

糖尿病基本用药

糖尿病-----概述

定义

遗传
环境

胰岛素分泌缺陷
生物作用障碍

临床特点

慢性持续血糖升高

- 急性代谢紊乱
- 多系统损害等慢性并发症

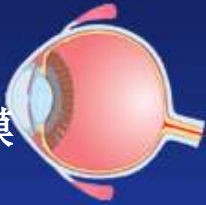
糖、蛋白质、脂肪、
水、电解质代谢紊乱

临床综合征

糖尿病的危害主要在于并发症

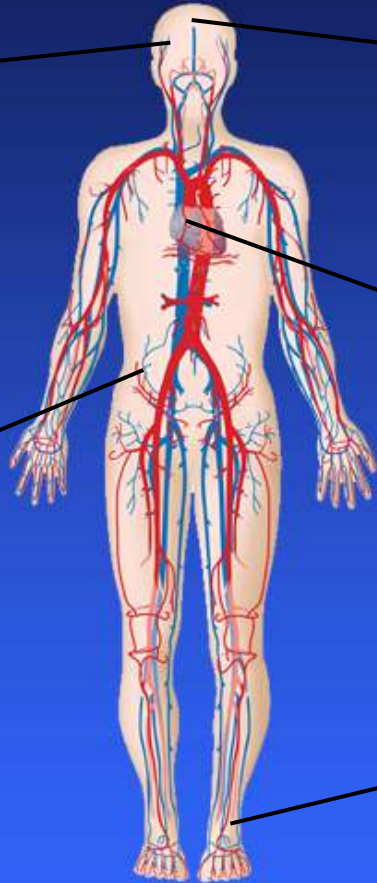
糖尿病视网膜
病变

在适合工作年龄
人群中导致失明
的首要原因¹



糖尿病肾病

终末期肾病的首要原
因²



中风

心血管死亡率和
中风危险性增加**2
到4倍**³



心血管疾病

糖尿病患者中每**10
人**有**8人**死于心血
管事件⁴



糖尿病神经病
变

导致非创伤性下肢
截肢手术的首要原
因⁵



¹ Fong DS, et al. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl. 1):S99–S102. ² Molitch ME, et al. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl. 1):S94–S98.

³ Kannel WB, et al. *Am Heart J* 1990; 120:672–676. ⁴ Gray RP & Yudkin JS. In *Textbook of Diabetes* 1997.

⁵ Mayfield JA, et al. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl. 1):S78–S79.

糖尿病分型（WHO, 1999）

□ 1型糖尿病

- 免疫介导
- 特发性

□ 2型糖尿病

□ 其他特殊类型糖尿病

□ 妊娠糖尿病（GDM）



- 1 细胞功能遗传性缺陷
- 2 胰岛素作用遗传性缺陷
- 3 胰腺外分泌疾病
- 4 内分泌疾病
- 5 药物和化学品所致糖尿病
- 6 感染所致
- 7 其他与糖尿病相关的遗传综合征

高血糖状态的简单描述

□ 糖尿病前期：5.6、7.8

- 空腹血糖(FPG): 5.6 mmol/L
- 负荷后血糖(2hPG): 7.8 mmol/L

□ 糖尿病：7+11= 18

- 空腹血糖(FPG): 7 mmol/L
- 负荷后血糖(2hPG): 11.1 mmol/L

不同血糖单位之间的换算： $\text{mmol/L} \times 18 = \text{mg/dl}$

糖尿病诊断标准

	静脉血浆葡萄糖水平mmol/L(mg/dL)
<p>糖尿病</p> <p>1. 糖尿病症状（典型症状包括多饮、多尿和不明原因的体重下降）加</p> <p> 1) 随机血糖 ■（指不考虑上次用餐时间，一天中任意时间的血糖）</p> <p> 或</p> <p> 2) 空腹血糖（空腹状态指至少8小时没有进食热量）</p> <p> 或</p> <p> 3) 葡萄糖负荷后2小时血糖</p> <p>2. 无糖尿病症状者，需另日重复测定血糖明确诊断</p>	<p>≥ 11.1 (200)</p> <p>≥ 7.0 (126)</p> <p>≥ 11.1 (200)</p>

2型糖尿病2个基本环节

胰岛素抵抗和 β -细胞功能不全

基因易感性，肥胖，
缺乏运动的生活方式

胰岛素抵抗启动了2性糖尿病的进程——启动因素

B细胞功能是决定2性糖尿病发生与否的关键——决定因素

2型糖尿病

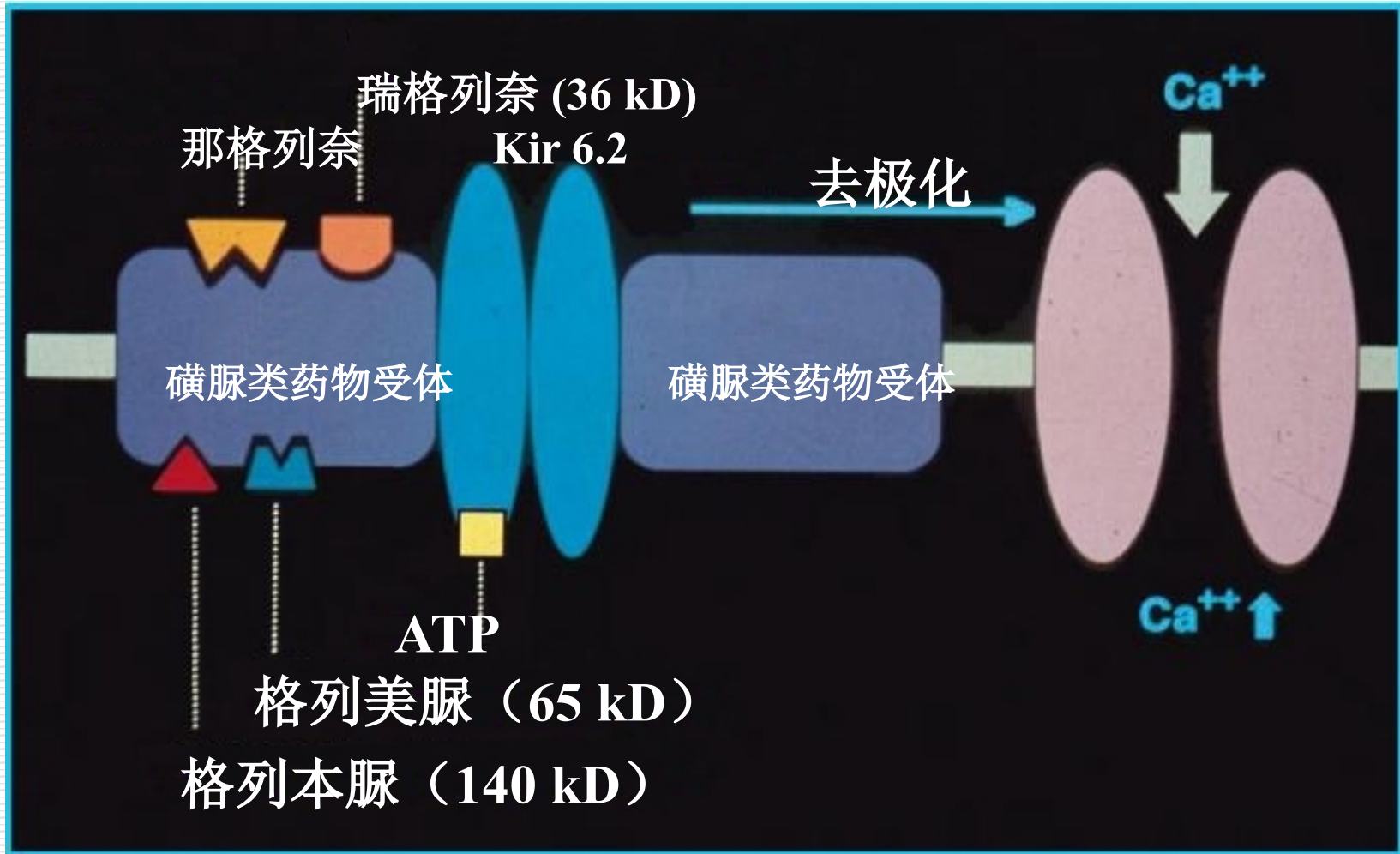
糖尿病的治疗



糖尿病药物治疗

- 促进胰岛素分泌的药物：
磺脲类药物、格列奈类药物、GLP-1类似物
- 抑制肝葡萄糖生成的药物：双胍类药物
- 延缓葡萄糖吸收的药物： α -糖苷酶抑制剂
- 增强胰岛素作用的药物：噻唑烷二酮类
(TZD)
- 胰岛素补充和替代

磺脲类药物受体



磺脲类降糖药物（SUs）的作用机制

- 与B细胞膜上的SU受体特异性结合，促进胰岛素分泌。
- 胰外效应：改善胰岛素敏感性
 - 格列美脲>格列吡嗪>格列齐特>格列本脲
- 通过降低血糖、减轻糖毒性改善胰岛细胞功能
 - 小剂量可能有保护胰岛功能的作用??
 - 大剂量可能加速胰岛 β 细胞功能衰竭??
 - UKPDS没有证明有胰岛 β 细胞保护作用
 - 对胰岛 β 细胞功能的长期影响有待于循证医学证实

磺脲类药物 (SU)

种类	常用剂量及范围	最大剂量
一代：甲磺丁脲、氯磺丙脲（已淘汰）		
二代		
格列苯脲(优降糖)	2.5mg~5.0mg bid	15mg/d
格列齐特(达美康)	80mg bid	320mg/d
格列吡嗪(美吡达、迪沙片)	5mg tid	30mg/d
格列吡嗪控释片(瑞易宁)	5-10mg Qd	30mg/d
格列喹酮(糖适平)	30mg tid	180mg/d
三代		
格列美脲(亚莫利)	1mg Qd	8mg/d

均为餐前**30**分钟口服

磺脲类适应症

- 饮食治疗和体育锻炼不能使血糖获良好控制的**2型**糖尿病患者
- 肥胖的**2型**糖尿病患者，应用双胍类等药物治疗后血糖控制不满意或因胃肠道反应不能耐受
- 磺脲类继发性失效后可与基础胰岛素联合治疗不必停用磺脲类

磺脲类禁忌症

- 1型糖尿病
- 2型糖尿病合并严重感染，酮症酸中毒、高渗性昏迷等
- 2型糖尿病合并严重慢性并发症或伴肝肾功能不全时
- 哺乳期糖尿病患者

磺脲类使用原则

- 治疗应从小剂量开始
- 第二代药物常餐前服用，一般餐前半小时服用
- 用药频率：第二代一般**qd-tid**；三代格列美脲**qd**
- 最大量
 - 第二代除达美康外均为 **6片/日**
 - 格列美脲不超过 **8mg /日**
- 肾功能较差者使用格列喹酮较安全
- 对年老、体弱慎用格列苯脲，以免发生低血糖
- 消渴丸的主要成分是格列苯脲

磺脲类不良反应

- 低血糖反应
- 恶心、呕吐、消化不良、肝功能损害
- 白细胞减少，粒细胞缺乏、溶血性贫血
- 皮疹和光敏性皮炎

糖尿病药物治疗

- 促进胰岛素分泌的药物：
磺脲类药物、**格列奈类药物**、GLP-1类似物
- 抑制肝葡萄糖生成的药物：双胍类药物
- 延缓葡萄糖吸收的药物： α -糖苷酶抑制剂
- 增强胰岛素作用的药物：噻唑烷二酮类
(TZD)
- 胰岛素补充和替代

非磺脲类INS促泌剂格列奈类

- 与SUR1的结合和解离速度更快、作用时间更短、亲和力更强
- 快速刺激胰岛素分泌，尤早期相胰岛素分泌，更好的模拟生理性胰岛素分泌，有利于控制餐后高血糖，在就餐时服用即可，不必在餐前半小时服用
- 不影响心脏缺血预适应
- 发生低血糖的机会较低
- 对功能受损的胰岛 β 细胞可能起到保护作用

非磺脲类INS促泌剂格列奈类

瑞格列奈（诺和龙）：苯甲酸衍生物

- 与钾离子通道上分子量为**36kDa**亚基特异性结合，不像**SU**类，格列苯脲与**140kD**亚基结合
- 快速超效，**1 h**达最大血药浓度，半衰期**1 h**
- 单独用于2型糖尿病，可使空腹及**餐后**血糖↓，**HbA1c**↓
- 与二甲双胍、拜糖平联用可取得良好降糖效果，明显优于单独应用
- 剂量：**0.5mg~4 mg**，餐前服用，**tid**

非磺脲类INS促泌剂格列奈类

瑞格列奈（诺和龙）：苯甲酸衍生物

- 不良反应
 - 低血糖
 - 其它少见或偶见
 - 视觉异常、胃肠道、肝酶升高、过敏反应

非磺脲类胰岛素分泌剂（格列奈类）

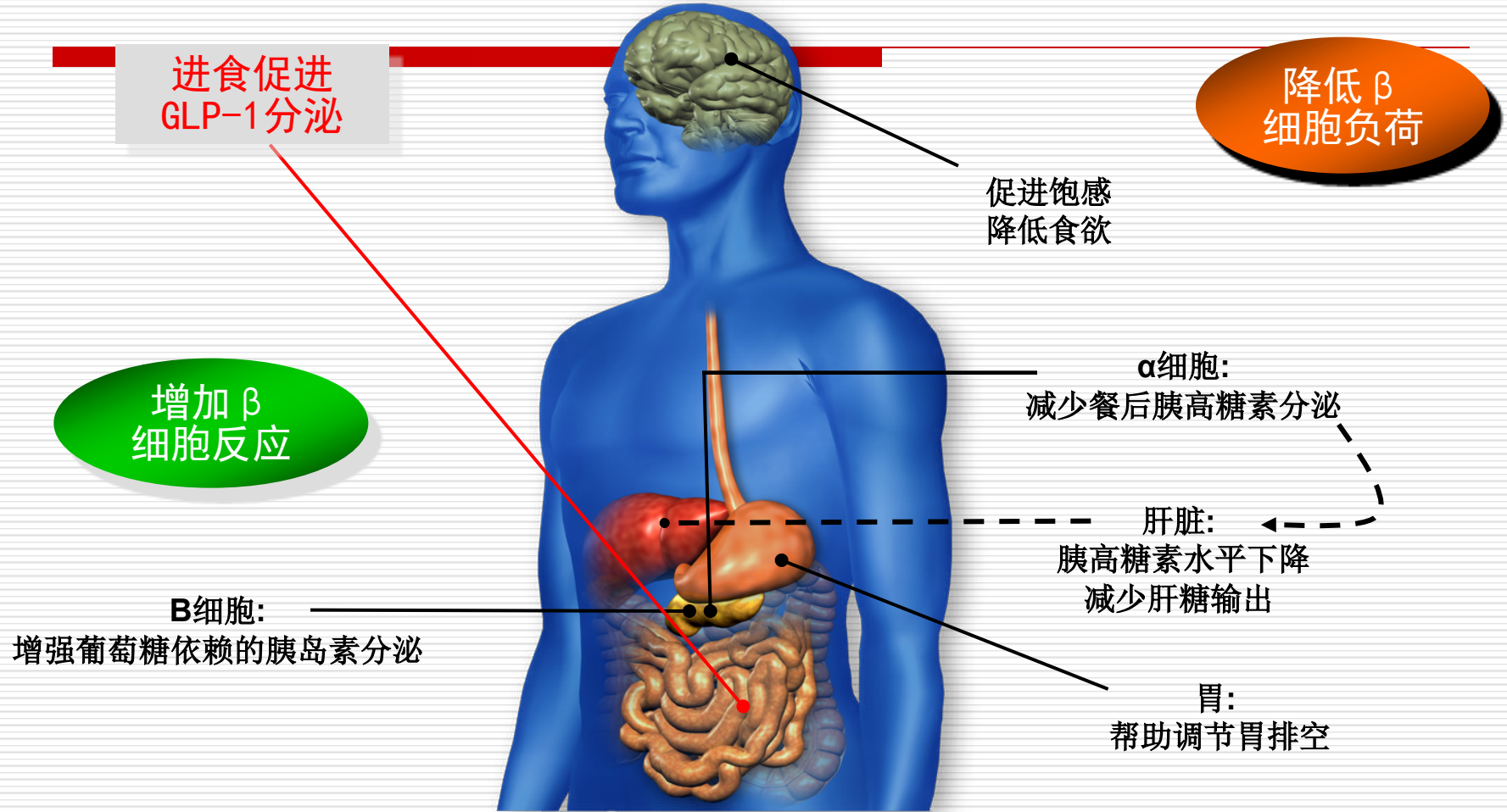
那格列奈：苯丙氨酸衍生物

- 作用方式基本同磺脲类，但与 K_{ATP} 通道结合、离解的速度皆快，刺激胰岛素分泌的作用快速而短暂
- 具快速降低餐后高血糖的作用
- 单独应用低血糖较少
- 起始剂量60-120mg，tid，餐前服用

糖尿病药物治疗

- 促进胰岛素分泌的药物：
磺脲类药物、格列奈类药物、**GLP-1类似物**
- 抑制肝葡萄糖生成的药物：双胍类药物
- 延缓葡萄糖吸收的药物： α -糖苷酶抑制剂
- 增强胰岛素作用的药物：噻唑烷二酮类（TZD）
- 胰岛素补充和替代

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 生理作用



Adapted from Flint A, et al. *J Clin Invest*. 1995;101:515-520; Adapted from Larsson H, et al. *Acta Physiol Scand*. 1997;150:113-122; Adapted from Nave K, et al. *Diabetologia*. 1998;41:1505-1514; Adapted from Drucker DJ. *Diabetes*. 1998;47:159-188

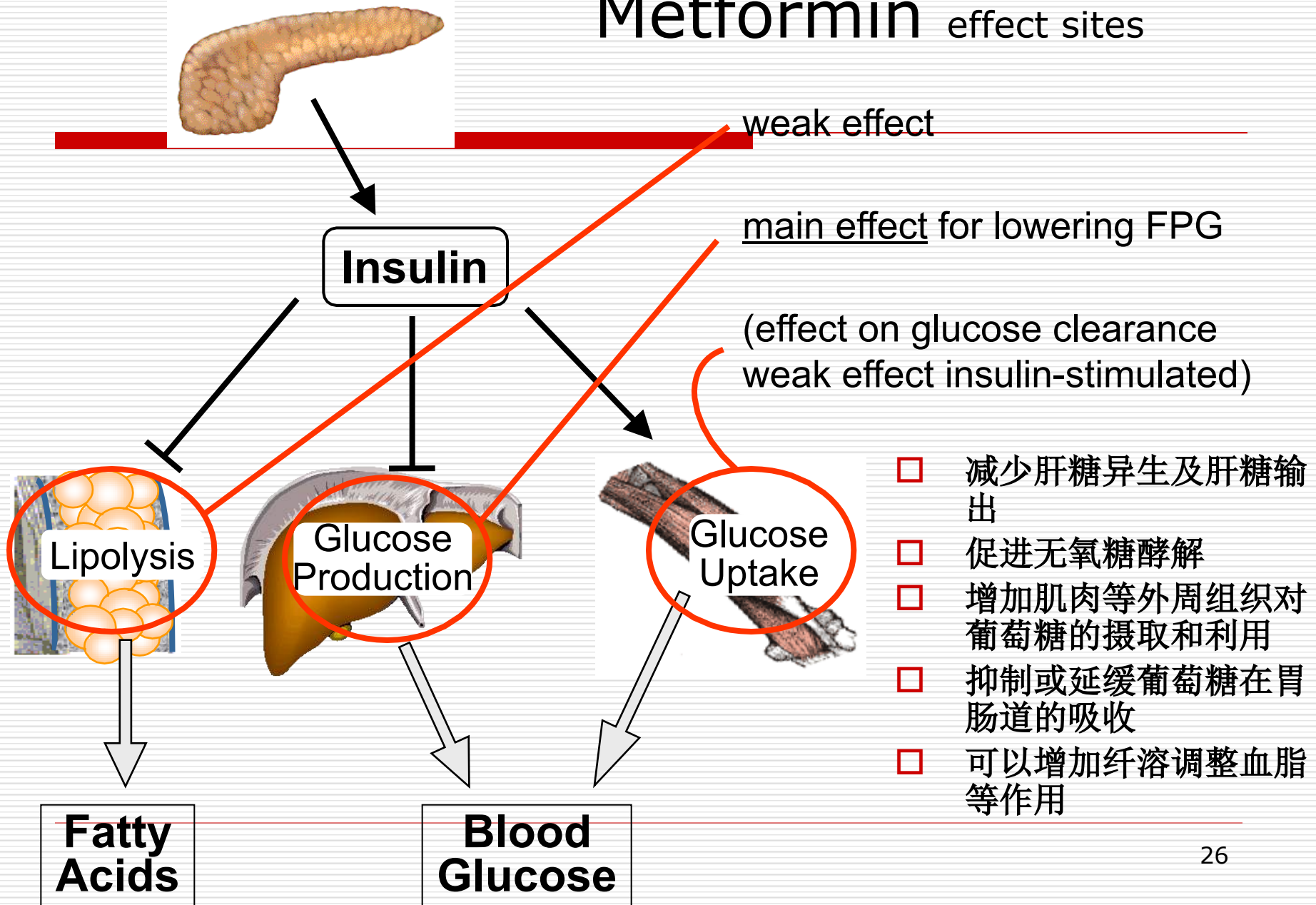
胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)

- 在葡萄糖刺激下，由肠道L细胞分泌的一种多肽，属肠促胰岛素激素
- 生物活性
 - 促胰岛素释放，呈葡萄糖依赖性
 - 促胰岛素生物合成，增加储备
 - 抑制胰高糖素分泌，呈葡萄糖依赖性
 - 抑制食欲，可降低体重
 - 体外和动物实验能促进胰岛 β 细胞增殖、再生，抑制其凋亡

糖尿病药物治疗

- 促进胰岛素分泌的药物：
磺脲类药物、格列奈类药物、GLP-1类似物
- 抑制肝葡萄糖生成的药物：**双胍类药物**
- 延缓葡萄糖吸收的药物： α -糖苷酶抑制剂
- 增强胰岛素作用的药物：噻唑烷二酮类（TZD）
- 胰岛素补充和替代

Metformin effect sites



双胍类适应症

- 超重或肥胖**2**型糖尿病的首选
- 与其他口服降糖药联合应用
- 肥胖尤其伴多囊卵巢综合征

双胍禁忌症

- 对此药呈过敏反应；
- 急性、慢性酸中毒
- 心、肝、肾、肺疾病，伴缺氧、酸中毒倾向；
- 妊娠、哺乳、接受大手术的患者
- 用碘化造影剂时，应暂时停用二甲双胍

双胍种类和用法

- 苯乙双胍（降糖灵）：目前已较少应用，应用不慎可引起乳酸酸中毒
- 二甲双胍：目前国内外主要应用的双胍类，引起乳酸酸中毒的机会较少，但仍应警惕
 - 用法：每日**500-2000mg**，分**2-3**次口服，有胃肠反应者饭中或饭后服

双胍类不良反应

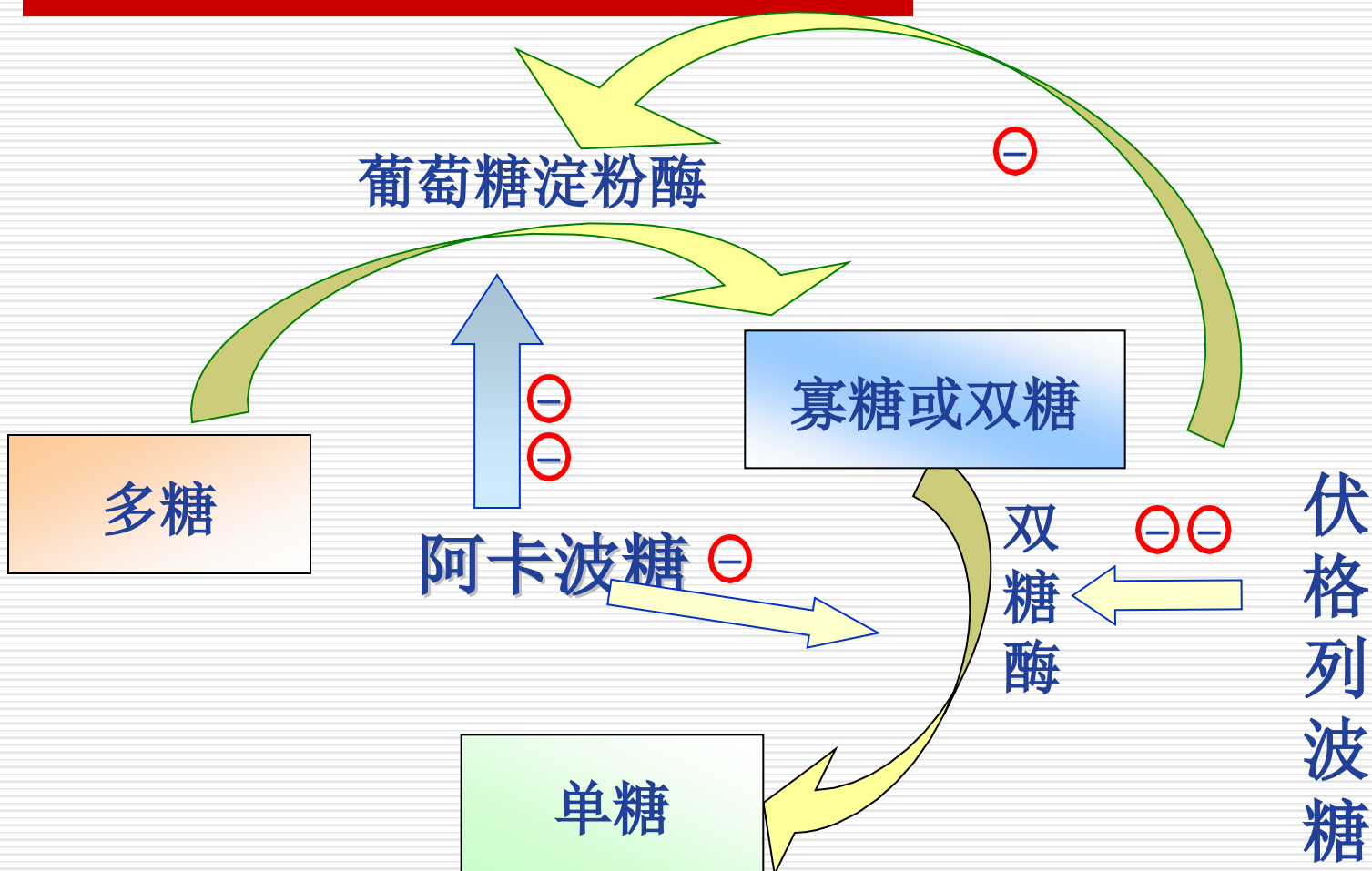
- 胃肠道反应，表现为厌食恶心呕吐等
- 过敏反应，表现为皮肤红斑荨麻疹
- 最严重的副作用是可能诱发乳酸酸中毒

糖尿病药物治疗

- 促进胰岛素分泌的药物：
磺脲类药物、格列奈类药物、GLP-1类似物
- 抑制肝葡萄糖生成的药物：双胍类药物
- 延缓葡萄糖吸收的药物： α -糖苷酶抑制剂
- 增强胰岛素作用的药物：噻唑烷二酮类（TZD）
- 胰岛素补充和替代

作用机制

α 葡萄糖苷酶抑制剂
(AGI)



**α 葡萄糖苷酶抑制剂
(AGI)**

口服降糖药

□ 常见药物

- 阿卡波糖（拜唐苹） **50~100mg,tid**
- 伏格列波糖（倍欣） **0.2~0.4mg,tid**
- 与第一口主食同时嚼服

阿卡波糖作用特点

- 主要作用部位在小肠绒毛刷状缘
 - 抑制 α -糖苷酶，延缓淀粉分解，主要降餐后血糖，削峰填谷
 - 具有可逆性
 - 不影响葡萄糖总体吸收
 - 不影响能量供给和营养物质吸收
- 仅**1%—2%**经肠道吸收入血，由肠道降解或以原形从肠道排出，仅有轻度胃肠道不良反应，一般可以耐受
- 对肝肾影响小，轻、中度肝、肾损伤者无需调整剂量

阿卡波糖适应症（拜唐苹）

- 用于**2**型糖尿病的全过程并奏效
 - **IGT**：防止**2**型糖尿病，恢复正常糖耐量
 - 早期、血糖升高较轻，**β**细胞功能尚可，单独用药奏效
 - 较后期，可与各类降糖药联合用药取得效果
- 用于**1**型糖尿病，配合胰岛素治疗

阿卡波糖禁忌或慎用

- 对阿卡波糖过敏者
- **18**岁以下患者
- 妊娠及哺乳期妇女
- 慢性胃肠功能紊乱者（手术）
- 严重肝肾功能损害者

阿卡波糖不良反应

- 常见的副作用为胃肠反应，如腹胀、腹泻、腹鸣、排气增多等。从小剂量开始，可逐渐耐受。
- 单用本药不产生低血糖，但如与**SU**、胰岛素合用时仍可发生低血糖，且一旦发生，应直接应用葡萄糖处理，进食双糖或淀粉类食物无效

糖尿病药物治疗

- 促进胰岛素分泌的药物：
磺脲类药物、格列奈类药物、GLP-1类似物
- 抑制肝葡萄糖生成的药物：双胍类药物
- 延缓葡萄糖吸收的药物： α -糖苷酶抑制剂
- 增强胰岛素作用的药物：**噻唑烷二酮类
(TZD)**
- 胰岛素补充和替代

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/888046064056006072>