

糖尿病并发症的发病机制及药物治疗研究进展

何传清

南宁市第二妇幼保健院 广西南宁 530000

【摘要】糖尿病 (Diabetes mellitus, DM) 作为临床发生率较高的慢性疾病, 已经成为三大慢性疾病, 作为终身代谢类病变, 发病机制较为复杂, 多种因素均能够影响患者发病。作为慢性疾病, 患者在发病前机体各组织已长期受到高血糖干扰, 部分组织细胞由于糖代谢紊乱, 已经出现氧化应激反应, 损伤细胞内皮组织, 加快与诱发炎症反应激活, 以及活化凝血机制, 最终出现 DM 并发症, 直接危及患者生命, 降低患者生活质量。治疗主要以药物为主, 并配合科学的运动方式以及饮食干预, 控制患者血糖水平, 降低患者并发症发生率。

【关键词】糖尿病并发症; 发病机制; 治疗

【中图分类号】R587.1

【文献标识码】A

【文章编号】1002-3763 (2023) 01-146-02

随着我国人口老龄化不断加剧, 糖尿病发病率已经逐年升高, 与患者饮食、年龄、日常生活习惯均存在直接关系^[1]。疾病不断进展导致患者出现多系统损伤, 使得多器官出现进行性病变, 包括眼、心脏、神经等, 机体胰岛素分泌异常情况下会导致分泌量减少, 随之增加患者患病风险。因此在治疗上主要以药物控制血糖, 降低并发症发生率, 获得良好的血糖控制效果^[2]。当前临床关于糖尿病相关内容研究较多, 但关于发病机制以及药物治疗研究较少, 本文结合相关文献后, 综述报道如下。

1 常见并发症发病机制

1.1 糖尿病眼病

糖尿病眼病作为致盲性疾病, 该疾病产生原因较多, 包括高血糖、高血压等, 发病机制为视网膜毛细血管内皮损伤, 从而引发一系列病理改变^[3]。肾小球基底膜 (GBM) 增厚、血-视网膜屏障功能受损、微血管堵塞均会导致视网膜水肿, 从而诱导青光眼、视神经萎缩、白内障等眼部疾病出现^[4]。

1.2 糖尿病足溃疡

糖尿病足溃疡发病机制主要为胰岛 β 细胞在出现损伤后, 机体的腺嘌呤核苷三磷酸 (ATP)、胰岛素分泌减少, 使得足溃疡部位难以愈合, 造成血管腔变狭窄, 血管内皮损伤等情况发生, 出现缺血情况后, 使得血管变性、坏死, 并下调免疫功能^[5]。久治不愈后会增加感染风险, 随之出现骨髓炎、损伤骨质。

1.3 糖尿病肾病

糖尿病肾病 (DN) 发病机制主要为遗传、高血糖所致代谢异常, DNA 甲基化、高血糖代谢异常, 均会导致糖代谢失衡, 刺激多元醇通路, 转化成糖基化终末产物 (AGEs), 表现为肾脏血流动力学异常, 伴随肾血流量升高^[6]。

1.4 糖尿病周围神经病变

糖尿病周围神经病变 (DPN) 是排除其他原因情况后, DM 患者出现脑部、脊髓外的神经组织作用异常症状外, 出现感觉、触觉异常等, 少部分患者出现强烈疼痛, 运动神经受损后, 肌力存在不同程度下降^[7]。DPN 出现的根本原因是由于微血管受损, 微血管受损的机制是以高血糖水平诱导代谢紊乱引发的细胞因子氧化应激, 并出现免疫因素^[8]。

1.5 糖尿病性心脏病

糖尿病性心脏病主要是指糖尿病患者在糖尿病基础上出现的慢性并发疾病, 在排除其他心脏危险因素后, 心脏结构与表现均会出现异常, 患者症状主要表现为周围纤维化、舒张功能障碍以及心肌细胞肥大等情况^[9]。糖尿病性心脏病发生主要是由于糖脂代谢紊乱导致, 心脏细胞在代谢物异常后, 以及炎症反应、氧化应激等因素影响下, 出现自主神经病变, 造成心肌纤维化、心血管受损, 并出现左心室肥大的情况。

1.6 糖尿病性骨质疏松

在骨骼系统中, 该疾病是主要并发症, 会使得骨骼疼痛, 对骨骼功能也会造成较大的影响, 具有较高的伤残率, 导致部分患者出现死亡, 随之对患者生活质量造成影响^[10]。目前该疾病发生与多种因素相比, 包括血糖升高、胰岛素缺乏、血管异变等, 多数患者也会受到激素水平紊乱的影响, 出现骨质疏松^[11]。

2 药物治疗

2.1 胰岛素分泌促进剂

胰岛素分泌促进剂能够增加一定胰岛素分泌量, 其中磺脲类药物、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 等, 药物治疗机制存在一定差异^[12]。目前常用的药物包括磺脲类药物, 可对胰岛 β 细胞产生刺激, 增加胰岛素分泌量, 并确保血糖吸收量增加, 具有良好的降低血糖效果。同时该类药物也会影响肝脏代谢过程, 使得肝糖向血糖转化传输减少。目前苯丙氨酸衍生物主要包含瑞格列奈与那格列奈等, 药物成分主要作用在胰岛腺体细胞, 可对细胞与周围细胞外基质间钾、钙离子通道产生影响, 从而调节细胞功能, 刺激细胞分泌功能, 确保机体胰岛素分泌量达到一定平衡, 并增加胰岛素排泄量^[13]。

2.2 α -葡萄糖苷酶抑制剂

α -葡萄糖苷酶抑制剂药物主要作用在胃肠道, 小肠上皮细胞是重要作用靶点, 可对小肠内皮表面中的消化酶产生良好的抑制作用, 使得吸收葡萄糖量减少, 与小肠内分泌的消化酶有效结合后, 使得其活性降低^[14]。药物产生的抑制效果能够维持 1 小时, 在患者餐后发挥药效, 直接降低餐后血糖, 避免了餐后血糖升高的情况。

2.3 胰岛素增敏剂

该类药物主要包括双胍类、噻唑烷二酮类, 主要用于胰岛素抵抗, 适合 2 型糖尿病患者, 对机体分泌代谢紊乱具有良

好的治疗效果^[15]。药物对不同紊乱状态均为良好的治疗效果,包括肥胖高血压患者,控制机体内分泌平衡状态。双胍类药物能够参与肝脏糖代谢过程,使得肝糖原向血糖转化减少,稳定机体的血糖状态。

2.4 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2)

钠-葡萄糖协同转运蛋白 (SGLT) 主要分为两个亚型,分别为 SGLT1、SGLT2,可有效转运葡萄糖,其中 SGLT2 主要在肾小管细胞上,肾小管细胞上的葡萄糖转运蛋白容量高,不具有较高的亲和力,在肾脏泌尿系统中可发挥相对作用,使得葡萄糖重吸收减少,排出途径为尿液排出,使得血糖浓度减低^[16]。

2.5 二肽基肽酶 4 抑制剂 (DPP-4)

DPP-4 抑制剂种类不同,主要为利格列汀、维格列汀、沙格列汀等。DPP-4 抑制剂可抑制 DPP-4 酶,该酶主要是在胃肠道内表达的酶,可在肠道内作用于 GLP-1 蛋白质,可对胃排空、刺激胰岛素分泌等情况达到理想的抑制效果^[17]。药物能够对 DPP-4 蛋白酶产生抑制效果,使得 GLP-1 破坏程度降低,对 GLP-1 蛋白质达到保护效果,避免患者胰岛素功能降低。

2.6 抗血小板药物

糖尿病患者容易出现血小板功能亢进的情况,由于聚集功能以及释放介质等增强,血液处于高凝状态,微血栓出现后,使得并发症风险增加,需要抑制血小板功能亢进,控制相关并发症出现。常见的抗血小板药物包括西洛他唑、双嘧达莫等,其中西洛他唑使用率较高,可对磷酸二酯酶 III 产生明显抑制作用,使环磷酸腺苷 (cAMP) 增加,起到抑制血小板聚集的作用,并扩张动脉,稳定患者血脂,避免出现血脂异常的情况,对防治并发症效果理想^[18]。

2.7 其他药物

除以上药物外还包含多巴胺 D2 受体激动剂、普兰林肽、胆汁酸螯合剂等,以及复合制剂药物。为了达到理想的治疗效果,通过联合应用能够达到较好的效果,目前临床也研制出了具有降糖成分与二甲双胍药物的复合制剂。

3 小结

在糖尿病并发症治疗期间,常见药物治疗方式包括 α -葡萄糖苷酶抑制剂、SGLT2 抑制剂、胰岛素分泌促进剂等,在药物服用后,会作用在患者肾脏部位,使得肾脏对葡萄糖的重吸收减少。但目前大部分糖尿病并发症的防治药物仍处于被动盲从的状态,因此在对糖尿病并发症的研究期间,药物开发与研制仍是临床需要解决的重点。

参考文献

- [1] 王中群. 重视糖尿病大血管并发症的发病、机制、评估与防治研究 [J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(1):1-6.
- [2] 赵亚苹, 王寒敏, 张危, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体 α 在糖尿病慢性并发症中的作用机制 [J]. 医学综述, 2022, 28(13):2661-2667.
- [3] 孟倩丽, 张良, 谢洁. 几种糖尿病相关眼病的诊断治

疗规范 [J]. 眼科新进展, 2022, 42(4):253-261.

- [4] 高昕媛, 徐倩, 匡洪宇. 《糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识》(2021 年版) 解读 [J]. 临床内科杂志, 2022, 39(5):306-309.

[5] 赵天琦, 赵晓彤, 许慕蓉, 等. 2 型糖尿病足溃疡患者外周血 miR-155 表达水平的改变及其临床意义 [J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(4):659-663.

[6] 周广旭, 齐亚灵, 周少波, 等. 基于 PINK1/Parkin 通路探讨灵芝孢子对糖尿病肾病模型大鼠肾脏细胞凋亡的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(11):2805-2811.

[7] 侯丽萍, 谷巍, 周立新, 等. 血清新喋呤、VEGF-B 与新诊断 2 型糖尿病患者周围神经病变的相关性研究 [J]. 转化医学杂志, 2022, 11(2):92-96.

[8] 潘琦, 王晓霞, 张丽娜, 等. 乙酰左卡尼汀治疗成人糖尿病周围神经病变的有效性: 系统评价和网状 Meta 分析 [J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(2):159-165.

[9] 吴和弟, 许丽娃, 吉家钗, 等. ALDH2 基因多态性与老年 2 型糖尿病患者冠状动脉粥样硬化性心脏病易感性的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(4):769-772.

[10] 沈小利, 张灿芬, 陈璐. 唑来膦酸联合活性维生素 D 及骨化三醇对 2 型糖尿病性骨质疏松症患者骨密度及骨代谢指标的影响 [J]. 浙江医学, 2022, 44(9):945-949.

[11] 牛玲, 李博一, 张程, 等. 降钙素受体、维生素 D 受体基因多态性与昆明地区 2 型糖尿病合并骨质疏松的关系 [J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(11):74-80.

[12] 卫菁, 蔡俊, 李曼, 等. 国内外常用磺脲类药物的药品说明书中磺胺类过敏事项标注情况分析 [J]. 中国药房, 2019, 30(4):538-541.

[13] 徐惠娟, 戴加乐, 杨金芬. 长效磺脲类药物联合治疗 2 型糖尿病患者的疗效和不良反应观察 [J]. 中国药物与临床, 2019, 19(21):3663-3665.

[14] 阎成烜, 郭崇真, 张东虎, 等. 新型 α -葡萄糖苷酶抑制剂 YG-18 在小鼠体内的降糖作用、分子对接及急性毒性研究 [J]. 中南药学, 2021, 19(6):1037-1042.

[15] 张逢, 王艳妮, 胡杰. Ins 及类似物用于胰岛素泵给药 (CSII) 联合二甲双胍治疗新诊断 T2DM 的临床疗效与安全性观察 [J]. 贵州医药, 2021, 45(5):743-744.

[16] 袁伟杰, 管昊晨. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂的肾脏获益: 从理论到临床实践 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30(2):148-149.

[17] 夏冬, 辛丽娟, 唐宏霞, 等. 贝那鲁肽联合利格列汀治疗对 T2DM 胰岛素信号传导、促泌素、白脂素的影响 [J]. 临床误诊误治, 2022, 35(2):25-29.

[18] 刘晓霞, 刘天, 何东盈, 等. 糖脉康颗粒联合西洛他唑治疗糖尿病周围神经病变的临床研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(5):560-562, 566.