

**IAN H. de BOER, MD, MS**  
**医学教授**  
**流行病学兼职教授**  
**肾脏病与肾脏研究所**  
**华盛顿大学**  
**华盛顿州西雅图（美国）**

## **糖尿病合并慢性肾脏病（CKD）患者的优化管理**

# 披露事项

根据认证委员会的政策，  
美国糖尿病学会要求向参会者披露以下信息：

IAN de BOER博士

研究支持	NIDDK, NHLBI, ADA, JDRF, Medtronic, Abbott
演讲组织	
咨询小组/顾问	Boehringer-Ingelheim, Cycleron Therapeutics, George Clinical, Goldfinch Bio, Ironwood
股东/利益相关方	
雇员	



## Doing Better for Diabetes and Chronic Kidney Disease (CKD) (On-Demand)

Presented by Luiza Caramori, Nilka Ríos Burrows, Susanne Nicholas, Peter  
Rossing, Katherine Tuttle

06/12/2020 02:00 PM CDT

### Symposium

*Theme Area: Acute and Chronic Complications*

### **Doing Better for Diabetes and Chronic Kidney Disease (CKD)**

Chair: TBD

2:00 p.m.-2:30 p.m.

*The Worldwide Impact of Diabetes and CKD*

Nilka Rios Burrows, MT, MPH

2:30 p.m.-3:00 p.m.

*Identification of Diabetes and CKD in Clinical Practice*

Susanne Nicholas, MD, MPH, PhD

3:00 p.m.-3:30 p.m.

*Recommendations for Glycemia Monitoring and Targets in CKD*

Peter Rossing, MD, DMSc

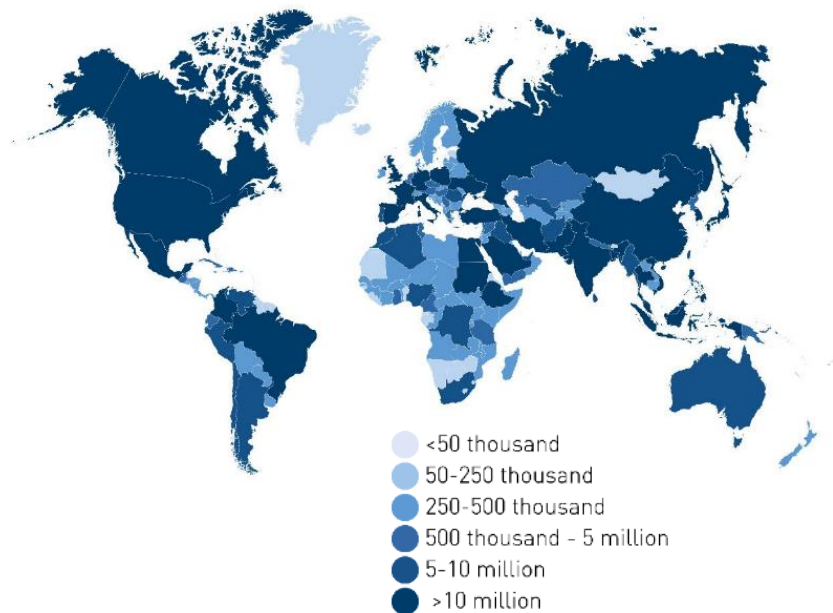
3:30 p.m.-4:00 p.m.

*Recommended Therapies for the Treatment of CKD in Diabetes*

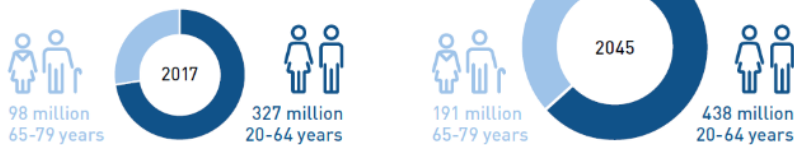
Katherine R. Tuttle, MD, FACP, FASN, FNKF

# 糖尿病是全世界慢性肾脏病最常见的原因

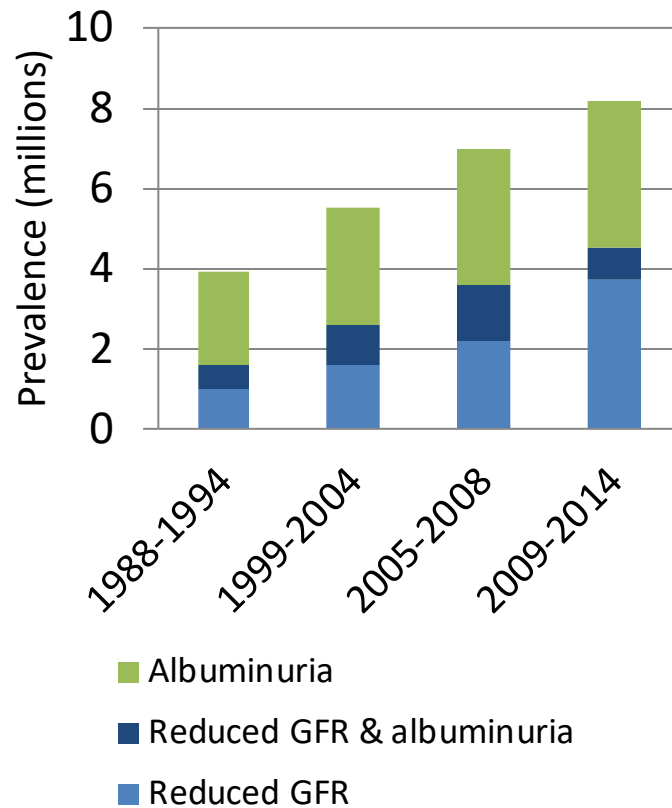
## 糖尿病患病率在全球范围内日益升高 (IDF)



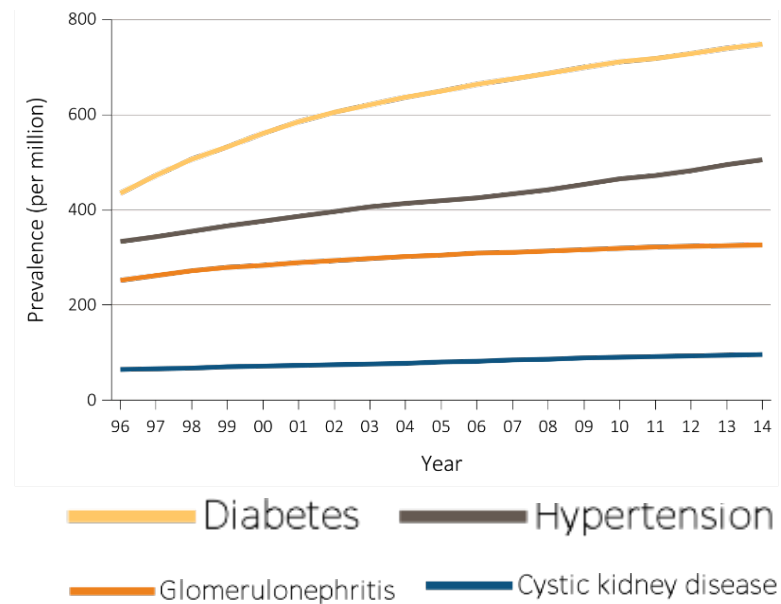
Diabetes by age (20-79 years)



## 糖尿病和CKD成比例增加 (NHANES)



## 糖尿病是ESKD的主要原因 (USRDS)



IDF糖尿病地图第8版  
Afkarian M et al, JAMA 2016  
USRDS 2016年度数据报告

# 糖尿病合并CKD的筛查和分期

## ADA指南2020

- 筛查项目：
  - 尿白蛋白-肌酐比值(ACR)，以及
  - 估算的肾小球过滤率 ( eGFR )
- 开始时间：
  - T1D：病程达5年时
  - T2D：诊断时
- 筛查频率：
  - 每年，或
  - 如ACR $\geq$ 30 mg/g或eGFR <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>，则每年两次

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	$\geq$ 90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

# UCLA-普罗维登斯圣约瑟夫医疗集团EHR

提供基础设施  
用于：



# 成年CKD患者中UACR、UPCR报告率低

	All CKD	CKD/DM-PDM/HTN	CKD/HTN	CKD/DM-PDM	CKD Only
	N=606,064 (%)	N=300,157 (%)	N=134,500 (%)	N=81,266 (%)	N=90,141
Clinical characteristics					
UACR					
≤ 30 mg/g	17,651 (3)	12,703 (4)	1,776 (1)	2,224 (3)	948 (1)
> 30 and ≤ 300 mg/g	27,227 (4)	21,435 (7)	1,089 (1)	4,066 (5)	637 (1)
> 300 mg/g	7,673 (1)	5,860 (2)	509 (<1)	995 (1)	309 (<1)
Not Measured	553,513 (91)	260,159 (87)	131,126 (97)	73,981 (91)	88,247 (98)
UPCR					
≤ 150 mg/g	14,467 (2)	7,823 (3)	2,723 (2)	2,076 (3)	1,845 (2)
> 150 and ≤ 500 mg/g	5,688 (1)	3,087 (1)	1,163 (1)	763 (1)	675 (1)
> 500 mg/g	4,880 (1)	2,978 (1)	785 (<1)	696 (1)	421 (<1)
Not Measured	581,029 (96)	286,269 (95)	129,829 (97)	77,731 (96)	87,200 (97)
	median, IQR (n)				
Age (years)	70, 59-81 (606,064)	70, 60-79 (300,157)	72, 60-83 (134,500)	73, 63-83 (81,266)	64, 42-81 (90,141)
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	53, 41-61 (524,169)	54, 43-63 (266,838)	53, 44-59 (115,061)	49, 35-59 (74,366)	53, 41-66 (67,904)
	mean±SD (n)				
SBP (mm Hg)	129±18 (365,561)	131±18 (202,951)	132±18 (92,051)	119±17 (25,533)	119±16 (45,026)
DBP (mm Hg)	72±11 (365,561)	72±10 (202,951)	74±11 (92,051)	67±10 (25,533)	70±10 (45,026)

# DKD早期诊断率低的应对策略





# 血糖控制的重要性

避免高血糖症状

持久显著减少微血管并发症

- DCCT研究：降低50-76% ( HbA1c从9%降至7% )
- UKPDS研究：降低25% ( HbA1c从7.9%降至7% )
- HbA1c从较高水平下降带来的获益最大

T2DM中血糖控制的大血管获益不确定

获益见效慢，而降糖治疗不当的危害却可能更迫近

# 平衡个体化降糖目标的风险和获益

## 较严格的控制

- 无低血糖
- 复杂性低/联合用药少
- 生活方式干预或仅二甲双胍治疗
- 病程短
- 预期寿命长
- 无CVD



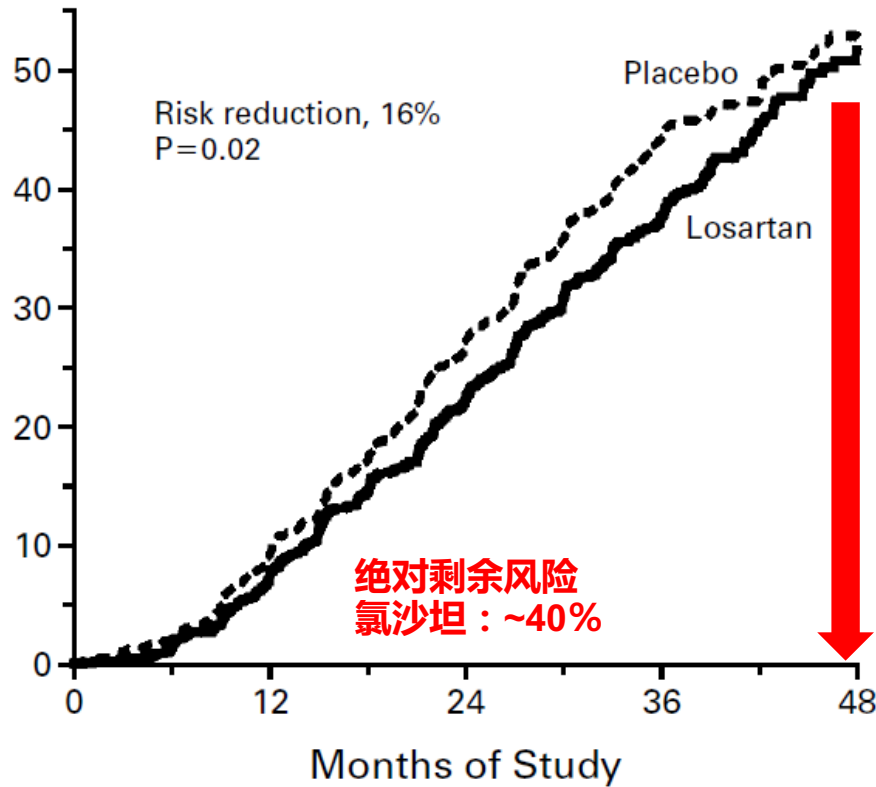
## 较宽松的控制

- 严重低血糖病史
- 联合治疗多
- 病程长
- 预期寿命有限
- 多种合并症
- CVD

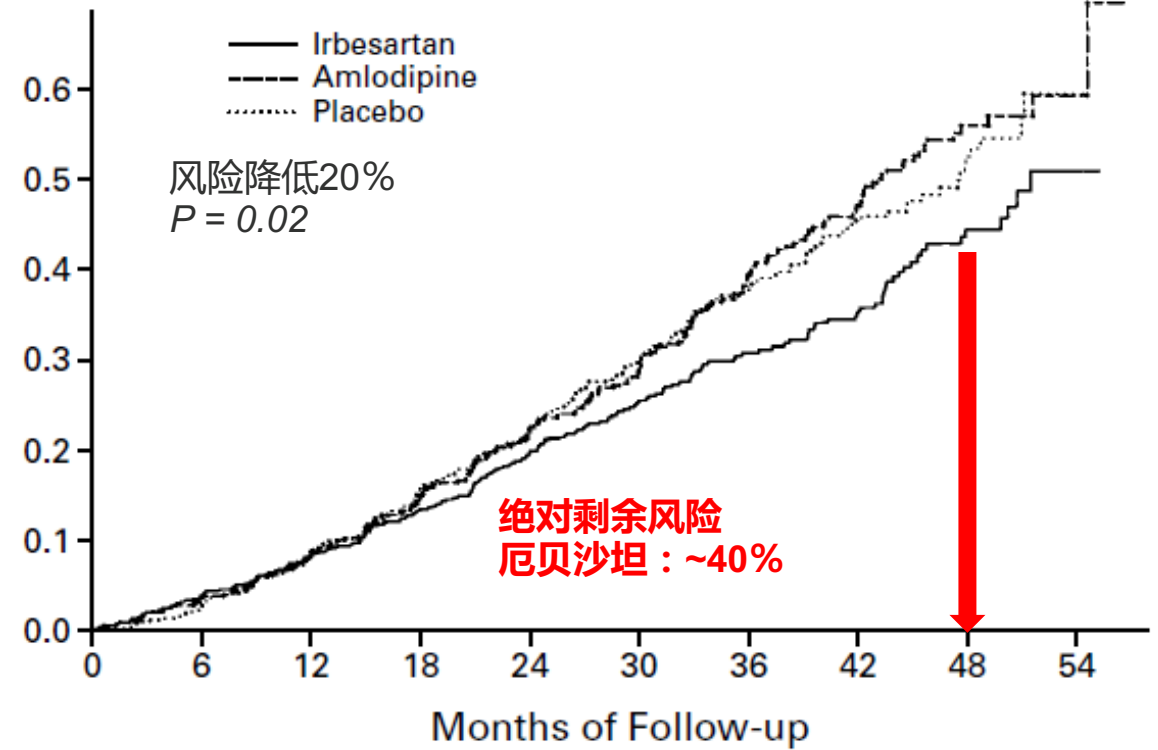
# 血管紧张素受体阻滞剂用于合并CKD的2型糖尿病

## 血清肌酐倍增、ESKD或死亡

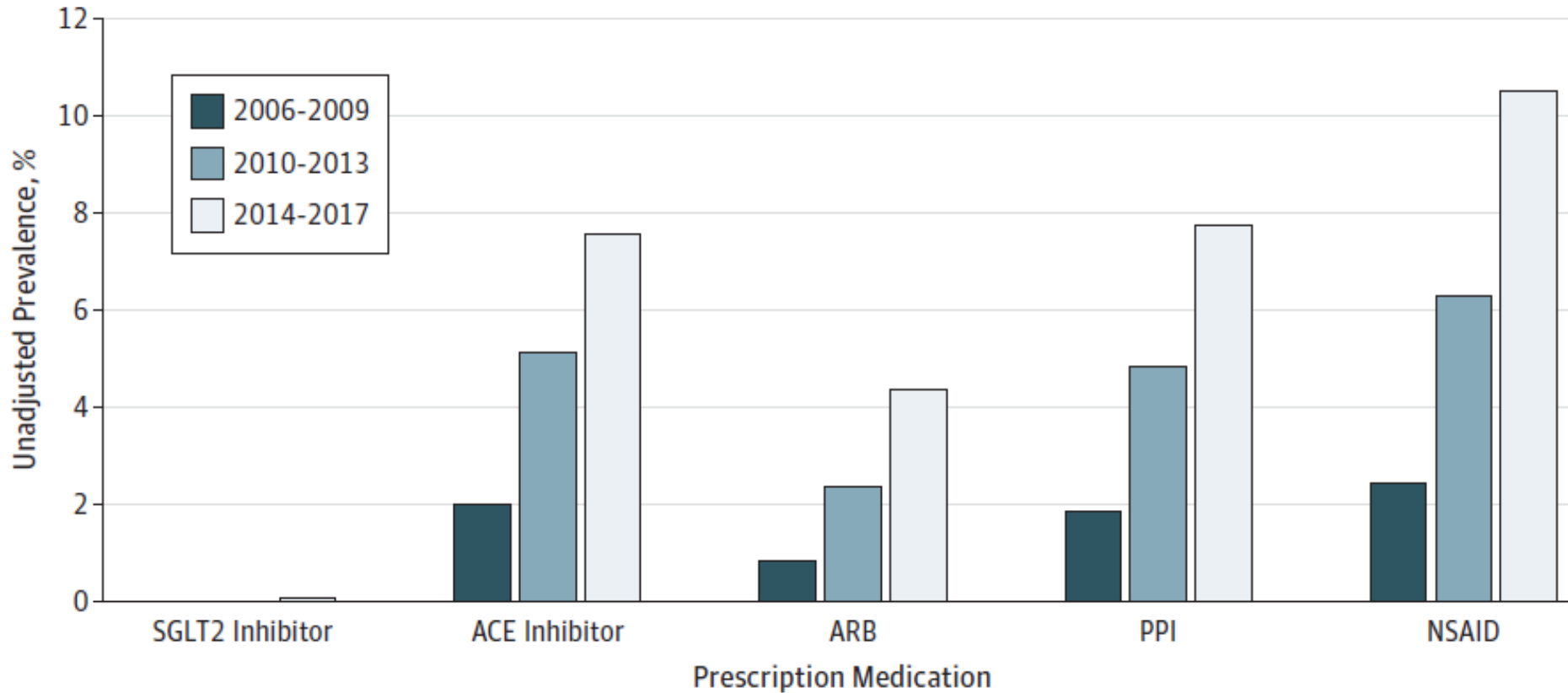
### RENAAL



### IDNT

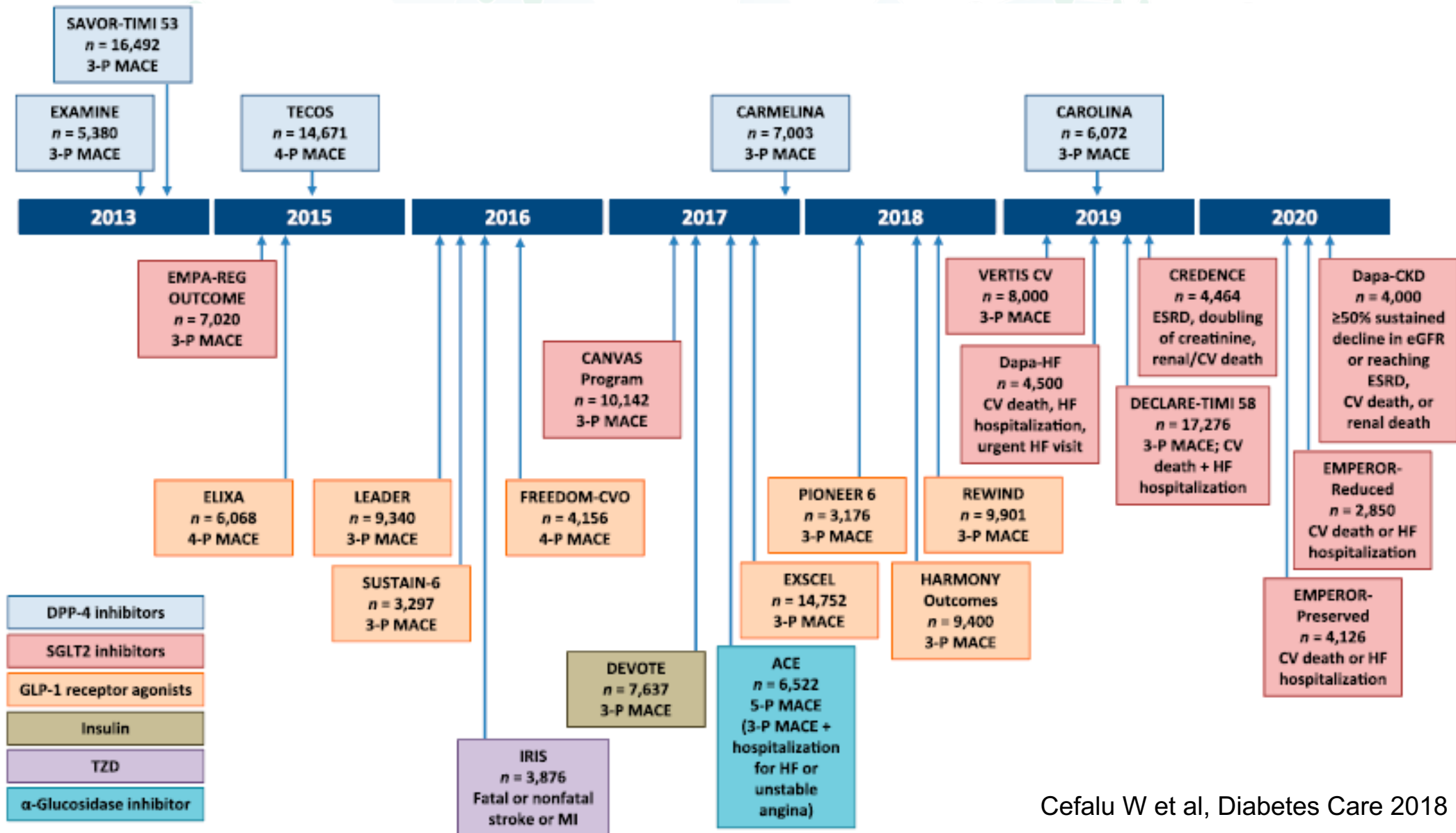


# CKD 3-5期DN患者中的药物使用 两家美国大型医疗集团 ( N = 660,000 )



**合并CKD和高血压的糖尿病患者：  
使用ACEI/ARB  
比例为25%**

# 新型降糖药物的心血管结局试验



Cefalu W et al, Diabetes Care 2018



# KDIGO CKD患者中的糖尿病 管理临床诊疗指南

KDIGO指南共同主席：  
Ian de Boer, MD, MS  
Peter Rossing, MD, DMSc

# SGLT2抑制剂重要试验

	EMPA-REG	CANVAS	DECLARE	CREDENCE	DAPA-CKD
药物	恩格列净	卡格列净	达格列净	卡格列净	达格列净
N	7,020	10,142	17,160	4,401	4,304
CVD患者比例 ( % )	100	72	40	50	37
eGFR低限*	30	30	60	30	25
ASCVD HR	0.86 ( 0.75-0.99 )	0.86 ( 0.75-0.97 )	0.83 ( 0.73-0.95 )	0.80 ( 0.67-0.95 )	N/A
心力衰竭HR	0.65 ( 0.50-0.85 )	0.67 ( 0.52-0.97 )	0.73 ( 0.61-0.88 )	0.61 ( 0.47-0.80 )	0.71 ( 0.55-0.92 )
肾脏HR **	0.61 ( 0.53-0.70 )	0.60 ( 0.47-0.77 )	0.53 ( 0.43-0.66 )	0.70 ( 0.59-0.82 )	0.61 ( 0.51-0.72 )

\* 筛选时允许的最低eGFR ( mL/min/1.73m<sup>2</sup> )

\*\* EMPA-REG为多点复合终点；DECLARE为eGFR下降40%，ESRD或肾脏病死亡；CREDENCE为SCr倍增、ESRD，或肾脏病或心脏病死亡

# CREDESCENCE：卡格列净与2型糖尿病患者肾脏结局

## 研究设计与受试者

4401例UACR > 300 mg/g  
的2型糖尿病患者



62 years

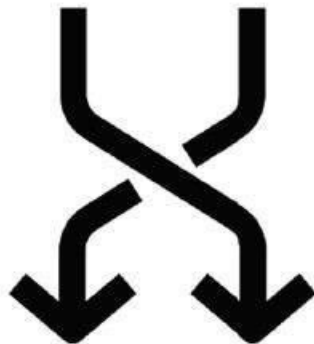


eGFR 57

UACR 927 mg/g

## 干预

使用最大耐受剂量ACEi或  
ARB稳定达4周

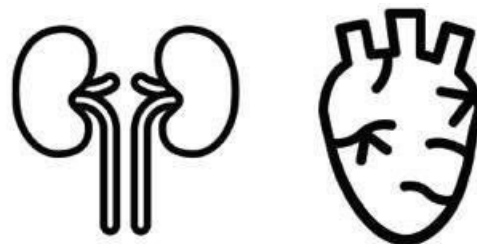


卡格列净      安慰剂

## 结局

### 主要结局

(血清肌酐升高一倍、  
ESKD、因心血管疾病或肾  
脏病死亡)



HR 0.70  
(95% CI 0.59-0.82)

NNT 21

终末期肾病



HR 0.68  
(95% CI 0.54-0.86)

NNT 42

不增加以下风险：

截肢



HR 1.10  
(95% CI 0.79-1.56)

骨折



HR 0.98  
(95% CI 0.70-1.37)

## 结论

在2型糖尿病合并肾脏病患者中，卡格列净降低肾衰竭和心血管不良事件的发生风险

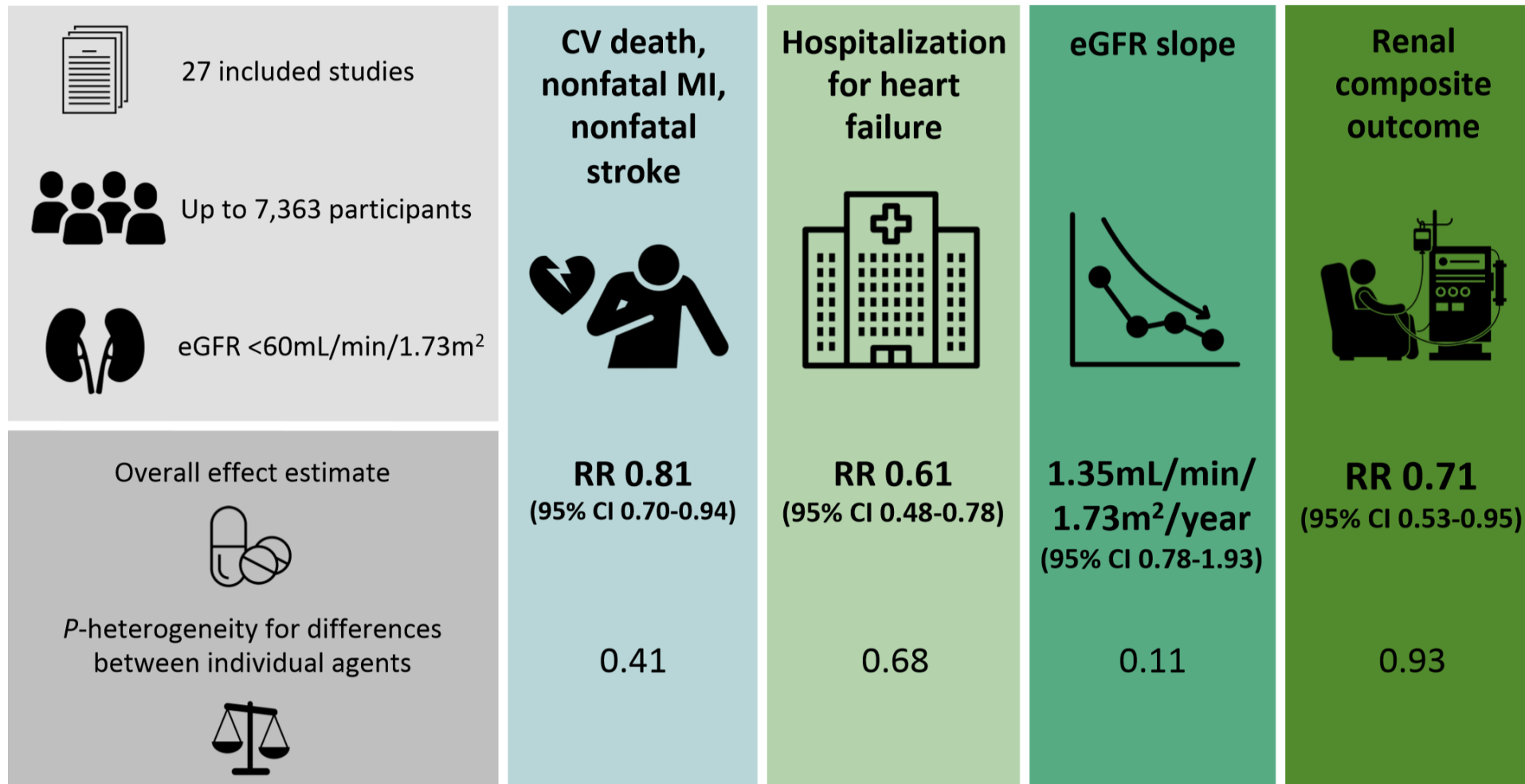


# SGLT2抑制剂对2型糖尿病合并慢性肾脏病患者心血管、肾脏和安全性结局的作用： 系统综述和荟萃分析

Toyama & Neuen et al.

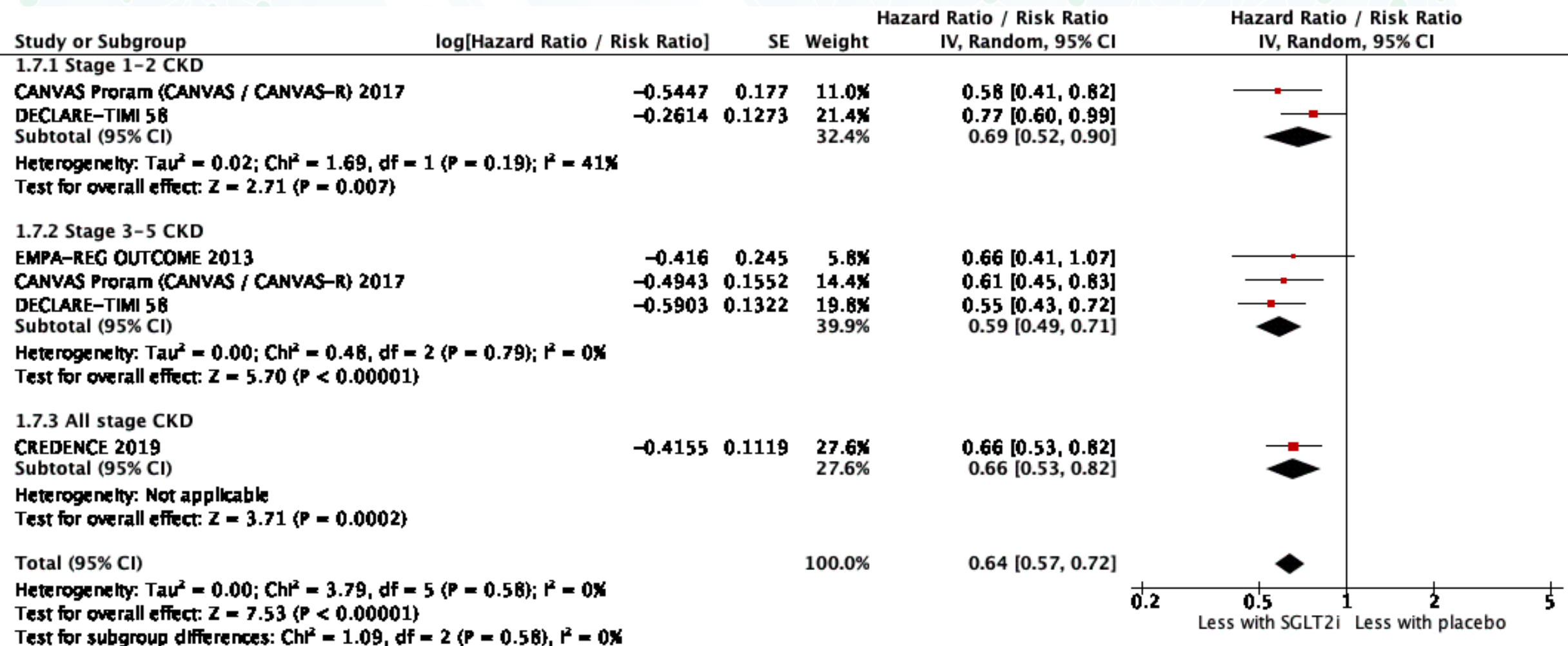
Diabetes, Obesity and Metabolism doi: 10.1111/dom.13648

 @brendonneuen

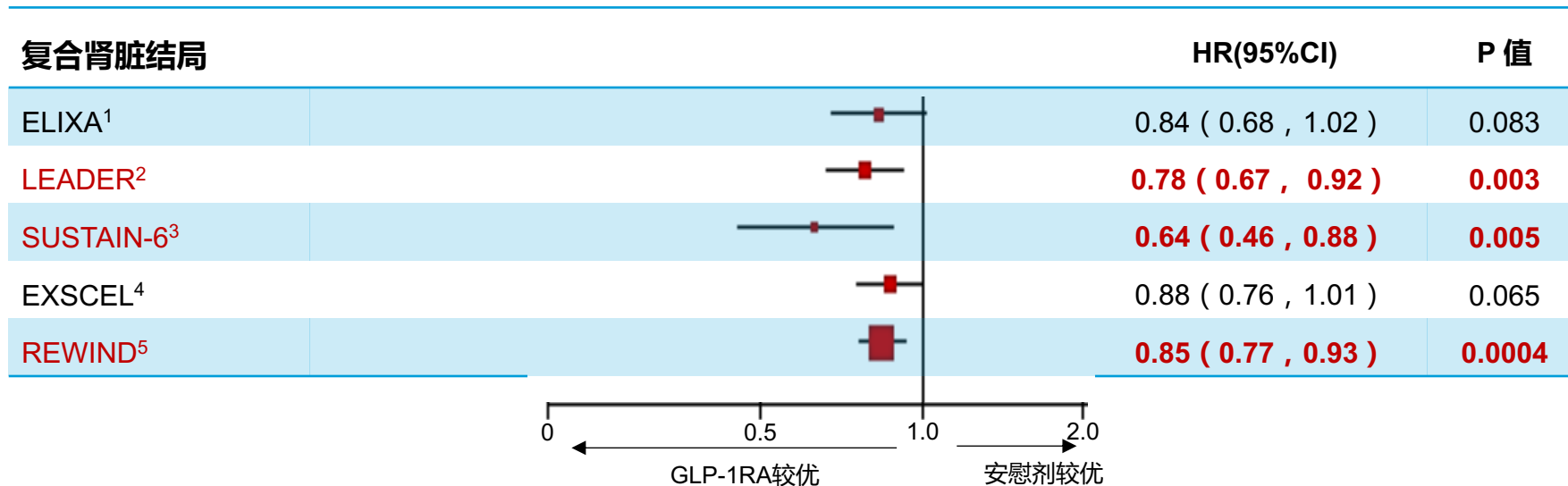


**Conclusion:** SGLT2 inhibitors reduce the risk of cardio-renal outcomes in patients with T2DM and CKD, without clear evidence of additional safety concerns beyond those already known for the class

# SGLT2抑制剂对CKD进展的影响



# CVOT：长效GLP-1RA可降低肾脏不良结局发生风险



## 利拉鲁肽<sup>2</sup> LEADER

新发持续大量白蛋白尿，血清肌酐水平持续升高一倍，终末期肾脏病或因肾脏病死亡

## 司美格鲁肽<sup>3</sup> SUSTAIN-6

持续大量白蛋白尿，血清肌酐水平持续升高一倍，以及肌酐清除率低于45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>，或者需要持续进行肾脏替代治疗

## 度拉糖肽<sup>5</sup> REWIND

新发大量白蛋白尿，eGFR较基线持续下降30%或以上，或接受长期肾脏替代治疗

# REWIND研究的事后分析：度拉糖肽改善肾脏硬终点

- REWIND试验的事后分析
- 肾脏结局研究常用复合终点：eGFR持续下降≥40%，终末期肾脏病（ESRD），或全因死亡

复合端点	度拉糖肽 N = 4949 n (%)	安慰剂 N = 4952 n (%)	HR (95%CI)	HR (95%CI)	P 值
eGFR持续下降≥40%、ESRD 或全因死亡	687 (13.9%)	815 (16.5%)	0.83 (0.75, 0.92)		< 0.001
eGFR持续下降≥40%、ESRD、 CV 或 肾脏病相关死亡	490 (9.9%)	585 (11.8%)	0.82 (0.73, 0.93)		0.002
eGFR持续下降≥40%、ESRD、 肾脏病相关死亡	184 (3.7%)	252 (5.1%)	0.72 (0.59, 0.87)		< 0.001

0.5    0.75    1    1.25    1.5

度拉糖肽较优      安慰剂较优

Shaw JE, et al. *Diabetes*. 2020.Jun;69 (Supplement 1):356-OR.

# SGLT2抑制剂、GLP-1受体激动剂、DPP-4抑制剂获益与风险总结

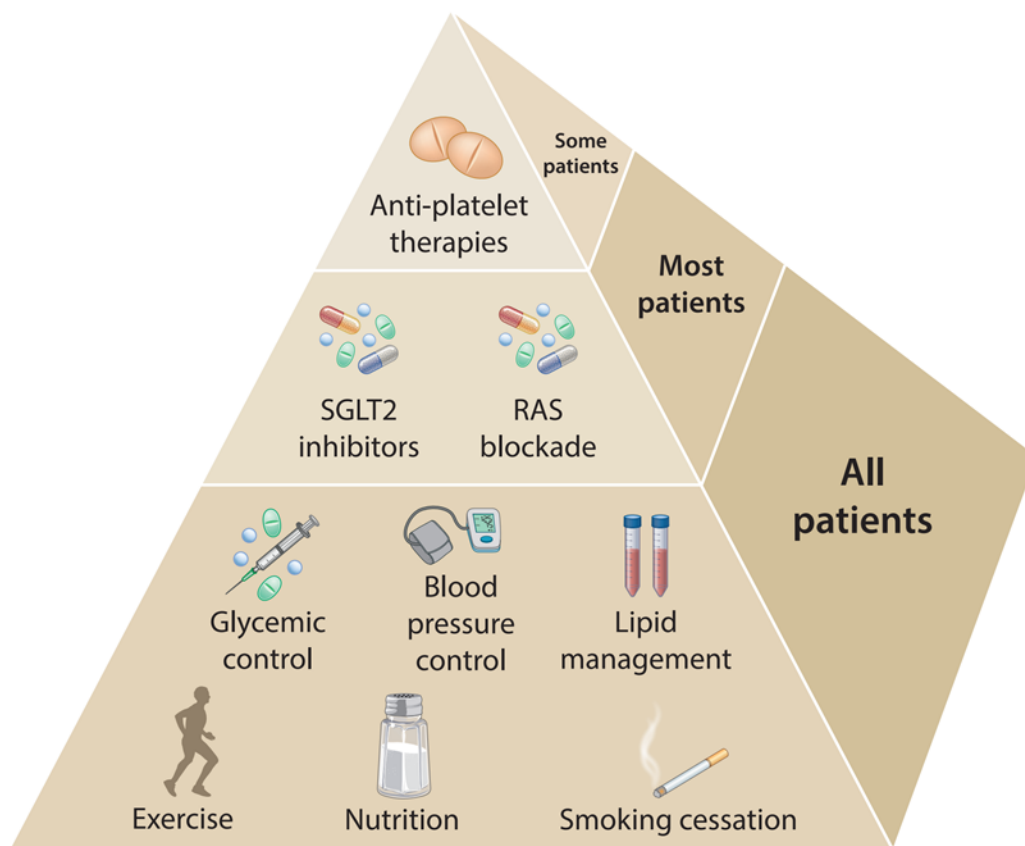
Drug	HbA <sub>1c</sub> lowering	Cardiovascular effects		Kidney effects		Notable adverse effects
		Major atherosclerotic cardiovascular events	Heart failure	Albuminuria or albuminuria-containing composite outcome	GFR loss*	
<b>SGLT2 inhibitors</b>	↓ 0.6–0.9% (CKD G1–G2) ↓ 0.3–0.5% (CKD G3a) ↔ (CKD G3b–G4) NA (CKD G5)	↓/–	↓↓	↓↓	↓↓	Genital mycotic infections, diabetic ketoacidosis, possibly amputations (canagliflozin)
<b>GLP-1 receptor agonists</b>	↓ 1.0–1.2% (CKD G3a–4)	↓/–	–	↓	↓/–	Gastrointestinal, primarily nausea and vomiting
<b>DPP-4 inhibitors</b>	↓ 0.5–0.7% (CKD G3a–4)	–	–/↑	↓	–	Possibly heart failure (saxagliptin)

# 糖尿病合并CKD指南内容

- 第1章. 糖尿病和CKD患者的综合诊疗
  - 糖尿病合并CKD的综合管理
  - RAS系统阻断
  - 戒烟
- 第2章. 糖尿病合并CKD患者的血糖监测及目标
  - 血糖监测
  - 血糖目标
- 第3章. 糖尿病合并CKD患者的生活方式干预
  - 营养摄入
  - 体力活动
- 第4章. 糖尿病合并CKD患者的降糖治疗
  - 总体路径
  - 二甲双胍
  - SGLT-2抑制剂
  - GLP-1受体激动剂
- 第5章. 糖尿病合并CKD患者的管理路径
  - 自我管理教育计划
  - 基于团队的综合诊疗

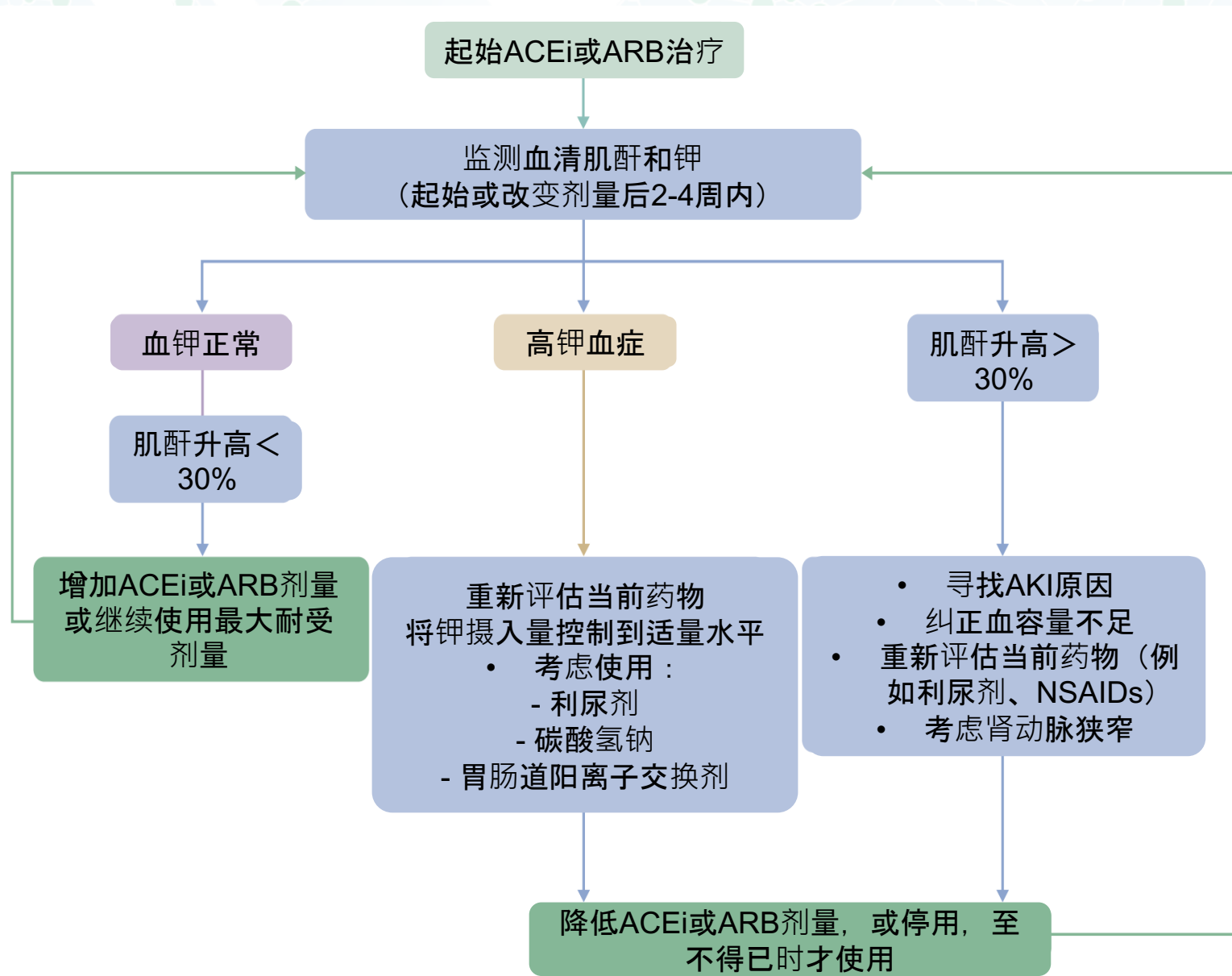
# 糖尿病合并CKD患者的综合诊疗

实践要点1.1.1：应以综合策略来治疗糖尿病合并CKD患者，以减少肾脏病和心血管疾病进展的风险（图2）。



Diabetes with CKD

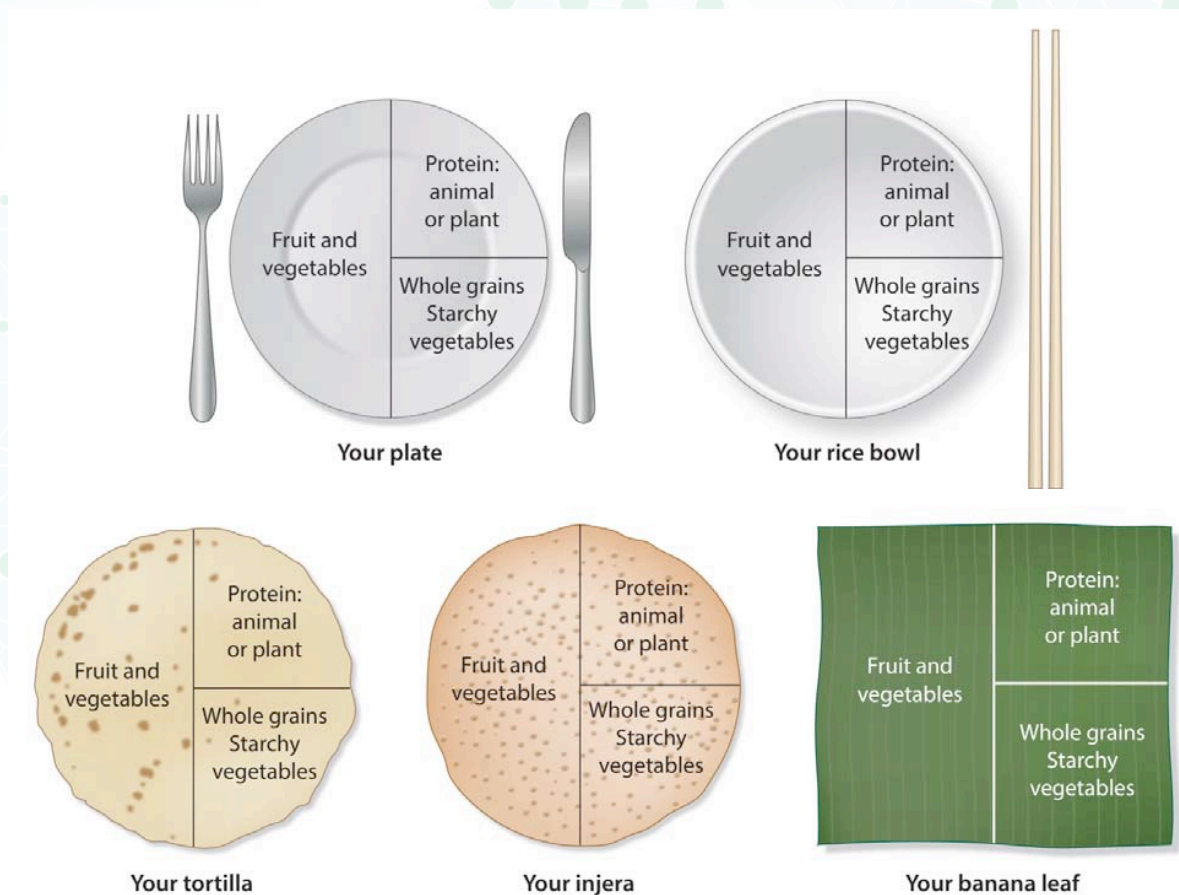
# 图4. 在ACEi或ARB治疗期间监测血清肌酐和血钾——剂量调整和副作用监测





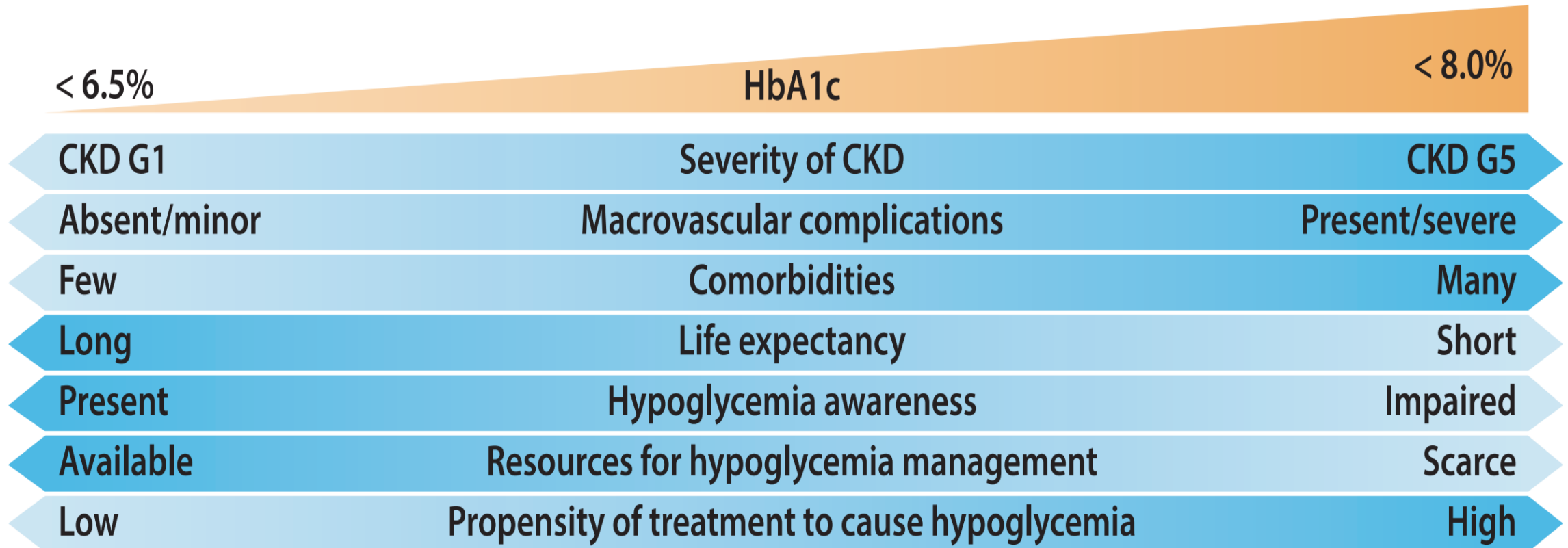
# 糖尿病合并CKD患者的生活方式干预

实践要点3.1.1：糖尿病合并CKD患者应采用个体化的饮食：富含蔬菜、水果、全谷类、膳食纤维、豆类、植物性蛋白质、不饱和脂肪、坚果；限制加工肉类、精制碳水化合物、甜味饮料。

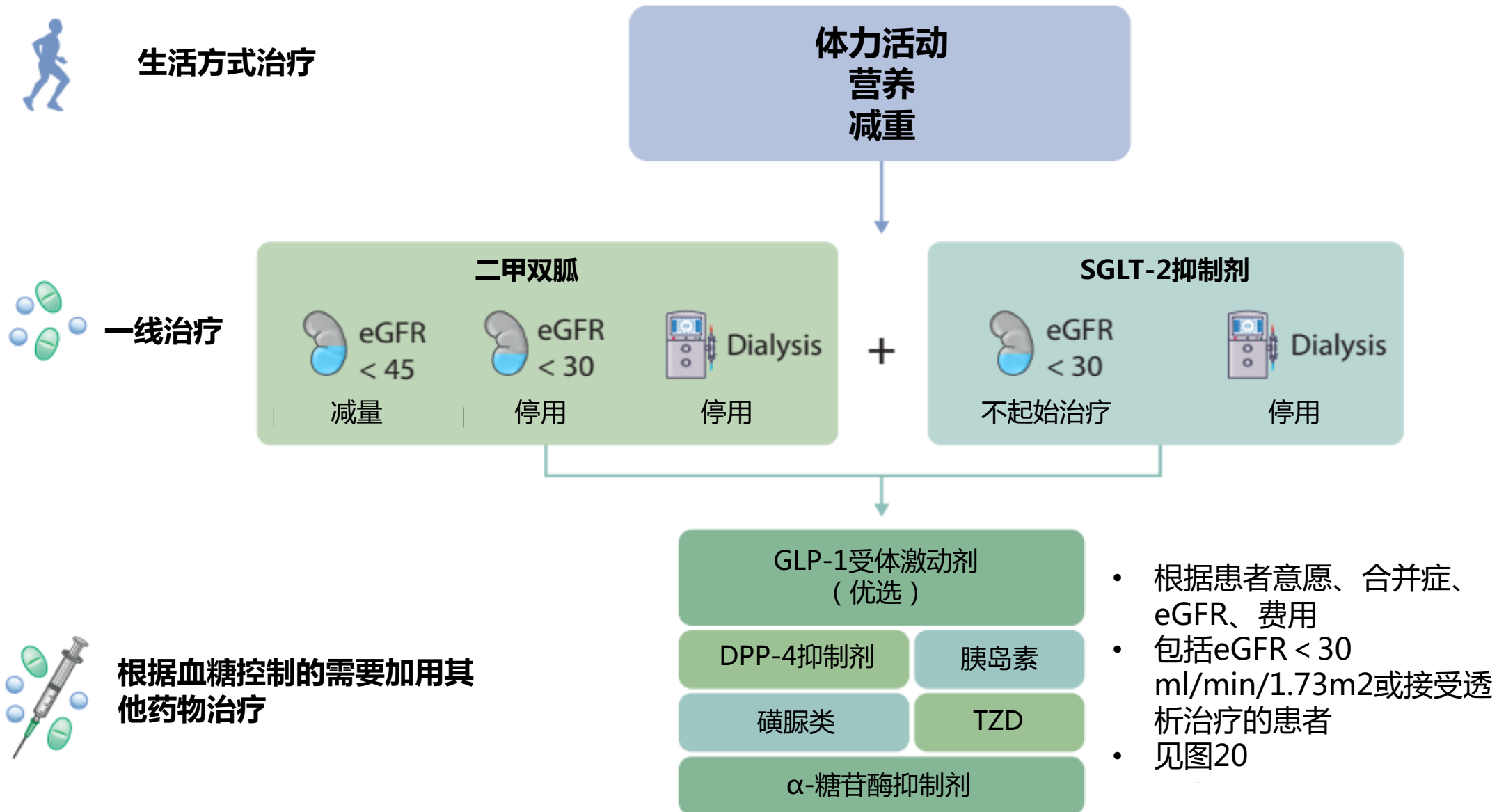


# 糖尿病合并CKD患者的血糖监测及目标

**建议2.2.1：对于未接受透析治疗的糖尿病合并CKD患者，我们建议采用个体化的HbA1c目标，目标可以设置为<6.5%到<8.0%（图9）（1C）。**



# 图18. 对于T2DM合并CKD患者，选择降糖药的治疗策略



# 糖尿病合并CKD患者的降糖治疗

实践要点4.2.2：对于加用降糖药可能增加低血糖风险的患者（例如使用胰岛素或磺脲类药物治疗且目前血糖控制达标的患者），可能有必要停用或降低二甲双胍以外降糖药的剂量，以便加用SGLT2i。

实践要点4.2.3：SGLT2i的选择应优先考虑有肾脏或心血管获益证据的药物，并兼顾eGFR。

实践要点4.2.4：在长期禁食、危重疾病时，暂停SGLT2i是合理的（此时患者发生酮症风险较高）。

实践要点4.2.5：如果患者有低血容量风险，开始SGLT2i治疗时应考虑降低噻嗪类或袢利尿剂的剂量，并告知患者血容量不足和低血压的症状，并在用药开始后随访血容量状态。

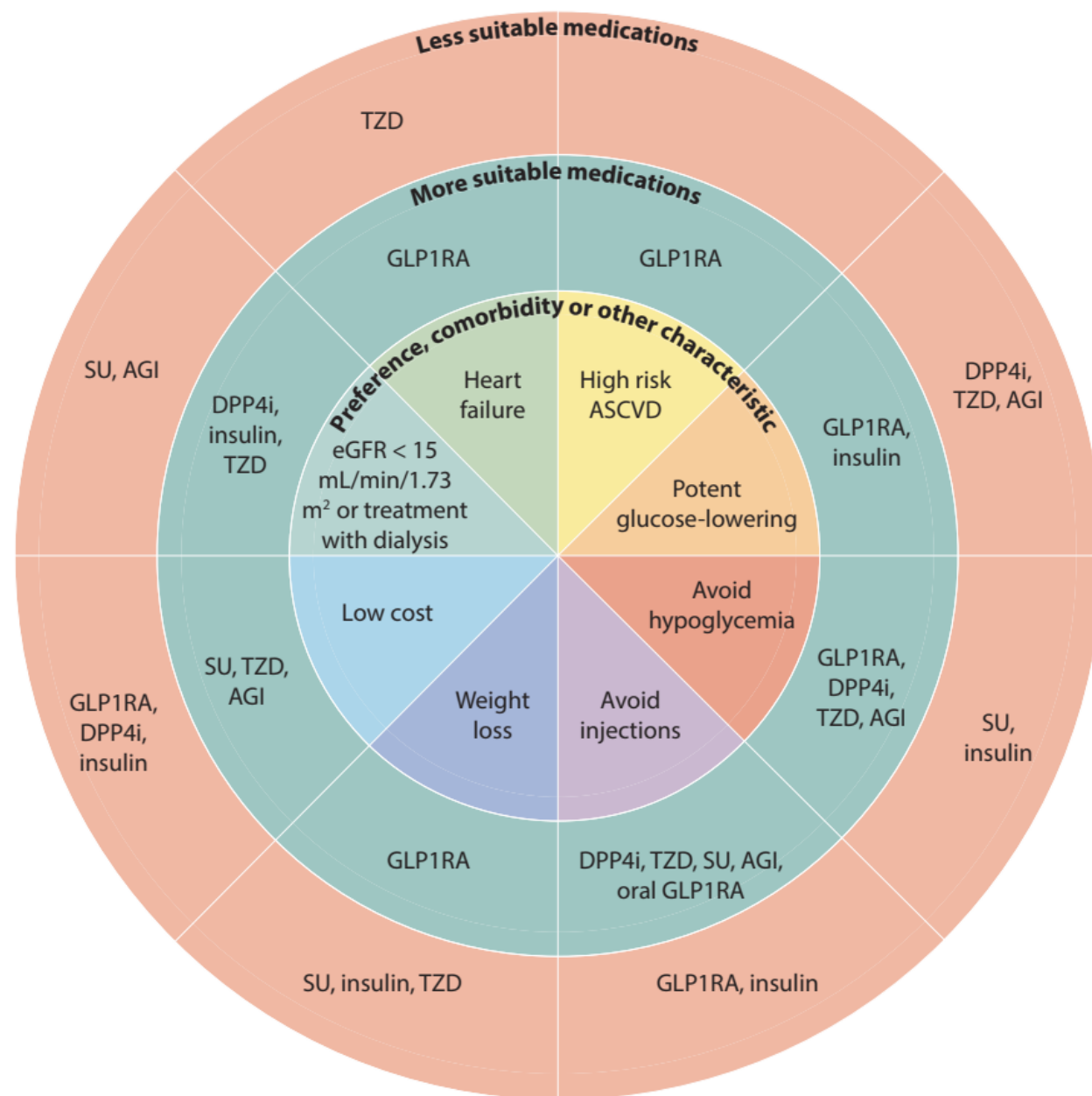
# 糖尿病合并CKD患者的降糖治疗

实践要点4.2.6：SGLT2i治疗开始后，eGFR可能会发生可逆性下降，通常不是停止治疗的指征。

实践要点4.2.7：一旦SGLT2i治疗开始，即使eGFR低于30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>，也有理由继续使用SGLT2i，除非患者不能耐受或开始进行肾脏替代治疗。

实践要点4.2.8：SGLT2i在肾移植受者中尚未得到充分研究，这些患者可能会从SGLT2i治疗中受益，但因免疫抑制，有增加感染风险的可能性；因此使用SGLT2i治疗的建议不适用于肾移植受者。

图20. 在T2DM合并CKD患者中影响SGLT2i和二甲双胍以外其他降糖药选择的患者因素



# 糖尿病合并CKD患者的治疗路径

**建议5.1.1：在糖尿病合并CKD的患者中，建议实施结构化的自我管理教育计划（图28）（1C）。**

**实践点5.1.1：对于糖尿病合并CKD患者，医疗系统应考虑实施结构化的自我管理计划，并考虑当地的环境、文化和资源的可及性。**

Key objectives are to:

Improve diabetes-related knowledge, beliefs, and skills

Improve self-management and self-motivation

Encourage adoption and maintenance of healthy lifestyles

Improve vascular risk factors

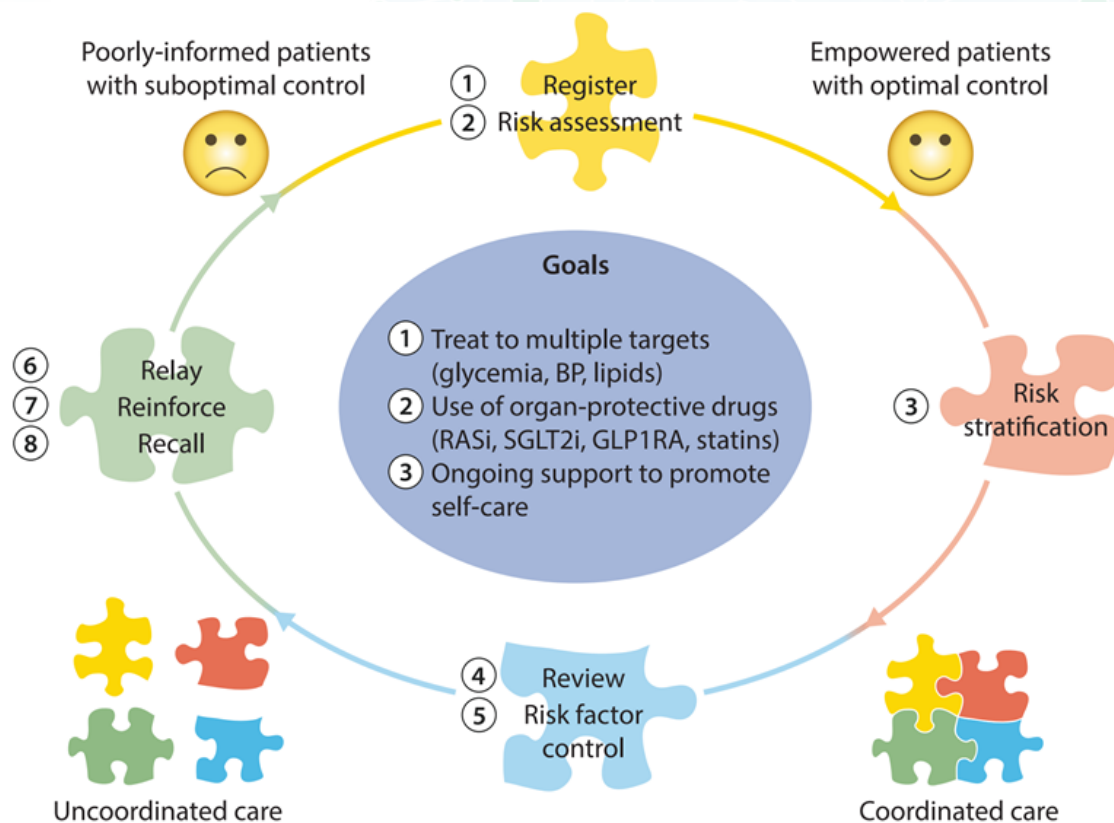
Increase engagement with medication, glucose monitoring, and complication screening programs

Reduce risk to prevent (or better manage) diabetes-related complications

Improve emotional and mental well-being, treatment satisfaction, and quality of life

# 糖尿病合并CKD患者的治疗路径

实践要点5.2.1：在决策者的支持下，基于团队的综合诊疗应由医师和其他人员（如受过训练的护士和营养师、药师、医疗助理、社区工作者、同伴支持者）提供，团队成员最好具有CKD知识（图33）。





# EMPA-KIDNEY研究在更为广泛的CKD人群中开展肾脏与心血管结局研究

- **入选标准：**

CKD-EPI eGFR $\geq$ 20至 $<$ 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup>或

CKD-EPI eGFR $\geq$ 45至 $<$ 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup> , UACR $\geq$ 200mg/g

- **复合主要结局：以下事件首次出现的时间**

( i ) 肾脏病进展 ( 定义为从随机化至发生ESKD、eGFR持续下降至 $<$ 10 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、肾脏病相关死亡 , 或eGFR持续下降 $\geq$ 40% ) 或

( ii ) 心血管事件

**Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012**

1. *Kidney Int Suppl (2013) 3;1.*

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				$<$ 30 mg/g $<$ 3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	$>$ 300 mg/g $>$ 30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	$\geq$ 90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			DAPA-CKD <sup>4</sup>
	G4	Severely decreased	15-29			EMPA-KIDNEY <sup>4</sup>
	G5	Kidney failure	$<$ 15			

# Finerenone是否有助于减少肾衰竭和糖尿病肾病进展？

## FIDELIO-DKD



Randomized  
Double-blind  
Placebo-controlled

47 countries



5.5 years



eGFR  $\geq 25$  to  $< 75$   
mL/min/1.73m<sup>2</sup>



Urine Alb/Crea  
 $\geq 30$  to  $\leq 500$  mg/g

**n = 5,734**



To assess whether finerenone reduces cardiorenal morbidity and mortality in patients with Type 2 DM and CKD when used in addition to standard of care



## PRIMARY EFFICACY ENDPOINT

Time to first occurrence of the composite onset of:



Kidney failure



Sustained decrease of eGFR  $\geq 40\%$  from baseline over at least 4 weeks



Renal death

At least 90% power to detect a 20% reduction in the risk of primary outcome

Conclusion: FIDELIO-DKD will determine whether an optimally treated cohort of T2D patients with CKD at high risk of renal and CV events will experience cardiorenal benefits with the addition of finerenone to their treatment regimen.

Bakris G, Agarwal R, Anker S, Pitt B, Ruliope L, Nowack C, Kolkhof P, Ferreira A, Schloemer P, Filippatos G: Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease Trial. Am J Nephrol DOI: 10.1159/000503916



# 糖尿病合并CKD患者的优化管理总结

- **糖尿病相关的CKD在世界范围内对公共卫生产生重大影响**
- **筛查和鉴别是预防和治疗的基础，需要改进实施**
- **已证实的有效治疗包括个体化生活方式治疗、血糖控制、血压控制和RAS抑制**
- **SGLT-2抑制剂和GLP-1受体激动剂可改善临床结局**