

治疗 2 型糖尿病的非胰岛素类药物的研究进展

刘永贵, 田 红, 解学星, 沈雪砚, 陈常青

天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

摘 要: 2 型糖尿病是一种慢性代谢障碍性疾病, 呈进行性发展, 很难治愈, 占糖尿病的 90% 以上。目前治疗该病的药物有很多, 包括传统药物如磺脲类、格列奈类、噻唑烷二酮类、双胍类和 α -葡萄糖苷酶抑制剂, 以及近些年出现的新作用机制药物如 GLP-1 受体激动剂、DDP-IV 抑制剂和 SGLT2 抑制剂。对上述各类药物的研究情况进行综述。

关键词: 2 型糖尿病; GLP-1 受体激动剂; DDP-IV 抑制剂; SGLT2 抑制剂; 研发趋势

中图分类号: R97 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2013)02-0108-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.02.002

Research progress in non-insulin drugs used for treating type 2 diabetes

LIU Yong-gui, TIAN Hong, XIE Xue-xing, SHEN Xue-yan, CHEN Chang-qing

Center of Drug Informatics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Type 2 diabetes is a kind of chronic metabolic disorders and progressive diseases difficult to cure, which is accounting for more than 90% of the diabetes. Currently, there are a lot of drugs for the treatment of type 2 diabetes, including the traditional drugs such as sulfonylureas, glinides, thiazolidinediones, biguanides, and α -glucosidase inhibitor, and drugs with new mechanism developed in recent years, such as GLP-1 receptor agonist, DDP-IV inhibitor, and SGLT2 inhibitors. This article reviewed the research and development of the above types of drugs.

Key words: type 2 diabetes; GLP-1 receptor agonist; DDP-IV inhibitor; SGLT2 inhibitor; research and development trends

糖尿病 (diabetes) 是一种以胰岛素分泌缺陷和 (或) 胰岛素作用不足所致的以高血糖为特征的代谢紊乱综合征。长期的高血糖对许多器官有损害, 致使功能障碍, 并产生严重的并发症, 如糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病神经病变等。而糖尿病患者中以 2 型糖尿病居多, 达 90% 以上。糖尿病的发展速度堪比传染病, 已成为全球非传染病类最具流行性的疾病。国际糖尿病联盟 (International Diabetes Federation, IDF) 发布的数据显示, 全球糖尿病的患病率为 6.6%, 2011 年患病人数达 3.66 亿, 较 2010 年的 2.85 亿增加近 30%; 每年有 460 万人死于糖尿病, 用于糖尿病的医疗费用高达 4 650 亿美元^[1]。而我国的糖尿病的患病率则高达 9.7%, 前期糖尿病的患病率为 15.5%^[2]。2 型糖尿病治疗药物有很多种, 有临床应用时间长、疗效确切的传统药物, 也有近些年上市的新作用机制药物。本文对 2 型糖尿病的非胰岛素类治疗药物的研究情况进行

总结分析, 从整体上展现这些药物的最新发展趋势。

1 磺脲类 (sulfonylureas) 药物

该类药物属于胰岛素促泌剂, 主要通过刺激胰岛 β 细胞表面磺脲类受体结合而发挥作用, 促进胰岛素分泌, 以达到血糖控制的目的。目前在临床上应用的该类品种主要有格列本脲 (glibenclamide)、格列吡嗪 (glipizide)、格列齐特 (gliclazide)、格列波脲 (glibornuride)、格列喹酮 (gliquidone) 和格列美脲 (glimepiride) 等。其中格列喹酮 95% 经肝脏代谢, 只有 5% 经肾排出, 因而较适宜老人和轻度肾功能不全患者。格列美脲具有双重作用, 除了能促进胰岛素分泌外, 还能促进肌肉组织对外周葡萄糖的摄取, 减少肝脏内源性葡萄糖的产生, 因而使得其在该类品种中脱颖而出。

虽说磺脲类药物临床应用时间长, 疗效确切, 但也存在许多不足之处, 如长期服用可至降糖作用失效, 初期效果好于后期, 加之较易出现低血糖、

收稿日期: 2013-01-31

作者简介: 刘永贵 (1976—), 男, 助理研究员, 主要从事内分泌系统和呼吸系统用药信息研究。Tel: (022)23006868 E-mail: liuyg@tjpr.com

体质量增加、心血管疾病等不良反应,因此这些成为了该类药物应用中的主要限制。

目前该类药物研发较为匮乏,仅有两个复方制剂格列本脲+阿托伐他汀、格列美脲+二甲双胍分别处于 III 期和 I 期临床,除此别无其他临床及临床前期品种^[3]。后续研发中的品种缺乏,提示该类药物的未来研发并不被看好。

2 格列奈类 (glinides) 药物

该类药物属于胰岛素促泌剂,是一种类似磺脲类药物的非磺脲类药物。与磺脲类药物不同的是,格列奈类药物具有“快开-快闭”的特性,能有效地增强胰岛素的第 1 时相分泌,但并不引起胰岛素第 2 时相分泌的升高。它刺激胰岛素分泌这种特性,模拟了自身的生理性分泌,可防止对胰岛 β 细胞的过度刺激,发生高胰岛素血症,进而又保护了胰岛 β 细胞的功能^[4]。此外,格列奈类药物促胰岛素分泌作用具有血糖敏感性,即在空腹状态时,血液中胰岛素与葡萄糖水平仅发生轻微的变化,不易引发低血糖风险。代表药物主要有瑞格列奈 (repaglinide)、那格列奈 (nateglinide) 和米格列奈 (mitiglinide)。

虽然格列奈类总体安全性较好,相比磺脲类,能刺激胰岛素第 1 时相分泌,快速降糖,而不增加第 2 时相分泌,有效预防高胰岛素血症,发生低血糖的风险变小。但该类药物主要适合餐时服用,降低餐后血糖,而且必须是在基础血糖正常时使用,否则,如果基础血糖高,餐后血糖不会下降到正常水平,使血糖得不到有效控制。这也使得此类药物的使用极大的受到了限制。

目前该类上市的药物除了上述 3 个单方制剂外,还有 2 个复方制剂 (Glubes 和 MetPrandin),但没有一个品种处于临床研究阶段或临床前研究^[3]。后续研发品种的缺乏说明该类药物的未来发展也不被看。

3 噻唑烷二酮类 (thiazolidinediones) 药物

该类药物属于胰岛素增敏剂,也被称为格列酮类,主要通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ),改善胰岛素信号转导,以提高外周组织对胰岛素的敏感性,从而增加脂肪组织葡萄糖氧化,增强肌肉组织对葡萄糖摄取和利用,并使肝糖输出减少,最终达到降低血糖的效果。该类品种主要有曲格列酮 (troglitazone)、罗格列酮 (rosiglitazone) 和吡格列酮 (pioglitazone)。其中曲格列酮上市不久

后,因发生多例严重肝损伤甚至死亡而退市;罗格列酮因可增加心血管风险,于 2010 年 9 月 23 日被欧盟药品管理局退市;而未退市的国家 (美国、中国等) 也都对该类药品及其复方制剂发出了严重风险警告,限制其使用^[5]。而吡格列酮则表现优越,2010 年销售额超过 45 亿美元,2011 年销售额也在 38 亿美元以上。但由于其存在膀胱癌风险,在 2011 年 6 月 15 日也遭到了 FDA 风险警示^[6]。

由于这些不良反应的存在,极大地限制了该类药物及其复方制剂的发展,而加之该类产品其他的负面报道越来越多,如可能存在增加骨折的风险^[7-8]、长期使用可能增加结肠癌的风险^[9]等,使其发展应用雪上加霜。随着各国限制措施的逐渐实施和深化,该类药物在 2 型糖尿病领域的应用有可能进一步萎缩。

而该类药物的研发同样也受到了冲击,大部分品种相继停止,使得其从以前的竞相研发也变得冷清起来。目前该类药物处于临床研发阶段的有,lobeglitazone (注册前)、linagliptin+吡格列酮 (III 期临床) 和 mitoglitazone (II 期临床)^[3]。可见后续研发动力不足,风险的加大也使得该类产品的未来发展前景暗淡。

4 双胍类 (biguanides) 药物

该类药物主要包括苯乙双胍 (phenformin)、二甲双胍 (metformin)。苯乙双胍因不良反应较大而被停用了。二甲双胍可抑制肝糖原增生,增加糖酵解,提高外周组织对葡萄糖的摄取与利用,改善机体对胰岛素敏感性,且不增加体质量,并有体质量下降的趋势。目前已成为多个国家 2 型糖尿病治疗指南中首选用药及联合治疗的基础用药。

二甲双胍安全性、耐受性等良好^[10],已成为基础用药,但由于它存在胃肠道的不良反应,而且有发生乳酸性酸中毒的风险。因而需要定期监测体内乳酸水平,并禁用于肝肾功能不全、严重感染、缺氧或接受大手术的患者。

由于二甲双胍是治疗 2 型糖尿病的首选药、基础用药,许多其他类的降糖药物利用其进行优势互补,开发了与其的复方制剂,使得二甲双胍的复方制剂的研发异常活跃。目前已上市的复方有 16 个,如 Actoplus Met、Eucreas、Janumet; 而处于临床研究阶段的有 7 个,如 dapagliflozin+metformin、metformin ER+canagliflozin (Janssen) 等^[3]。近年来,凡是有 2 型糖尿病新药上市,几乎紧接着就会

有其与二甲双胍的复方出现,因而,二甲双胍复方制剂的研发已成为 2 型糖尿病药物研发极为重要的一部分。

5 α -葡萄糖苷酶抑制剂 (α -glucosidase inhibitor)

该类药物主要是通过延缓肠道碳水化合物吸收,进而降低餐后血糖以达到控制血糖的目的。控制血糖的主要机制是竞争性抑制位于小肠的各种 α -葡萄糖苷酶,减慢碳水化合物分解为葡萄糖的速度,从而减缓肠道内葡萄糖的吸收,降低餐后血糖。其代表药物主要有阿卡波糖 (acarbose)、伏格列波糖 (voglibose) 和米格列醇 (miglitol)。

因 α -葡萄糖苷酶抑制剂并不增加胰岛素分泌,因而不易引发低血糖风险,虽说减缓肠道葡萄糖的吸收,但并不抑制蛋白与脂肪的吸收,所以该类药物较适合于以碳水化合物为主要食物的患者。此外, α -葡萄糖苷酶抑制剂不增加体质量,并且有使体质量下降的趋势。但是,由于 α -葡萄糖苷酶抑制剂不能促进胰岛素分泌,也不能增加组织对胰岛素的敏感性,因而对胰岛 β 细胞功能受损 (胰岛 β 细胞功能受损是 2 型糖尿病患者进行性发展的一个重要特征)、饮食结构变化的患者的血糖控制的效果受到了极大的限制。且其胃肠道反应较为突出,也加大了应用限制。

目前,该类药物除上述 3 个上市品种外,还有伏格列波糖速崩片和 2 个复方制剂 (伏格列波糖+米格列醇和阿卡波糖+二甲双胍) 也已上市,但是没有任何品种处于临床研究及临床前研究阶段^[3]。没有任何后续研发品种说明研发人员对该类药物的未来发展热情不大。

6 胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂

GLP-1 受体激动剂是一种 GLP-1 的类似物,两者具有较高的同源性,在体内通过激动 GLP-1 受体,模拟 GLP-1 的功能,并对二肽基肽酶 IV (dipeptidyl peptidase IV, DPP-IV) 的降解有高度的抵抗作用,血浆半衰期要远长于内源性 GLP-1 (内源性 GLP-1 的半衰期仅几分钟)。GLP-1 具有保护胰岛 β 细胞,促进胰岛素合成和分泌,抑制胰高血糖素分泌的作用,因而在调节血糖方面效果明显。并且 GLP-1 促进胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌的作用具有葡萄糖浓度相关性,即血糖越高,其作用就越强,反之则弱。此外, GLP-1 可通过作用中枢神经增加饱腹感,减少食物摄取,并通过作用迷走神经抑制胃

和十二指肠蠕动,减少胃酸分泌,延缓胃排空,进而降低食欲,致使体质量不增加或下降^[11]。因而, GLP-1 受体激动剂在控制血糖及保护胰岛 β 细胞方面优势突出。目前该类上市产品主要有艾塞那肽 (exenatide)、Bydureon (艾塞那肽缓释剂) 和利拉鲁肽 (liraglutide) 和 lixisenatide。

艾塞那肽是该类药物的第一个上市品种,2005 年 4 月 28 日由美国 FDA 批准,2008 年销售超过 10 亿美元成为“重磅炸弹”品种。Bydureon 是聚合物微球包裹的艾塞那肽,降糖作用强于艾塞那肽,且每周注射 1 次,大大减少了用药频率,因而获得了较高的期望值,于 2011 年 6 月 17 日获欧盟批准上市,2012 年 1 月 27 日也被美国 FDA 批准上市。利拉鲁肽的半衰期为 10~14 h,每日注射 1 次,其同源性为 97%,不易产生抗体,降糖效果强于艾塞那肽,由于其降糖作用随血糖水平高低而自动调节,不易发生低血糖^[12]。利拉鲁肽突出的优势,使其在 2009 年上市后,2011 年销售额就超过 11 亿美元,据汤森路透预测,到 2016 年,销售额可超过 30 亿美元。

lixisenatide 由赛诺菲获得授权开发,欧盟委员会于 2013 年 2 月初率先批准,随后 FDA 也接受了该药的上市申请。lixisenatide 具有显著的餐后血糖降低作用,与基础胰岛素的空腹血糖 (FPG) 降低作用互补,赛诺菲计划在 2013 年第一季度末投放 lixisenatide 到欧洲市场,到时是否能获得患者青睐还是未知数。

虽然 GLP-1 受体激动剂总体效果得到了普遍的认可,但随着该类药物不断的应用,也爆出了一些需要引起重视的问题,如有报道指出, GLP-1 受体激动剂的急性胰腺炎的发病率较高,虽然这可能与 2 型糖尿病本身是急性胰腺炎的危险因素有关,但是否确实还有待进一步证实;而 GLP-1 受体激动剂使甲状腺中 GLP-1 受体持续活化的长期后果目前仍不清楚,是否可能引起甲状腺 C 细胞增生,并有可能发生肿瘤,也有待进一步开展试验来证实^[13]。艾塞那肽临床应用后会产生抗体,虽然浓度较低,目前未见耐药性,但一般抗体产生的后果也值得注意。

目前, GLP-1 受体抑制剂类药物的研发正处于快速发展期,是各大制药公司及研发单位重点关注领域之一,产品竞争十分激烈,除已上市的 5 个药物外,处于临床研发阶段的有就有 29 个,如 dulaglutide、albiglutide、semaglutide 等已进入研发

后期,见表 1,成为了目前及未来几年关注的焦点。而处于临床前研究的也达到了 24 个^[3]。研发中产品

的繁荣显示了该类药物的未来发展前景为研发人员和各大药企所看好。

表 1 处于研发后期的 GLP-1 受体激动剂

Table 1 GLP-1 receptor agonists in late-phase of research and development

药 名	原研公司	状 态
albiglutide	Human Genome Sciences	注册前
dulaglutide	Eli Lilly	III
semaglutide	Novo Nordisk	III
recombinant exendin 4, Uni-Bio	Uni-Bio Science Group	III
liraglutide+insulin degludec	Novo Nordisk	III
exenatide, Intarcia Therapeutics	Intarcia Therapeutics	III

此外, GLP-1 受体激动剂类药物均为多肽类,口服无效,均需要皮下注射,使用不方便,长期应用会引发皮肤炎症、皮疹。因而,研发人员一直致力于其口服剂型的开发,以期提升该类药物的顺应性。目前, ZYOG-1、TTP-054 等已相继进入 II 期临床^[3],未来的发展也是值得期待的。

7 二肽基肽酶 IV (dipeptidyl peptidase IV, DPP-IV) 抑制剂

DDP-IV 抑制剂通过抑制 DPP-IV 降解 GLP-1 的作用,从而提高体内 GLP-1 的浓度,延长 GLP-1 刺激胰岛素分泌的持续时间,以达到降糖效果。此外, DDP-IV 抑制剂还可纠正 α 细胞功能异常引起的胰高血糖素不适当分泌,进而调节血糖平衡,有效地防止低血糖的发生。DPP-IV 抑制剂可显著促进胰岛素分泌,抑制胰高血糖素的释放,减缓胃的排空,降低血糖和胰高血糖素水平,且降糖和抑制胰高血糖素分泌具有葡萄糖相关性^[14]。双胍类药物则是促进胰岛素增敏或肌肉葡萄糖酵解,延缓葡萄糖在肠道中的吸收,使空腹血糖下降。两种药物作用

互补,联合应用有叠加作用。目前该类上市品种主要有西格列汀(sitagliptin)、维格列汀(vildagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、利拉列汀(linagliptin),以及它们的复方制剂等。西格列汀是该类药物中第一个上市品种,于 2006 年 10 月由美国 FDA 首次批准上市。自从西格列汀上市后,一直被市场所看好,2011 年销售额已超过 30 多亿美元,进而也带动该类产品竞相发展。

DPP-IV 抑制剂的不良反应主要是胃肠道反应、感染和肝肾损伤,以及急性胰腺炎等,但一般较轻,安全性较好^[15-16]。但也存在着不足之处,如该类药物的降糖效果应用的前提是体内 GLP-1 分泌量要正常,且降糖幅度较小等。

目前,该类品种除已上市的 14 个外,处于研发阶段的有 17 个,而位于研发后期(III 期临床以上)的就有 7 个,如 teneligliptin、anagliptin、trelagliptin 等,见表 2^[3],发展势头一直处于上升趋势,研发竞争激烈。研发中的品种竞相开发,显示该类药物的未来发展也是一大趋势。

表 2 处于研发后期的 DPP-IV 抑制剂

Table 2 DDP-IV inhibitors in late-phase of research and development

药 名	原研公司	状 态
teneligliptin	Mitsubishi Tanabe Pharma	注册
anagliptin	Sanwa Kagaku Kenkyusho	注册
trelagliptin	Takeda	III
saxagliptin+dapagliflozin	Bristol-Myers Squibb	III
omarigliptin	Merck & Co	III
linagliptin+pioglitazone	Boehringer Ingelheim	III
linagliptin+empagliflozin	Boehringer Ingelheim	III

8 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2) 抑制剂

健康者肾脏每天大约滤过 180 g 的葡萄糖, 而这些葡萄糖几乎全部被重吸收, 只有不到 1% 的随尿液排出体外。而肾脏葡萄糖重吸收作用主要是由 SGLT2 协助来完成, 占到总量的 90% 左右, 而 SGLT1 仅占 10% 左右^[17]。SGLT2 抑制剂通过与转运蛋白的葡萄糖结合端竞争性结合, 从而阻断部分 SGLT2 转运体的作用, 抑制葡萄糖的重吸收, 使过多的葡萄糖从尿中排出。此外, SGLT2 抑制剂还可作用于肝脏, 抑制肝糖原异生, 提高肝细胞对胰岛素的敏感性, 同时抑制葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G-6-P) 从而抑制肝糖生成, 进一步控制血糖; 而 SGLT2 抑制剂并不阻断 SGLT1 在肠道转运吸收葡萄糖, 因而不引起胃肠道症状; SGLT2 抑制剂也不易引起低血糖症^[18], 因其并不促进胰岛素分泌, 并具有胰岛素“节约效应”。这对改

善胰岛 β 细胞功能, 逆转“高糖-胰岛细胞受损-血糖升高”难以控制的恶性循环有积极作用。此外, 当尿中葡萄糖低于肾糖阈时, SGLT2 抑制剂将不会发挥作用^[19]。目前该类药物仅有达格列净 (dapagliflozin) 被批准上市。该品种由 BMS 公司研究开发, 2012 年 11 月 4 日被欧美批准上市。而美国 FDA 因担心其有心脏病等风险, 通过要求补充证据而推迟了审批, 而 2013 年 1 月再次被 FDA 顾问委员会 10:5 投票推荐批准。

虽然 SGLT2 抑制剂的安全性较好, 但因尿液中额外的糖分会使尿道和生殖器环境更适合微生物生存, 从而导致感染的增加。还有心血管疾病的风险。

目前该类药物除达格列净上市外, 还有 10 个品种处于临床研发后期, 见表 3^[3]。随着达格列净被欧盟批准, 在美国也获得建议批准意见, 因而该类品种未来的发展也将成为热点领域之一。

表 3 处于研发后期的 SGLT2 抑制剂

Table 3 SGLT2 inhibitors in late-phase of research and development

药 名	原研公司	状 态
canagliflozin	Mitsubishi Tanabe Pharma	注册前
canagliflozin + metformin IR	Johnson & Johnson	注册前
ipragliflozin	Astellas	注册前
canagliflozin + metformin ER, Janssen	Johnson & Johnson	III
tofogliflozin	Hoffmann-La Roche	III
luseogliflozin	Taisho	III
saxagliptin + dapagliflozin	Bristol-Myers Squibb	III
empagliflozin	Boehringer Ingelheim	III
empagliflozin + linagliptin	Boehringer Ingelheim	III
dapagliflozin + metformin	AstraZeneca	III

9 结语

胰岛素促泌剂的磺脲类和格列奈类、胰岛素增敏剂的噻唑烷二酮类和双胍类, 以及延缓葡萄糖吸收的 α -葡萄糖苷酶抑制剂类的后继研发非常匮乏, 有的类别甚至 1 个在研品种都没有, 虽然目前临床上对这些类别的药物应用还处于主流, 市场也可能非常好, 但候选品种研发的缺乏说明其在 2 型糖尿病药物治疗中的地位受到冷遇, 以致未来的发展可能并不被研发人员所看好。而 GLP-1 受体激动剂、DDP-IV 抑制剂和 SGLT2 抑制剂是近些年来被推出的新作用机制的药物^[20], 具有更多调节血糖的优

点, 因而得到了快速发展, 而其大量的临床研发品种也说明目前这几类品种成为了 2 型糖尿病治疗药物的热点, 是目前及未来一段时间开发的重点所在。此外, 值得注意的是二甲双胍, 它是 2 型糖尿病药物治疗的基础用药, 目前所开发的新药大部分都开发了与二甲双胍联合使用的复方制剂, 如 DPP-IV 抑制剂类中的西格列汀、维格列汀、沙格列汀等, SGLT2 抑制剂中达格列净、canagliflozin、empagliflozin 等, 因而 DDP-IV 抑制剂和 SGLT2 抑制剂的新药研发也必需重视其与二甲双胍的复方制剂的研发。

参考文献

- [1] 莫一菲, 周 健, 贾伟平. 国际糖尿病联盟 2011~2021 年全球糖尿病计划解读 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2012, 4(9): 20-23.
- [2] Yang W, Lu J, Weng J, *et al.* Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [3] Citeline, Inc. Pipeline. [DB/OL]. [2013-03-12]. <http://pipeline.citeline.com/CpLogin.aspx>
- [4] 金 晶, 叶 菲. 新型餐后血糖调节剂——格列奈类药物的研究进展 [J]. 国外医学: 药学分册, 2007, 34(1): 44-47.
- [5] Pouwels K B, van Grootheest K. The rosiglitazone decision process at FDA and EMA. What should we learn? [J] *Int J Risk Saf Med*, 2012, 24(2): 73-80.
- [6] Colmers I N, Bowker S L, Majumdar S R, *et al.* Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis [J]. *CMAJ*, 2012, 184(12): E675-683.
- [7] Bodmer M, Meier C, Kraenzlin M E, *et al.* Risk of fractures with glitazones: a critical review of the evidence to date [J]. *Drug Saf*, 2009, 32(7): 539-547.
- [8] Riche D M, King S T. Bone loss and fracture risk associated with thiazolidinedione therapy [J]. *Pharmacotherapy*, 2010, 30(7): 716-727.
- [9] Cariou B, Charbonnel B, Staels B. Thiazolidinediones and PPAR γ agonists: time for a reassessment [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(5): 205-215.
- [10] The Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(4): 731-737.
- [11] Meier J J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(12): 728-742.
- [12] Bode B. An overview of the pharmacokinetics, efficacy and safety of liraglutide [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 97(1): 27-42.
- [13] Alves C, Batel-Marques F, Macedo A F. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 98(2): 271-284.
- [14] Neumiller J J, Wood L, Campbell R K. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Pharmacotherapy*, 2010, 30(5): 463-484.
- [15] Mikhail N. Safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes [J]. *Curr Drug Saf*, 2011, 6(5): 304-309.
- [16] Richard K R, Shelburne J S, Kirk J K. Tolerability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a review [J]. *Clin Ther*, 2011, 33(11): 1609-1629.
- [17] Neumiller J J, White J R Jr, Campbell R K. Sodium-glucose co-transport inhibitors: progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus [J]. *Drugs*, 2010, 70(4): 377-385.
- [18] Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(8): 495-502.
- [19] Clar C, Gill J A, Court R, *et al.* Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes [J]. *BMJ Open*, 2012, 2(5): e001007.
- [20] 王小彦, 王玉丽, 徐为人. 近几年治疗糖尿病热点靶点的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(1): 42-45.