

糖尿病肾病治疗药物的研究进展与临床应用

计甜甜, 杨毅*

浙江大学医学院附属第四医院肾病科, 浙江 义乌

收稿日期: 2025年7月1日; 录用日期: 2025年7月24日; 发布日期: 2025年8月5日

摘要

糖尿病肾病(Diabetic Kidney Disease, DKD)已成为威胁我国居民健康的重大公共卫生问题, 是我国慢性肾脏病的首要病因。糖尿病肾病患者面临更高的肾病进展及心血管风险。随着相关治疗药物的研发及使用, 糖尿病肾病的治疗方案得到了优化及补充。糖尿病肾病的知晓率、治疗率和控制率有所改善, 但仍处于较低水平, 因此加强糖尿病患者对于糖尿病肾病的了解和科普宣教是很有必要的。本文综述了糖尿病肾病治疗药物及临床应用的相关研究进展, 为糖尿病肾病的防治提供依据。

关键词

糖尿病肾病, DKD, 治疗药物, 临床应用

Research Progress and Clinical Application of Drugs for Diabetic Kidney Disease

Tiantian Ji, Yi Yang*

Department of Nephropathy, The Fourth Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Yiwu Zhejiang

Received: Jul. 1st, 2025; accepted: Jul. 24th, 2025; published: Aug. 5th, 2025

Abstract

Diabetic Kidney Disease (DKD) has become a major public health problem threatening the health of Chinese residents and is the primary cause of chronic kidney disease in China. Diabetic kidney disease patients face higher kidney disease progression and cardiovascular risks. With the development and use of related therapeutic drugs, the treatment scheme of diabetic kidney disease has been optimized and supplemented. The awareness, treatment and control rates of diabetic kidney disease have

*通讯作者。

improved, but are still at a low level. Therefore, it is necessary to strengthen the understanding and science popularization of diabetes patients on diabetic kidney disease. This article reviews the research progress of therapeutic drugs and clinical application of diabetic kidney disease to provide a basis for the prevention and treatment of diabetic kidney disease.

Keywords

Diabetic Kidney Disease, DKD, Therapeutic Drugs, Clinical Application

Copyright © 2025 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

根据国际糖尿病联合会估计到 2045 年全球糖尿病患者数量将达到 7 亿[1]，一项荟萃分析显示，我国 2 型糖尿病患者的糖尿病肾病患病率为 21.8%，且存在性别与地域的差异。21 世纪以来，我国临床相关数据显示糖尿病肾病在终末期肾脏病 ESRD (End-Stage Renal Disease) 的发病占比正在逐年增加[2][3]。在全球范围内，糖尿病肾病现已成为慢性肾脏病的主要原因，亦是糖尿病患者发生心血管疾病和早发死亡的重要危险因素[4]。糖尿病肾病的发生及发展是多因素综合作用的结果，其中糖代谢紊乱(多元醇代谢通路的激活，蛋白激酶 C，糖基化终末产物)、肾脏血流动力学的改变、多种细胞因子以及遗传背景均起非常重要的作用[5]。其临床特征是持续性的白蛋白尿排泄增加，肾小球滤过率进行性下降，最终发展为终末期肾病。加强对糖尿病肾病的认识，规范诊疗体系，制定合理的治疗原则，及精准化的临床用药对延缓肾脏病进展、提高患者的生活质量具有重要意义[3]，本综述总结了糖尿病肾病治疗药物及临床应用的相关研究进展，为糖尿病肾病的防治提供依据。

2. 糖尿病肾病的诊断及临床分期

根据 ADA 2025 年的糖尿病肾病诊断标准，有明确的糖尿病病史，同时与尿蛋白、肾功能变化存在因果关系，并排除其它原发性、继发性肾小球疾病与系统性疾病，并符合下列条件之一者即可诊断糖尿病肾病：1) 随机尿白蛋白与肌酐比 UACR $\geq 30 \text{ mg/g}$ 或尿白蛋白排泄率 UAER $\geq 30 \text{ mg/24h}$ 。且在 3~6 个月内重复检查 3 次中有 2 次达到或超过临界值，排除感染等其它因素。2) 估计肾小球滤过率小于 $60 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ 三个月以上。3) 肾活检符合糖尿病肾病的病理改变[6]。其临床分期主要分为 4 期：1) 高滤过期，2) 微量白蛋白尿期，3) 大量白蛋白尿期，4) 肾衰竭期。高滤过期及微量白蛋白尿期的防治要点在于改善生活方式，控制血糖血压血脂，延缓肾脏病进展。大量白蛋白尿期则需要控制血糖，降低血压，降低血脂，降尿蛋白，预防贫血及营养不良，降低心脑血管并发症。肾衰竭期则只能进行肾脏替代治疗或肾移植治疗。在糖尿病肾病的早期阶段，肾小球呈高滤过状态，常无明显临床特异性，大多数患者仅在病程早期筛查时发现微量白蛋白尿，中晚期阶段主要出现泡沫尿、水肿、高血压等症状，检查时会发现持续白蛋白尿、肾小球滤过率降低，随着患病时间的延长进而导致肾功能逐步衰竭[7]。此外，糖尿病肾病常常合并其它微血管并发症，如双眼视物模糊(糖尿病视网膜病变)、指端或趾端皮肤感觉异常(糖尿病周围神经病变)、心悸、心绞痛(心血管并发症)、头晕、一过性晕厥、肢体瘫痪(脑血管并发症)等。因此，早期积极地干预(控制血糖、降低血压、降低血脂、降尿蛋白、预防贫血及营养不良等)影响糖尿病肾病进展的危险因素可明显延缓 DKD 进展，降低 ESRD 的发生风险[8]。

3. 糖尿病肾病的降糖治疗的主要药物及机制

根据 2021 年中国糖尿病肾脏病防治指南，目前临幊上针对糖尿病肾病应用的降糖药主要包括：双胍类、磺脲类、格列奈类、 α 葡糖昔酶抑制剂、噻唑烷二酮类、DPP-4 抑制剂、GLP-1 受体激动剂、SGLT-2 抑制剂以及胰岛素。

3.1. 双胍类

二甲双胍是糖尿病肾病患者降低血糖的首选药物，其主要以原型经肾脏排泄，对于糖尿病肾病患者，若没有相关禁忌症，首选二甲双胍作为降糖药，但当 GFR 小于 $30 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ 时，二甲双胍有体内蓄积导致乳酸酸中毒的风险，因此若 GFR 小于 45 时慎用二甲双胍[9]。

3.2. 磺脲类

主要包括格列美脲、格列齐特、格列吡嗪等，是一类胰岛素促分泌剂，在肾功能受损的患者中可能会产生蓄积，增加低血糖的风险[10]。

3.3. 格列奈类

主要是瑞格列奈，根据 2019 年中国专家共识，瑞格列奈在重度肾功能不全的患者中无需减量，G1~5 期均可使用[10]。

3.4. α 葡糖昔酶抑制剂

主要包括阿卡波糖、伏格列波糖，这种药物及其代谢产物的浓度会随着肾功能的下降而显著增加，因此肾小球滤过率低于 $30 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ 时慎用。

3.5. 噻唑烷二酮类

主要包括罗格列酮、比格列酮等，这类药物有增加水钠潴留、增加血容量的作用，因而心功能不全的患者慎用此类药物[9]。

3.6. DPP-4 抑制剂

主要包括利格列汀、沙格列汀等，通过减少体内 GLP-1 的分解，增加其浓度而发挥降低血糖的作用，除利格列汀(主要通过肠肝循环代谢)外，其它 DPP4 抑制剂在中重度肾功能受损的患者中均需要减量[11]。

3.7. SGLT2 抑制剂

主要包括恩格列净、达格列净、卡格列净等，这些药物主要用于肾小管，通过抑制肾小管上皮细胞的葡萄糖重吸收，促进尿糖排泄而发挥降糖作用，大型临床 RCT 研究表明，SGLT2 抑制剂对肾脏、心血管均有保护作用，主要不良反应包括泌尿生殖系统感染、骨折等风险增加[12]。

3.8. GLP-1 受体激动剂

主要包括利拉鲁肽、利司纳肽等，这类药物通过激动 GLP-1 受体而增加胰岛素分泌，抑制胰高血糖素分泌而发挥作用[13]。

3.9. 胰岛素

目前没有明确证据表明胰岛素有除降血糖外的其它肾脏保护作用，但却是妊娠期糖尿病肾病患者

的首选降糖药[14]。

4. 糖尿病肾病的降压治疗的主要药物及机制

目前临幊上针对糖尿病肾病应用的降压药主要包括：RAAS 抑制剂、MRA、CCB、 β 受体阻滞剂、利尿剂。

4.1. RAAS 抑制剂(肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统受体抑制剂)

目前临幊上推荐 RAAS 抑制剂作为糖尿病肾病患者的首选降压药，主要包括普利类及沙坦类，主要通过减少阻断血管紧张素受体而发[15]。

4.2. MRA (盐皮质激素受体拮抗剂)

主要包括醛固酮、依普利酮、非奈利酮等。螺内酯是一种非选择性 MRA，化学结构与醛固酮相似，因而可以与肾脏远曲小管等细胞中的醛固酮竞争结合盐皮质激素受体，阻止醛固酮 - 盐皮质激素受体复合物的形成，使醛固酮的生物学效应丧失。非奈利酮是一种新型口服的非甾体 MRA，具有更高的选择性和亲和力。与螺内酯相比，非奈利酮非甾体结构导致其与盐皮质激素受体结合具有更高的选择性和亲和力。与甾体 MRA 相比，表现出更强的抗纤维化和抗炎作用。传统的 MRA 在肾组织中集中分布。而非奈利酮均匀分布于心脏和肾实质，因此高钾血症发生率较低。与标准治疗相比，非奈利酮显著降低了 CKD 进展和心血管事件的发生率[16]。

4.3. CCB (钙通道阻滞剂)

尤其适用于单纯收缩期高血压、老年人高血压，当 RAAS 抑制剂单药效果不佳时，首选联合 CCB 类药物联合降压[17]。

4.4. β 受体阻滞剂

该类药物对糖代谢有潜在不利影响，可导致胰岛素抵抗、糖耐量下降，故需认真评估后决定是否使用。

4.5. 利尿剂

利尿剂除了降压作用，还可通过排泄钾离子给高钾血症的糖尿病肾病患者带来益处。

5. 糖尿病肾病的降尿蛋白治疗的主要药物及机制

降低尿白蛋白可改善糖尿病患者的肾功能，延缓肾病进展，目前主要药物包括：ACEI/ARB、SGLT2 抑制剂、MRA [18] [19]。

5.1. ACEI/ARB

血管紧张素受体抑制剂通过降低肾小球内压而减少尿蛋白，安全范围内最大剂量的 ACEI/ARB 会使糖尿病肾病患者受益更多[15]。在 RASI 标准治疗基础上，DKD 患者仍存在肾病进展及心血管事件风险。一项随机双盲共纳入 1513 例 2 型糖尿病相关的肾病患者的临床试验评估了氯沙坦在 2 型糖尿病相关肾病患者中的作用，结果表明，约 40% 的患者 4 年内发生肾脏事件[20]。一项共纳入 4638 例糖尿病相关肾病患者的 Meta 分析评估了 ACEI 和 ARB 对糖尿病相关肾病患者心血管结局的影响，其心血管终点定义为心绞痛、致命或非致命心梗、卒中、心衰和心血管死亡的复合结局，结果表明，约 30% 的患者发生心血管事件[21]。

5.2. SGLT2 抑制剂

多项研究表明，SGLT2 抑制剂具有直接肾脏保护作用，SGLT-2i 调节内质网应激介导的近端肾小管细胞的凋亡，通过抑制炎症因子和纤维化的表达延缓糖尿病肾病的进展，抑制近端小管 Na^+ 和葡萄糖的重吸收，通过影响肾小球管球平衡，从而降低肾小球高滤过、减轻肾脏肥大、减少肾小管糖毒性、改善肾小管 - 间质缺氧状态、抗肾小管 - 间质炎症与纤维化[22]。DAPA 研究表明，达格列净组和安慰剂组的基线平均估计 GFR 分别为 $43.2 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ 和 $43.0 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ 。从基线到 30 个月，达格列净组和安慰剂组的估计 GFR 斜率分别为每年 $-2.86 \pm 0.11 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ 和每年 $-3.79 \pm 0.11 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ ，两组之间的差异为每年 $0.93 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ 。在最初的两周内，达格列净组的估计 GFR 比安慰剂组有更大的下降(分别为 $-3.97 \pm 0.15 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ 和 $-0.82 \pm 0.15 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$)。之后，达格列净组的年平均估计 GFR 变化比安慰剂组小(分别为 $-1.67 \pm 0.11 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ 和 $-3.59 \pm 0.11 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$)，两组之间的差异为每年 $1.92 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ 。尽管在开始治疗时达格列净可能会导致估计 GFR 的短暂下降，但长期来看，它能减缓 GFR 的下降速度，从而可能对肾脏功能提供保护作用。这种初期的估计 GFR 下降反映了肾小球内的有利血流动力学变化[23]。2022 年新加坡的一项东南亚人群的回顾性队列真实世界研究，在对代谢指标(HbA1c)、肾功能指标(基线 eGFR、uACR)以及药物治疗(RAS 拮抗剂)的综合调整后，研究结果显示，SGLT-2i 显著降低了 CKD 进展风险(HR: 0.60, 95% CI: 0.49~0.74)，且在 eGFR 较低的亚组中效果更明显[24]。

5.3. MRA

盐皮质激素受体拮抗剂 MRA 与盐皮质激素受体结合形成体积庞大的受体 - 配体复合物，导致不能激活各种参与促纤维化和促炎途径的辅助因子，发挥其抗纤维化和抗炎作用，FIDELIO-DKD 的结果表明，与标准治疗相比，非奈利酮显著降低了 CKD 进展和心血管事件的发生率。非奈利酮可以降低尿蛋白，延缓糖尿病肾病导致的肾功能衰竭进程，与安慰剂相比，非奈利酮降低了糖尿病肾病的进展速度和心血管事件的发生率[25]。

6. 糖尿病肾病的降脂治疗的主要药物

糖尿病肾病患者普遍存在血脂异常，高脂血症可损害血管内皮细胞，破坏其屏障功能，是造成心血管不良事件的主要原因，因此降脂治疗对于糖尿病肾病患者至关重要，目前主要治疗药物包括：他汀类、贝特类。降脂治疗应贯穿整个糖尿病肾病治疗的全过程，在中等强度他汀类药物治疗效果不佳时，推荐使用依折麦布联合降脂[26] [27]。

7. 总结与展望

本文总结了糖尿病肾病的诊断标准、临床表现及临床用药的相关研究进展。近年来，钠 - 葡萄糖转运蛋白 2 (SGLT2)抑制剂、盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)等新疗法为糖尿病肾病患者提供了新的治疗选择。传统中医中药在 DKD 预防和治疗方面也具有相当大的潜力。期待随着对糖尿病肾病机制认识的深入，未来有更有效的治疗药物和更个体化的治疗方案，能进一步延缓糖尿病肾病的进展。

基金项目

20220101-20251231 国家自然科学基金委员会面上项目(82170681)。

参考文献

- [1] Nasiri-Ansari, N., Nikolopoulou, C., Papoutsi, K., Kyrou, I., Mantzoros, C.S., Kyriakopoulos, G., et al. (2021) Empagliflozin

Attenuates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in High Fat Diet Fed ApoE^(-/-) Mice by Activating Autophagy and Reducing ER Stress and Apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 818. <https://doi.org/10.3390/ijms22020818>

- [2] Izquierdo-Lahuerta, A., Martínez-García, C. and Medina-Gómez, G. (2016) Lipotoxicity as a Trigger Factor of Renal Disease. *Journal of Nephrology*, **29**, 603-610. <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0278-5>
- [3] Filippatos, G., Anker, S.D., Agarwal, R., Pitt, B., Ruilope, L.M., Rossing, P., et al. (2021) Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation*, **143**, 540-552. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.051898>
- [4] Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K.W., et al. (2013) Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 644-657.
- [5] Dey, S., Garg, J., Wang, A., Holzner, E., Frishman, W.H. and Aronow, W.S. (2023) Finerenone: Efficacy of a New Non-steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist in Treatment of Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Cardiology in Review*, **32**, 285-288. <https://doi.org/10.1097/crd.0000000000000548>
- [6] Chaudhuri, A., Ghani, H. and Arora, P. (2021) Improving the Residual Risk of Renal and Cardiovascular Outcomes in Diabetic Kidney Disease: A Review of Pathophysiology, Mechanisms, and Evidence from Recent Trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **24**, 365-376. <https://doi.org/10.1111/dom.14601>
- [7] Weber, M.A., Bakris, G.L., Jamerson, K., Weir, M., Kjeldsen, S.E., Devereux, R.B., et al. (2010) Cardiovascular Events during Differing Hypertension Therapies in Patients with Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*, **56**, 77-85. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.046>
- [8] Nair, S. and Wilding, J.P.H. (2010) Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors as a New Treatment for Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **95**, 34-42. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0473>
- [9] Outcomes, H., Evaluation, P. and Study, H. (2000) Effects of Ramipril on Cardiovascular and Microvascular Outcomes in People with Diabetes Mellitus: Results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Substudy. *The Lancet*, **355**, 253-259.
- [10] Agarwal, M.M., Punnoose, J., Sukhija, K., Sharma, A. and Choudhary, N.K. (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.jcjd.2017.12.009>
- [11] Cornel, J.H., Bakris, G.L., Stevens, S.R., Alvarsson, M., Bax, W.A., Chuang, L., et al. (2016) Effect of Sitagliptin on Kidney Function and Respective Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Outcomes from TECOS. *Diabetes Care*, **39**, 2304-2310. <https://doi.org/10.2337/dc16-1415>
- [12] Zelniker, T.A., Wiviott, S.D., Raz, I., Im, K., Goodrich, E.L., Bonaca, M.P., et al. (2019) SGLT2 Inhibitors for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome Trials. *The Lancet*, **393**, 31-39. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32590-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32590-x)
- [13] Mosenzon, O., Leibowitz, G., Bhatt, D.L., Cahn, A., Hirshberg, B., Wei, C., et al. (2016) Effect of Saxagliptin on Renal Outcomes in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care*, **40**, 69-76. <https://doi.org/10.2337/dc16-0621>
- [14] 郭晓蕙. 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[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(10): 865-870.
- [15] 童国玉, 朱大龙. 糖尿病肾病国内外临床指南和专家共识解读[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(3): 211-216.
- [16] Anders, H., Huber, T.B., Isermann, B. and Schiffer, M. (2018) CKD in Diabetes: Diabetic Kidney Disease versus Nondiabetic Kidney Disease. *Nature Reviews Nephrology*, **14**, 361-377. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0001-y>
- [17] DeFronzo, R.A., Reeves, W.B. and Awad, A.S. (2021) Pathophysiology of Diabetic Kidney Disease: Impact of SGLT2 Inhibitors. *Nature Reviews Nephrology*, **17**, 319-334. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00393-8>
- [18] ElSayed, N.A., McCoy, R.G., Aleppo, G., Balapattabi, K., Beverly, E.A., Briggs Early, K., et al. (2024) 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*, **48**, S27-S49. <https://doi.org/10.2337/dc25-s002>
- [19] 刘志红, 黎磊石. 糖尿病肾病发病机理[J]. 中华肾脏病杂志, 1999(2): 120-123.
- [20] Brenner, B.M., Cooper, M.E., de Zeeuw, D., Keane, W.F., Mitch, W.E., Parving, H., et al. (2001) Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **345**, 861-869. <https://doi.org/10.1056/nejmoa011161>
- [21] Shunan, F., Jiqing, Y. and Xue, D. (2018) Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers on Cardiovascular Events in Patients with Diabetes and Overt Nephropathy: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, **19**, 1-9. <https://doi.org/10.1177/1470320318803495>
- [22] Liyanage, T., Ninomiya, T., Jha, V., Neal, B., Patrice, H.M., Okpechi, I., et al. (2015) Worldwide Access to Treatment

- for End-Stage Kidney Disease: A Systematic Review. *The Lancet*, **385**, 1975-1982.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61601-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61601-9)
- [23] Yasuda, H. and Isobe, S. (2021) Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The New England Journal of Medicine*, **384**, 388-390.
- [24] Liu, A.Y.L., Low, S., Yeoh, E., Lim, E.K., Renaud, C.J., Teoh, S.T.Y., et al. (2022) A Real-World Study on SGLT2 Inhibitors and Diabetic Kidney Disease Progression. *Clinical Kidney Journal*, **15**, 1403-1414.
<https://doi.org/10.1093/ckj/sfac044>
- [25] 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.
- [26] Jiao, F., et al. (2017) Annual Direct Medical Costs Associated with Diabetes-Related Complications in the Event Year and in Subsequent Years in Hong Kong. *Diabetic Medicine*, **34**, 1276-1283.
- [27] Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., et al. (2019) Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th Edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **157**, Article ID: 107843.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>