



第三十七章 治疗糖尿病药物

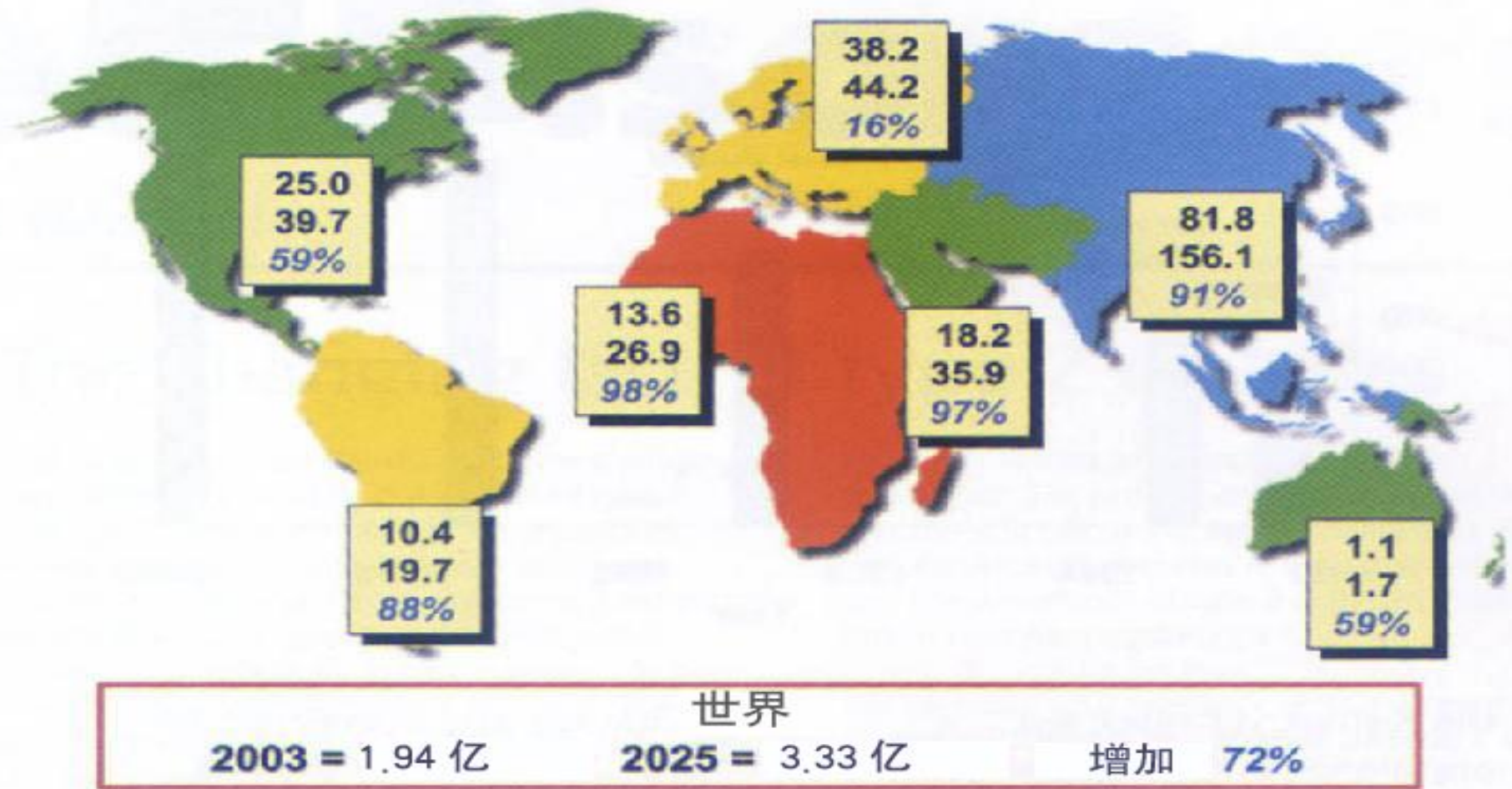
Medicine for treating diabetes

第三军医大学

李晓辉

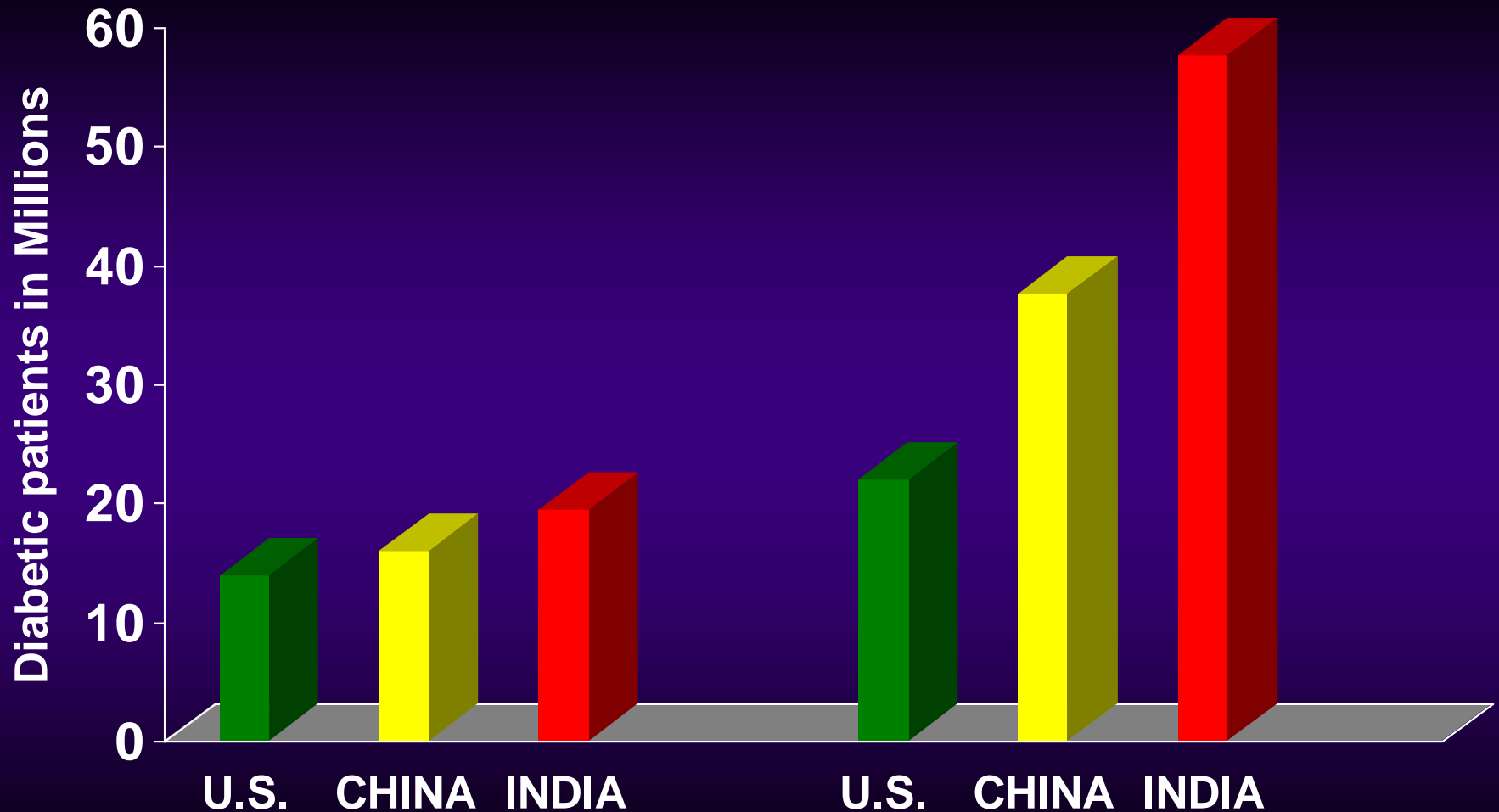
世界糖尿病流行现状

世界糖尿病患病人数，斜体数字代表糖尿病患病人数增加百分数



From P.Zimmer et al.:Bulletin of the International Diabetes Federation 48:13,2003

中国已成为糖尿病第2大国



King et al, Global burden of diabetes, 1995-2025, Diabetes Care, 1998, 21(9):1414-1430

糖尿病的主要类型



1 型糖尿病



2 型糖尿病



妊娠糖尿病

糖尿病的临床症状



多食



多尿



皮肤干燥



饥饿



视物不清



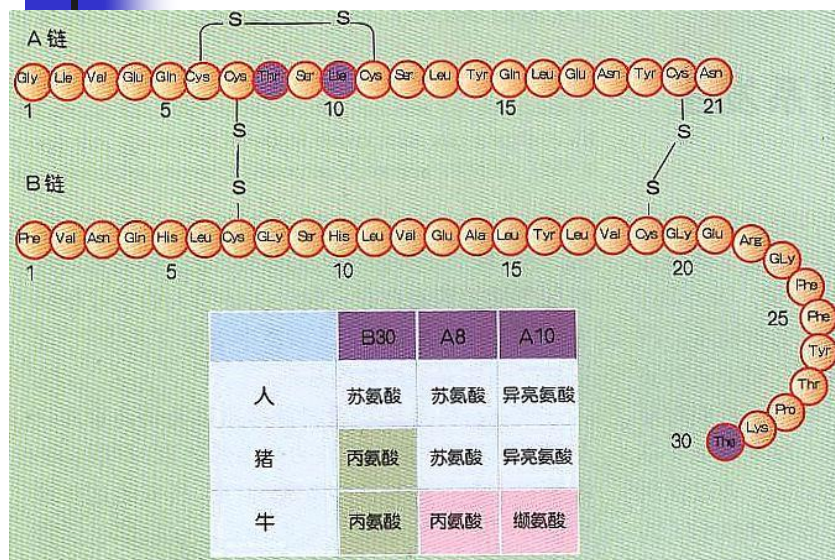
疲倦

糖尿病的治疗——五驾马车

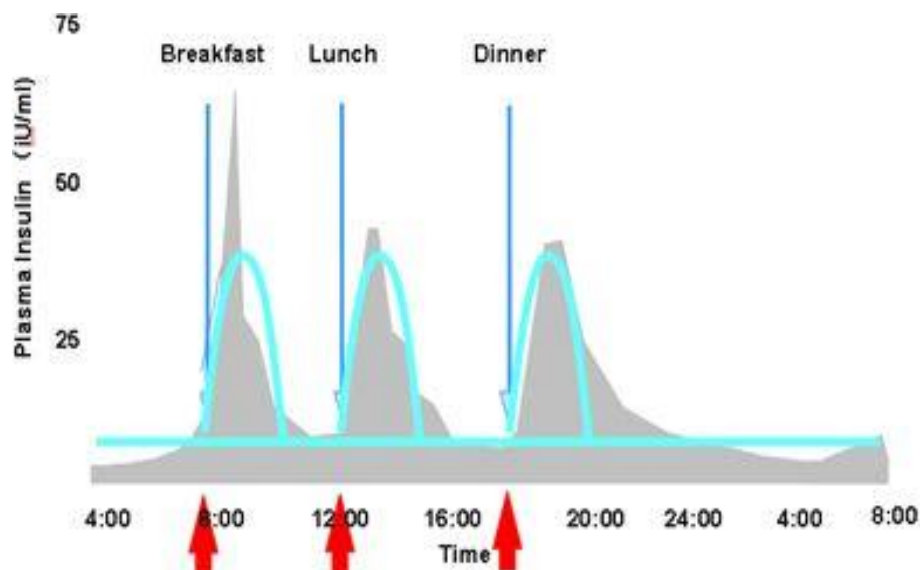


驾驭好这五套马车，就能获得良好的糖尿病控制，避免急性或慢性并发症的发生。

第一节 胰岛素及相关降血糖药



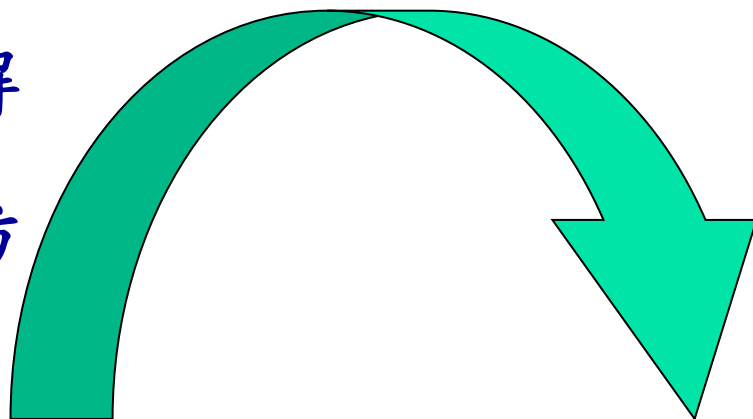
胰岛素



一、胰岛素

药理作用

- 促进糖原的合成
- 加速糖的氧化分解
- 促进糖转化为脂肪
- 抑制糖的异生



增加了血糖的去路，减少了血糖的来源，
使血糖下降。

作用机制

胰岛素受体

(insulin receptor, InsR)

葡萄糖转运蛋白

(glucose transporter, GLUT)

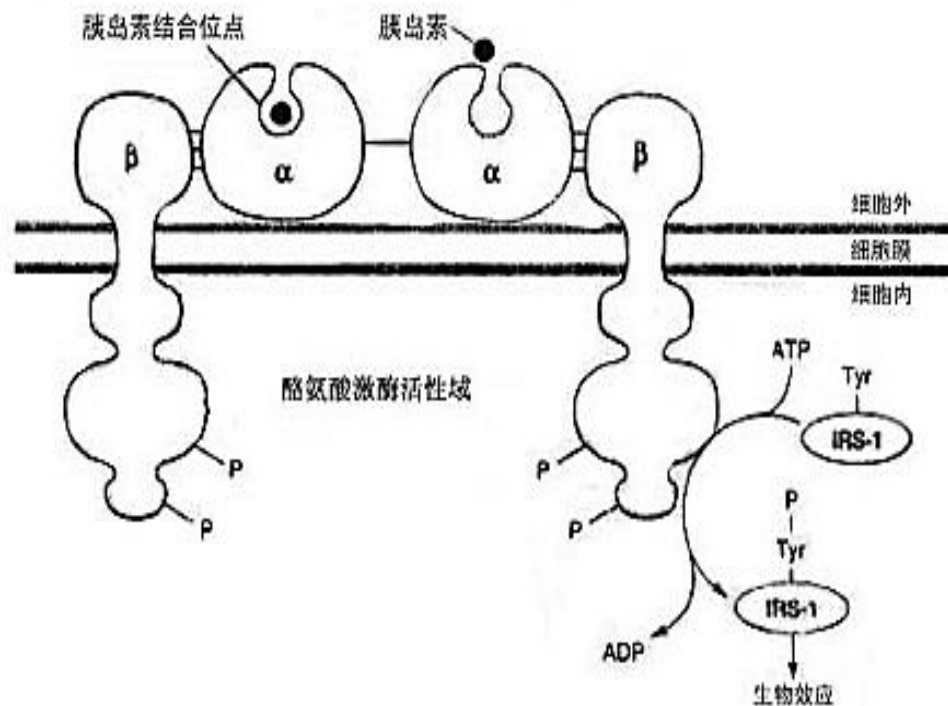


图37-1 胰岛素受体结构及信号转导示意图



临床应用

- 重症糖尿病（IDDM，1型）
- 新诊断的NIDDM及经饮食控制或用口服降血糖药未能控制者
- 产生各种急性或严重并发症的糖尿病
- 合并重度感染、消耗性疾病、高热、妊娠、创伤以及手术的各型糖尿病
- 缺钾者，胰岛素与葡萄糖同用可促使钾内流

短效人胰岛素

诺和灵® R

中性可溶性人胰岛素

肌肉注射

静脉点滴

可用于皮下注射

无色澄清溶液



药物的效用时间(小时)

0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24



起始作用时间：0.5小时

最大作用时间：1至3小时

作用维持时间：8小时

中效人胰岛素

诺和灵® N (NPH)

低精蛋白锌人胰岛素

只用于皮下注射

白色混悬液



药物的效用时间(小时)

0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24



起始作用时间：1.5小时

最大作用时间：4至12小时

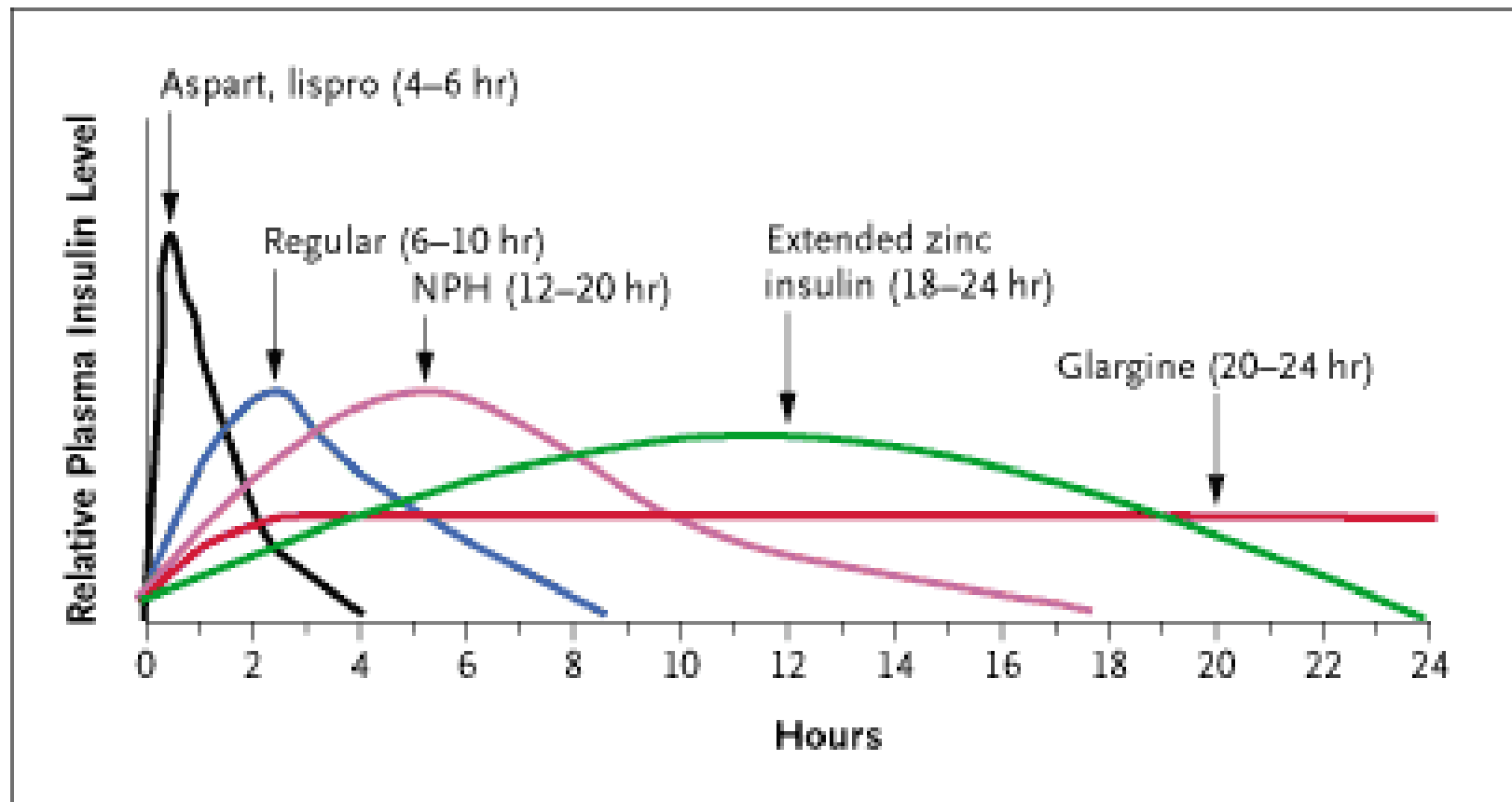
作用维持时间：24小时



长效胰岛素

- 甘精胰岛素；地特胰岛素
- 人胰岛素类似物，澄清溶液，无需混匀。
- 起效时间1.5h，无明显峰值，持续时间可达24h。
- 更适合基础胰岛素的替代治疗。

各种胰岛素的药动学





不良反应



低血糖

过敏反应

胰岛素抵抗

脂肪萎缩



二、胰岛素增敏剂

噻唑烷酮类化合物

罗格列酮

吡格列酮

环格列酮

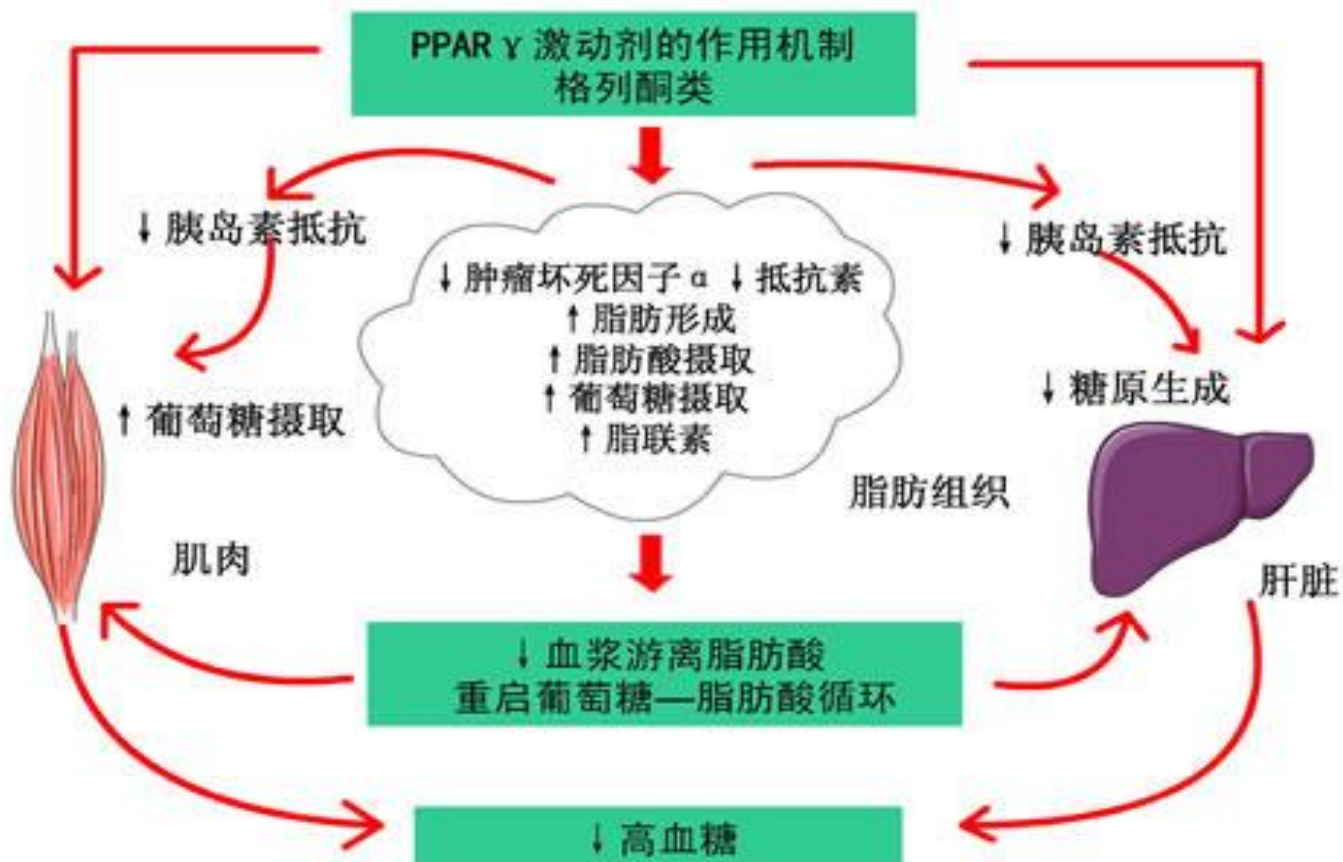
曲格列酮

药理作用

- 改善胰岛素抵抗、降低高血糖
- 改善脂类代谢紊乱
- 防治2型糖尿病血管并发症
- 改善胰岛B细胞功能



作用机制





噻唑烷二酮类特点

- 通过激动活化过氧化物酶增殖活化因子受体（PPAR γ ），促进脂肪细胞分解,增加肌肉和脂肪组织的胰岛素敏感性，同时减少肝葡萄糖生成
- 通过胰岛素抵抗的中间环节发挥作用，起效比较慢（2~8W）
- 对空腹和餐后血糖都有影响
- 不易引起低血糖

噻唑烷二酮类注意事项

- 肝毒性是严重不良反应
- 常见不良反应是水钠潴留，心力衰竭患者禁用
- 可能增加心血管事件风险
- 肝、肾功能不全者禁用
- 增加骨折风险



三、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物

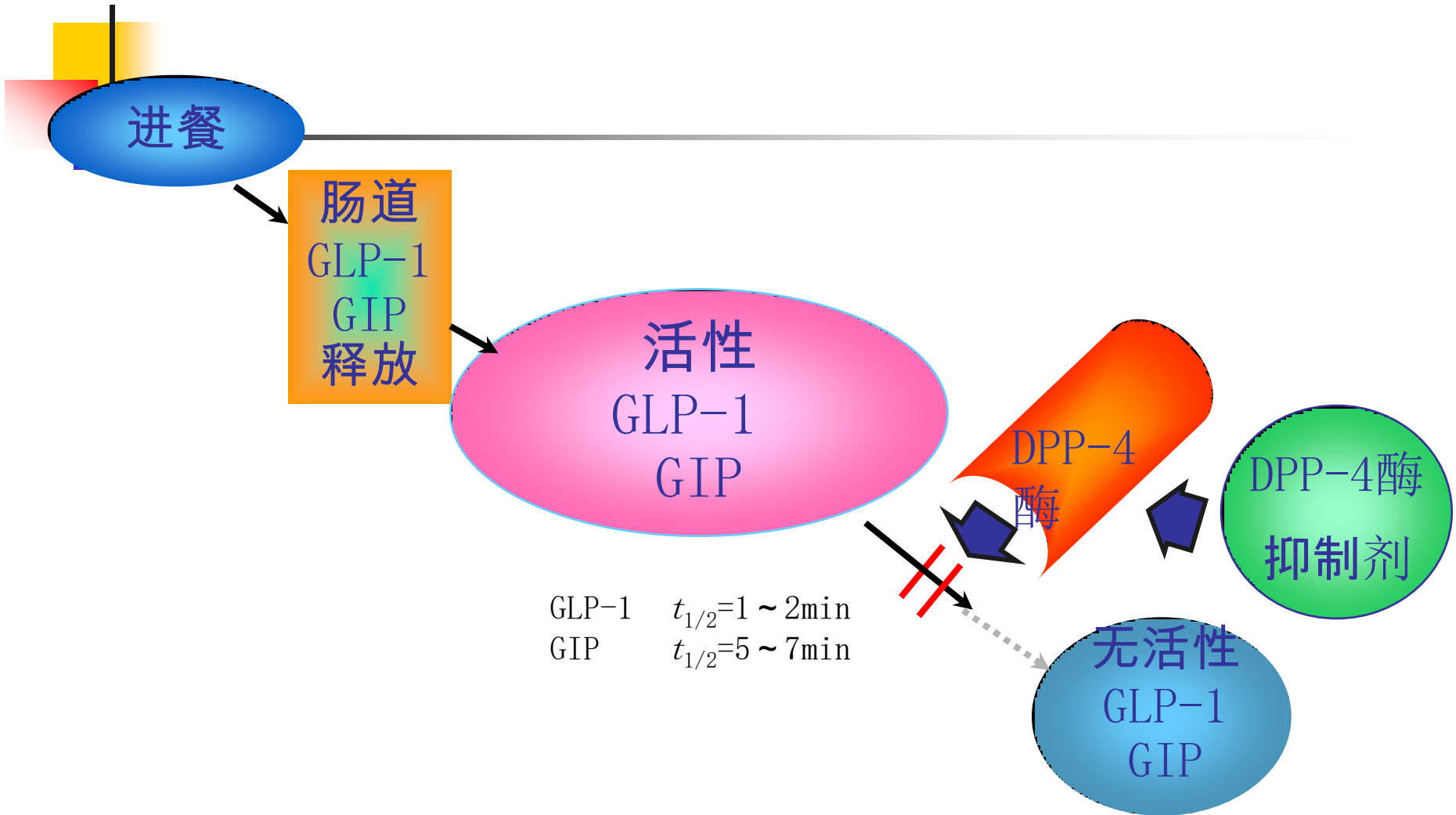
当摄取食物时.....



- ▶刺激胰岛素分泌
- ▶抑制胰高血糖素分泌
- ▶减缓胃排空
- ▶改善胰岛素敏感性
- ▶减少食物摄取

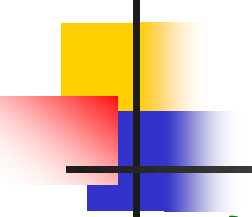
长期影响
动物实验证明：
促进B细胞增殖和
维持B细胞功能

GLP-1的体内过程



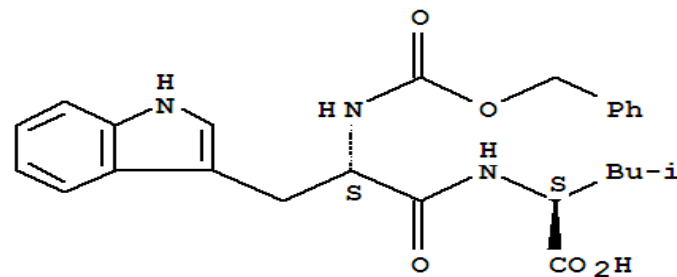
DPP-IV=dipeptidyl peptidase IV

Adapted from Drucker DJ *Expert Opin Invest Drugs* 2003;12(1):87-100; Ahrén B *Curr Diab Rep* 2003;3:365-372.

- 
- 依克那肽(exenatide)是一种长效GLP-1类似物，其在体内的稳定性显著高于GLP-1
 - 该药能在不引起低血糖和增加体重风险的基础上治疗2型糖尿病
 - 适应证是采用二甲双胍、硫酰脲类制剂，或两种药物联合治疗达不到目标血糖水平的患者

四、胰淀粉样多肽(amylin)类似物

- 醋酸普兰林肽是至今为止继胰岛素之后第二个获准用于治疗1型糖尿病的药物
- 可用作1型和2型糖尿病的辅助治疗药物，但不能替代胰岛素
- 主要用于单用胰岛素，以及联合应用胰岛素和磺酰脲类药物和/或二甲双胍仍无法取得预期疗效的糖尿病患者
- 最常见的不良反应是低血糖





第二节 口服降血糖药



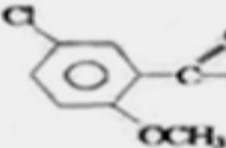
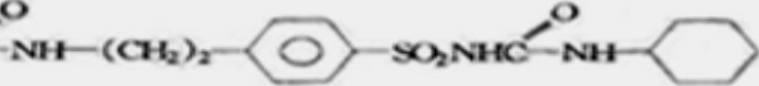

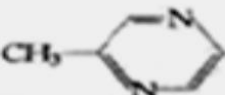
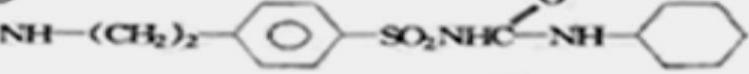


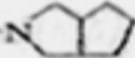
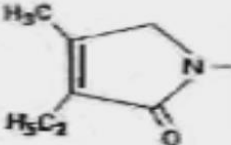


磺酰脲
类

双胍类

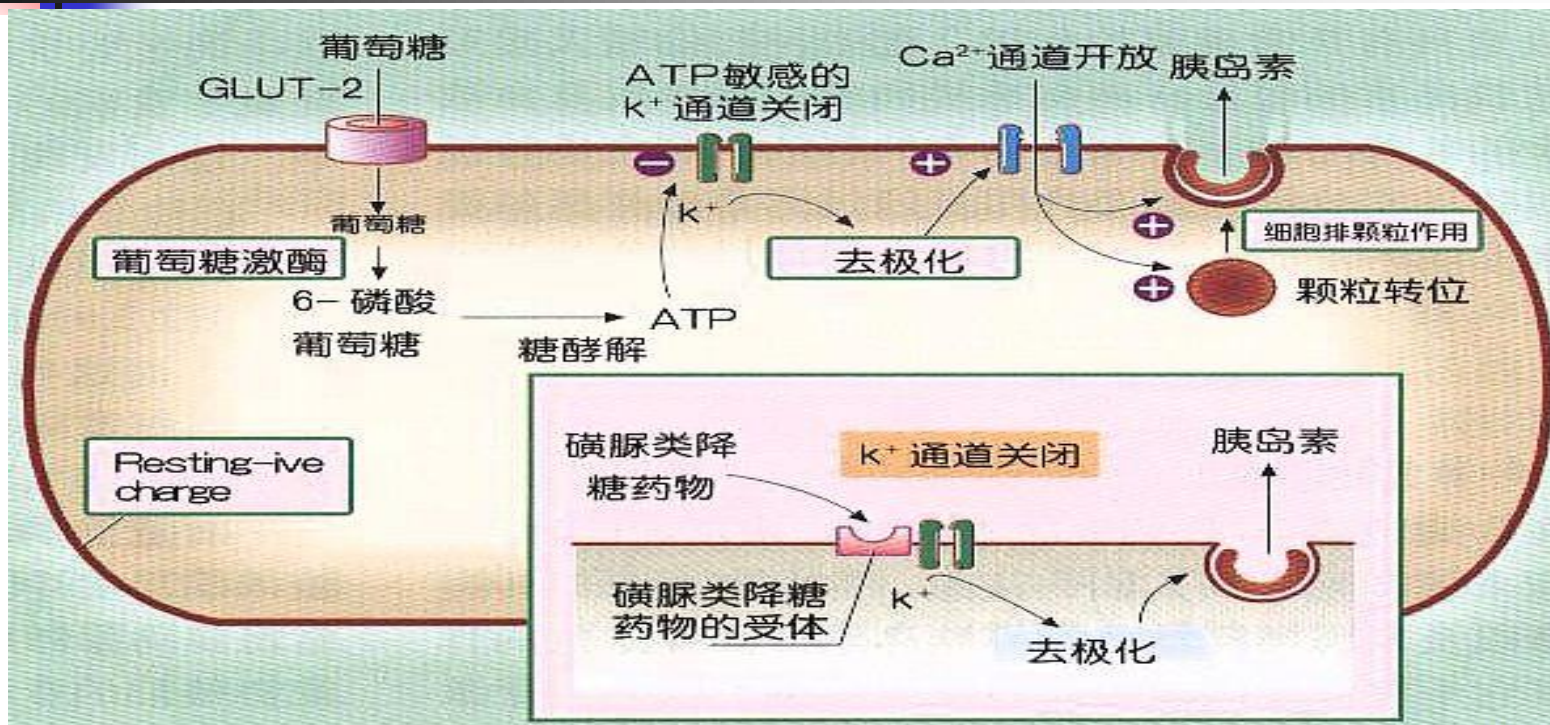
α -葡萄糖
苷酶
抑制剂

餐时血
糖调节
剂

一、磺酰脲类(sulfonylureas)

制剂名	R1	母核	R2
甲苯磺丁脲 tolbutamide			
氯磺丙脲 chlorpropamide			
格列苯脲 glyburide			
格列吡嗪 glipizide			
格列齐特 gliclazide			
格列美脲 glimepiride			

药理作用及机制——降血糖作用



- ①磺酰脲类药物与细胞膜结合，关闭ATP敏感的钾离子通道
- ②细胞内钾离子外流受阻，细胞膜去极化
- ③开放钙离子通道，细胞内钙离子增加
- ④钙离子刺激胰岛素颗粒移动至细胞膜，并释放胰岛素

临床应用

- 用于胰岛功能尚存的2型糖尿病且单用饮食控制无效者
- 尿崩症

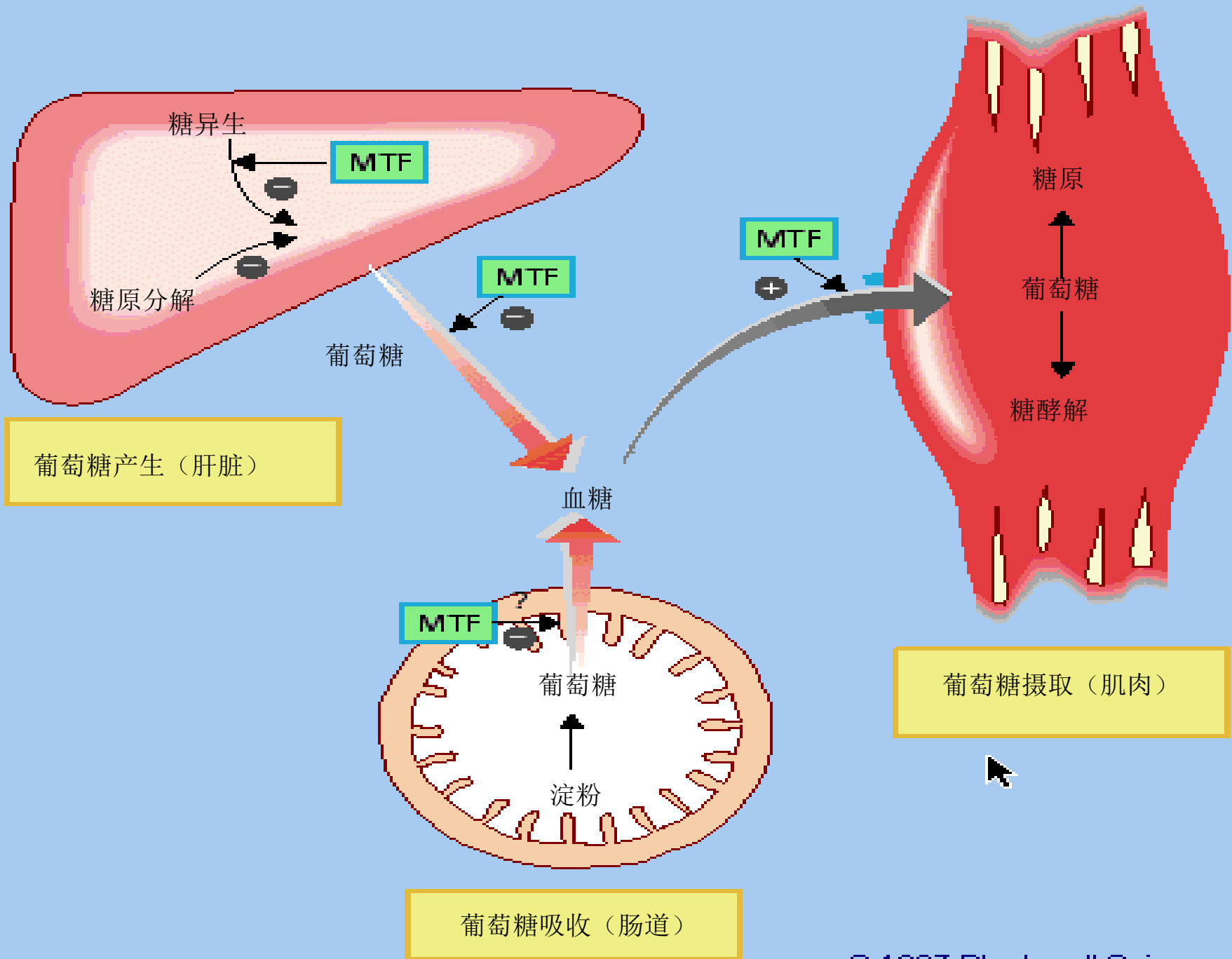




二、双胍类 (biguanides)

- 直接作用于糖代谢过程，不经胰岛B细胞起作用
- 促进葡萄糖进入肌肉组织酵解，对正常人不降低血糖
- 抑制肠道吸收葡萄糖
- 抑制糖异生及肝糖原的分解抑制糖元异生
- 增加靶细胞对胰岛素的敏感性

优点： 单用无低血糖反应，不增加体重。
肥胖或超重糖尿病患者的一线治疗药物。

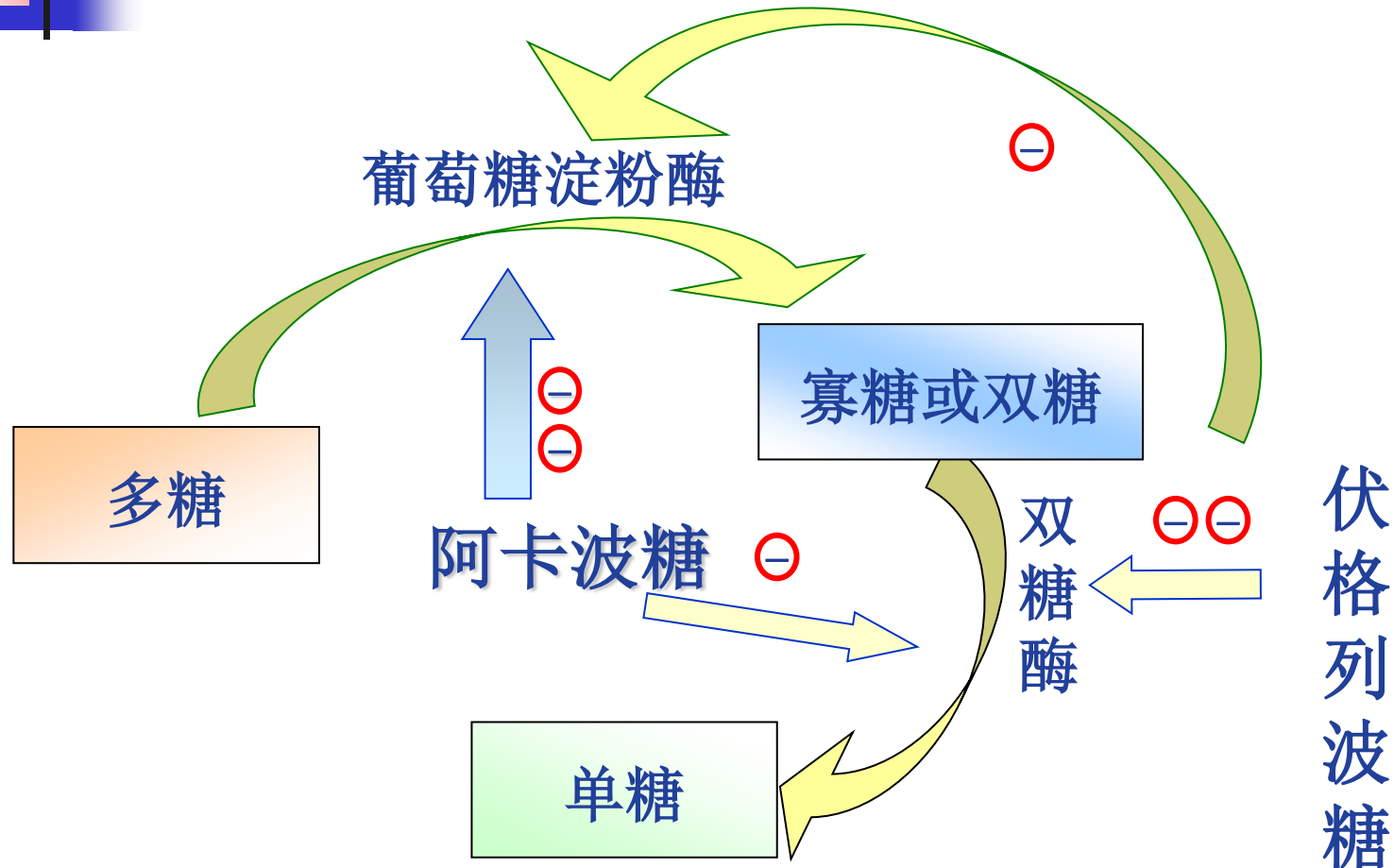




三、二肽基肽酶-IV (DPP-IV)抑制剂

- 西他列汀2006年10月FDA批准上市
- 能够抑制DDP-4，提高血浆中GLP-1，轻度增加其含量
- 口服制剂、每日一次、给药方便
- 几乎不发生低血糖
- 不会引起体重增加

四、 α -葡萄糖苷酶抑制剂 (α -glucosidase inhibitors)

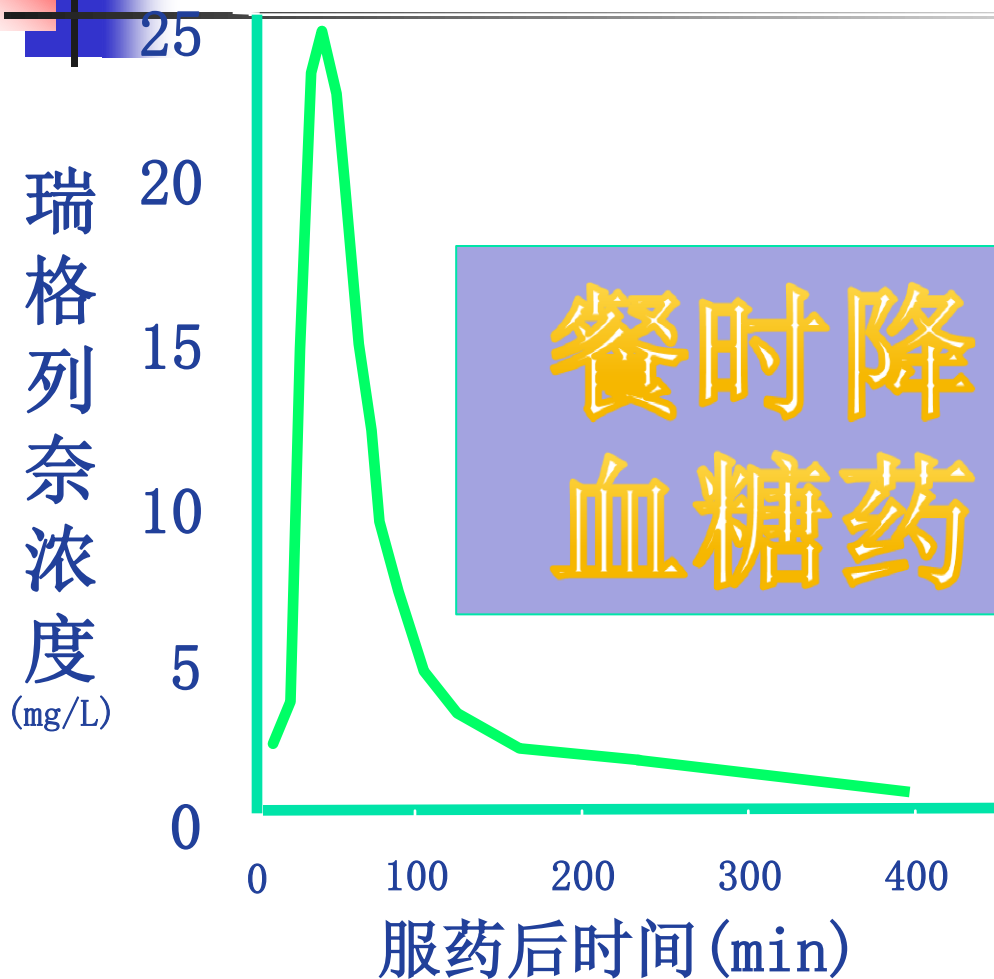




阿卡波糖作用特点

- 不影响葡萄糖总体吸收，不影响能量供给和营养物质吸收
- 可以单独使用，也可以联合其他药物使用
- 不增加体重
- 良好的安全性、耐受性，禁忌证少
 - 无低血糖发生
 - 胃肠道症状随治疗的持续而消失

五、瑞格列奈 (repaglinide)

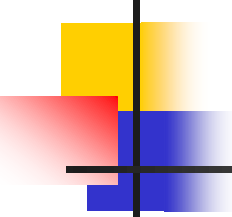


起效时间为 **0~30min**

达峰时间为**1h**

半衰期约为**1h**

快速吸收、迅速起效、
快速代谢

- 
- 瑞格列奈促进胰岛素第一时相分泌的恢复，从而有效减低餐后高血糖
 - 单独使用较少引起低血糖
 - 可与其他口服降糖药物联合使用
 - 92% 经粪便途径排出，无肾毒性作用
 - 欧洲药物评审委员会认定瑞格列奈是目前唯一可以在“肾功能不全”的2型糖尿病患者中安全使用口服药物