJMoa1607141.
- [28] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2019, 394(10193): 121-130. DOI: 10. 1016/S0140-6736(19)31149-3.
- [29] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2019, 394(10193): 131-138. DOI: 10. 1016/S0140-6736(19)31150-X.
- [30] Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2019, 381(9): 841-851. DOI: 10. 1056/NEJMoa1901118.
- [31] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome[J]. N Engl J Med, 2015, 373(23): 2247-57. DOI: 10. 1056/NEJMoa1509225.
- [32] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2017, 377(13): 1228-1239. DOI: 10. 1056/NEJMoa1612917.
- [33] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2015, 373(22): 2117-2128. DOI: 10. 1056/NEJMoa1504720.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy[J]. N Engl J Med, 2019, 380(24): 2295-2306. DOI: 10. 1056/NEJMoa1811744.
- [38] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2019, 381(21): 1995-2008. DOI: 10. 1056/NEJMoa1911303.

附表 1 GLP-1 RA 和 SGLT2i 的药理学特征

药物名称	生物利用度 (%)	血药浓度 达峰时间	血清蛋白 结合率 (%)	药物清除 半衰期	稳态分布 容积 (L)	降糖作用 (CVOT 的结果)		
						剂量	基线 HbA _{1c} (%)	HbA _{1c} 降幅 (%)
GLP-1 RA								
利拉鲁肽	55	8~12 h	>98	13 h	11~17	1.8 mg 或 最大耐受量	8.7	平均 -0.40 (-0.45 至 -0.34)
司美鲁肽	89	1~3 d	>99	1 周	12.5	0.5 mg qw	8.7	平均 -0.7
						1 mg qw	8.7	平均 -1.0
口服司美鲁肽	0.4~1.0	1 h	>99	1 周	8	14 mg qd	8.2	平均 -0.7
度拉糖肽	47~85	48 h	—	4.5~4.7 d	17.4~19.2	1.5 mg qw	7.3	平均 -0.61 (-0.58 至 -0.65)
SGLT2i								
恩格列净	60	1.0~1.5 h	86.2	12.4 h	73.8	10 mg	8.1	12 周时 -0.54 (-0.58 至 -0.49); 94 周时 -0.42 (-0.48 至 -0.36); 206 周时 -0.24 (-0.40 至 -0.08)
						25 mg	8.1	12 周时, -0.60 (-0.64 至 -0.55); 94 周时 -0.47 (-0.54 至 -0.41); 206 周时, -0.36 (-0.51 至 -0.20)
卡格列净	65	1.0~1.25 h	99	13.1 h	83.5	100/300 mg	8.2	平均 -0.58 (-0.61 至 -0.56)
达格列净	78	<2 h	91	12.9 h	118	10 mg	8.3	平均 -0.42 (-0.45 至 -0.40)

注: GLP-1 RA: 胰高糖素样肽-1 受体激动剂; SGLT2i: 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; HbA_{1c}: 糖化血红蛋白。-: 无

附表 2 GLP-1 RA 和 SGLT2i 药物在肝肾功能异常患者中的使用建议

药物名称	肾功能异常	肝功能损害
GLP-1 RA		
利拉鲁肽	无需调整剂量 eGFR<15 ml/(min·1.73 m ²), 不建议使用	轻、中度肝损害无需调整剂量, 不推荐用于重度肝损害
司美鲁肽	无需调整剂量	无需调整剂量
口服司美鲁肽	无需调整剂量	无需调整剂量
度拉糖肽	无需调整剂量 eGFR<15 ml/(min·1.73 m ²), 不建议使用	无需调整剂量, 但肝损害者的使用经验有限, 谨慎使用
SGLT2i		
恩格列净	eGFR ≥ 45 ml/(min·1.73 m ²), 无需调整剂量 eGFR < 45 ml/(min·1.73 m ²), 不建议使用 eGFR < 30 ml/(min·1.73 m ²), 禁用	轻、中度肝损害无需调整剂量, 不推荐用于重度肝损害
卡格列净	eGFR ≥ 60 ml/(min·1.73 m ²), 无需调整剂量 eGFR 45~60 ml/(min·1.73 m ²), 剂量限制为 100 mg/d eGFR < 45 ml/(min·1.73 m ²), 不建议使用 eGFR < 30 ml/(min·1.73 m ²), 禁用	轻、中度肝损害无需调整剂量, 不推荐用于重度肝损害
达格列净	eGFR ≥ 45 ml/(min·1.73 m ²), 无需调整剂量 eGFR < 45 ml/(min·1.73 m ²), 不建议使用 eGFR < 30 ml/(min·1.73 m ²), 禁用	轻、中度肝损害无需调整剂量, 不推荐用于重度肝损害

注: GLP-1 RA: 胰高糖素样肽-1 受体激动剂; SGLT2i: 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; eGFR: 估算肾小球滤过率

(收稿日期: 2019-11-02)

(编辑: 汪碧蓉)