维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2005)03－0390－04

那格列奈和瑞格列奈改善 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的比较研究

青 华, 罗 蓉, 李启富

(重庆医科大学临床学院分泌科, 重庆 400016)

【摘 要】目的:比较研究那格列奈和瑞格列奈对 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的影响。方法:采用随面双盲对照的临床试验,46 例 2 型糖尿病患者分为两组,分别服用那格列奈(270mg/d)或瑞格列奈(3mg/d)12w,测定治疗前后腹、餐后 30min、60min、120min 血糖和血清胰岛素水平,以及糖化血红蛋白(HbA_1c)浓度,计算并比较了 Homa－β 指数、胰岛素早期分泌指数(IRG)和胰岛素曲线下面积与葡萄曲线下面积比值(AUCi/AUGg)。结果:两组患者治疗后空腹及餐后血糖、HbA_1c 均降低,治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$),两组间比较无显著性差异。Homa－β 指数在治疗前后和两组间比较均无显著性差异;AUCi/AUCg 治疗后两组均升高($P<0.05$),但两组间比较无显著性差异;IRG 指数治疗后两组均增加($P<0.05$),同时那格列奈组的上升幅度较瑞格列奈组更大,差异有显著性($P<0.05$)。结论:那格列奈和瑞格列奈均能增加胰岛素的早期分泌,降低 2 型糖尿病患者血糖和 HbA_1c 水平。在常规剂量下,那格列奈促进早期且岛素分泌的作用可以较瑞格列奈更为明显。

【关键词】那格列奈;瑞格列奈;早期胰岛素分泌;糖耐量

【中国图书分类法分类号】R587.105 【文献标识码】A 【收稿日期】2004－10－17

Comparison between efficacy of nateglinide and repaglinide in improving type 2 diabetes pancreatic β cell function

QING Hua, et al

(*Department of Endocrinology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To compare the efficacy between nateglinide and repaglinide in improving type 2 diabetes pancreatic β cell function. *Methods*: A double－blind, randomized clinical study was introduced to 46 patients with type 2 diabetes mellitus who were administrated with nateglinide or repaglinide for 12 weeks. Both in the 0 week and the 12th week concentration of the serum insulin, C－peptide and blood glucose, as well as plasma HbA_1c concentration, were measured respectively at preprandial 0 min and postprandial 30, 60, 120min. Homa－βindex, insulin response to glucose(IRG) and the ratio of the area under curve between insulin and glucose (AUCi/AUCg) were computed for statistical analysis. *Results*: Compared with 0 week, the levels of blood glucose and plasma HbA_1c all dropped in both groups with statistical significance($P<0.05$) at the 12th week, while the differences between the two groups showed no significance. Homa－β index changed little after treatment in both groups. While AUCi/AUCg raised 12 weeks later with no difference between the two groups($P<0.05$). As for index IRA, it increased significantly after treatment in both groups($P<0.05$), and rose higher in the group administrated with nateglinide than that with repaglinide($P<0.05$). *Conclusion*: Nateglinide and repaglinide both can increase early insulin secretion and lower levels of blood glucose and HbA_1c. Nateglinide is likely to stimulate early insulin release more effectively than repaglinide at conventional dosage.

【Key words】Nateglinide; Repaglinide; Early insulin secretion; Glucose tolerance

那格列奈(mateglinide)属于 D－苯丙胺酸衍生物,是继瑞格列奈(repaglinide)后第二个餐时血糖调节剂,通过作用于胰岛 β 细胞,快速增加餐后胰岛素的分泌,降低餐后血糖以及空腹血糖[1]。我们采用随机双盲对照的临床试验,对 46 例 2 型糖尿病患者进行为期 12 周的临床观察,比较研究了那格列奈和瑞格列奈对 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的影响。

作者介绍:青 华(1977－),女,硕士,
主要研究方向:胰岛 β 细胞功能。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1 对象与方法

1.1 对象和分组

入选标准:(1)符合 1999WHO 糖尿病诊断标准、年龄 30~65 岁的 2 型糖尿病患者;(2)新诊断糖尿病患者饮食和运动治疗后,血糖控制不理想(7.0mmol/l≤空腹血糖≤13.0mmol/l,或/和 11.1mmol/l≤餐后血糖≤25.0mmol/l);(3)已服用二甲双胍或/和噻唑烷二酮类药物者,至少 4 周内未作剂量调整而血糖控制不佳者(血糖指标同上);(4)原使用磺脲类药物者,经停用药物 4 周后,血糖达上述水平者。排除标准:(1)1 型糖尿病患者,或合并严重急、慢性并发症,或需胰岛素治疗的糖尿病患者;(2)妊娠或哺乳期妇女;(3)经降压治疗后,收缩压>160mmHg 和/舒张压>95mmHg 者;(4)肝肾功能明显异常者(AST、ALT 大于正常上限 2 倍,肌酐>133umol/l);(5)白细胞总数<3.5×10^9g/l,血小板<600×10^9g/l,血红蛋白<90g/l 者;(6)精神病患者或不能合作者。按上述标准共入选符合条件才 46 例,按 1:1 的比例随机分入那格列奈和瑞格列奈组,两组各 23 例。试验严格遵循赫尔辛基宣言(1996 年版)所阐述的伦理原则和中国有关临床研究规则进行。试验前患者签署知情同意书,详细记录试验期间发生的任何不良反应并判断与所用药物间的关系。

1.2 方法

本研究采取随机双盲对照的临床试验设计,一组每次口服瑞格列奈 1.0mg 加那格列奈模拟片 3 片;另一组每次口服那格列夺 90mg 加瑞格列奈模拟片 2 片,均为每日 3 次,餐前立即服用。那格列奈由重庆人本药物研究院研制,30mg/片,药检批号为 020701。瑞格列奈由江苏连云港豪森制药有限分司生产,0.5mg/片,药检批号为 021102。那格列奈或瑞格列奈模拟片均与原药物外观(大小、形状、颜色)和气味一致,经重庆市药检所检验合格,不含药物的活性成分。疗程 12 周,分别测定治疗前 0 周和治疗 12 周后空腹和餐后(1 包方便面加当餐降糖药物)30min、60min、120min 指尖毛细血管血糖和血清胰岛素水平,及 0 周和 12 周的 HbA_1c 浓度。指尖毛细血管血糖采用罗氏公司罗康全血糖仪测定,胰岛素采有放射免疫法测定,药盒由天津德普公司提供。HbA_1c 采用 LPLC 法,由美国 BIO-RAD 公司生产的全自动 HbAl1c 测定仪(Diastat)测定。

通过基础和餐后各时点的血糖及胰岛素值,分别计算了代表基础胰岛分泌的 Homaβ 指数、反映胰岛 β 细胞早期分泌功能的 IRG 指数、以及 AUCi/AUCg 指数。Homa β=20×FINS/(FPG-3.5);IPG=$\triangle I_{0-30}/\triangle G_{0-30}$,$\triangle I_{0-30}$为餐后 30min 胰岛素的差值,$\triangle G_{0-30}$为 30min 与 0min 血糖的差值;AUCi/AUCg=0~120min 胰岛素曲线下面积/0~120min 血糖曲线下面积,表示葡萄摄人后机体反应性分泌胰岛素能力。

1.3 统计学处理

正态分布资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示。全部统计学处理均使用 SPSS 10.0 软件。样本构成比采用 χ^2 检验,均数比较采用重复测量数据的方差分析和配对 t 检验。所有假设检验的检验水准为 $\alpha=0.05$。分析中涉及胰岛素的变量取其对数值改善正态化后进入统计分析。

2 结 果

2.1 一般临床情况

共纳入符合条件的 2 型糖尿病患者 46 名,瑞格列奈组(A 组)和那格列奈组(B 组)各 23 例,其中 A 组中途退出试验两人(失访和肾功能异常),最后对 44 名患者进行了统计。两组受试者在年龄、性别、体重指数(BMI)、血压、血脂等方面无显著性差异,具有可比性(表 1)。

2.2 用药前后血糖和 HbA_c 的变化

治疗前后比较,两组患者的空腹血糖、餐后 30min、60min、120min 血糖、血糖曲线下面积(AUCg)、HbA_1c 治疗后均明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),说明那格列奈或瑞格列奈均能降低 2 型糖尿病患者血糖以及 HbA_1c 水平。组间 P 值>0.05,说明各项指标的治疗前后的变化幅度在两组间无显著性差异,说明两种药物降低血糖和 HbA_1c 的效果相同(表 2)。

2.3 胰岛素释放试验结果

A 组治疗后各时点胰岛素升高无显著性,B 组治疗后餐后 30min 和 60min 胰岛素浓度显著升高($P<0.05$)。餐后 30min 胰岛素治疗前后的变化在两组间有显著性差异(组间 $P<0.05$),A 组治疗后餐后 30min 胰岛素浓度增加了 0.08、B 组增加了 0.23,B 组的上升幅度较 A 组更大,说明 B 组促进早期胰岛素分泌的作用更明显(表 3)。

表 1 受试者的一般情况($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	体重指数	收缩压	舒张压	甘油三酯	胆固醇
A 组	21	7/14	52.52±8.54	24.72±1.76	128.62±18.45	73.819.34	1.50±1.00	4.45±0.81
B 组	23	8/15	55.91±7.28	24.26±2.46	129.26±17.95	74.13±9.37	2.58±2.74	4.82±0.84
P	—	0.92	0.16	0.48	0.91	0.91	0.10	0.14

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2 治疗前后糖耐量及 HbA_1c 的变化($\bar{x} \pm s$)

	空腹血糖	餐后血糖(mmol/L)			AUCg	HbA_1c(%)
	EPG(mmol/L)	30min	60min	120min		
A组						
0w	8.93±1.93	12.57±2.44	13.96±2.70	13.14±3.94	25.555.40	7.12±2.00
12w	6.92±1.23	10.49±1.65	11.59±2.23	10.56±2.83	20.94±3.84	5.86±1.04
P	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.01
B组						
0w	8.36±1.52	12.01±2.18	13.82±2.97	12.48±3.37	24.72±5.02	6.96±1.29
12w	6.91±1.43	10.05±2.14	11.32±2.81	9.49±2.45	19.98±4.38	6.27±1.25
P	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
组间 *P* 值	0.18	0.97	0.82	0.64	0.91	0.29

表 3 治疗前后胰岛素释放试验结果两组间比较

	空腹胰岛素(mU/l)	餐后胰岛素(mU/L)		
		30min	60min	120min
A组				
0w	8.3±4.5	15.82±9.54	24.00±16.96	22.10±11.03
12w	5.78±6.23	17.65±6.23	26.00±10.52	25.65±10.09
P	0.88	0.10	0.16	0.08
B组				
0w	9.06±3.91	16.84±9.45	26.58±15.33	24.97±13.98
12w	6.26±2.83	22.50±13.70	29.22±15.45	29.5514.73
P	0.32	0.00	0.03	0.16
组间 *P* 值	0.52	0.03	0.71	0.92

表 4 治疗前后胰岛 β 细胞功能评价指数的变化($\bar{x} \pm s$)

	Homa－β	IRG	AUCi/AUCg
A组			
0w	1.60±0.22	1.09±0.08	1.06±0.04
12w	1.61±0.24	1.14±0.08	1.08±0.03
P	0.80	0.01	0.01
B组			
0w	1.65±0.18	1.09±0.09	1.07±0.04
12w	1.70±0.32	1.24±0.16	1.11±0.06
P	0.33	0.00	0.00
组间 P 值	0.66	0.01	0.05

注:表中数据均经过对数转换。

2.4 β 细胞功能指数的比较

治疗前后比较,两组 IRG 和 AUCi/AUCg 指数治疗后均明显升高($P<0.05$),而 Homa－β 指数无明显变化,说明那格列奈和瑞格列奈主要增加餐后胰岛素的分泌,而对基础胰岛素的分泌影响不大。组间比较显示 IRG 指数的变化两组间有显著差异(组间 *P* 值<0.05),治疗后 A 组 IRG 增加 0.05,B 组增加 0.15,说明 B 组改善胰岛素早期分泌的作用较 A 组更强(表 4)。

3 讨 论

2 型糖尿病患者常伴有早期(或第一时相)胰岛素分泌减弱或消失,并且这种变化在糖耐量减低阶段即可观察到[1]。如果通过药物或胰岛素恢复这些患者第一时相的胰岛素分泌,其糖耐量可明显改善,而增加第二时相胰岛素的分泌却不会产生相同的降糖效果[2]。葡萄糖刺激后,胰岛 β 细胞释放胰岛素越早,抑制肝糖异生的作用越强,降低血糖的效果就越显著,说明胰岛素的早期分泌对稳定餐后的血糖水平至关重要,恢复 2 型糖尿病患者早期的胰岛素分泌将有效地改善其糖耐量[3,4]。

餐后的血糖水平和总体血糖的控制以及心血管突发事件的发生密切相关[5,6],而第一时相的胰岛素分泌对降低餐后血糖至关重要,由于 2 型糖尿病患者早期即出现第一时相反胰岛素分泌减损,因此餐后血糖升高明显。传统的磺酰脲类药物起效慢、作用时间长,因此对餐后高血糖效果甚微。那格列标和瑞格列奈是新型餐时血糖调节剂,通过关闭胰岛 β 细胞膜上的 ATP 依赖性 K^+ 通道,造成 Ca^{2+} 内流,细胞内 Ca^{2+} 浓度增加刺激胰岛素的分泌,从而

维普资讯 http://www.cqvip.com

及早地促进 2 型糖尿病患者餐后第一时相胰岛素释放,降低餐后以及空腹血糖[7]。健康人服用磺酰脲类药物或那格列奈,虽然服药后 5h 内磺酰脲类药物刺激胰岛素分泌的总量是那格列奈的两倍,但增加的部分主要集中在葡萄糖负荷后 3h,此时血糖已接近负荷前的基础状态,因此磺酰脲类药物对餐后高血糖作用甚微,并且发生低血糖的危险性增加[8]。

虽然那格列奈和瑞格列奈作用机制相同,但结构不同,因此具有各自的作用特点。为了比较这两种药物对 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能改善的异同,对 46 例 2 型糖尿病患者进行了为期 12 周的临床观察。结果发现常规用量时两药在提高 2 型糖尿病患者糖耐量以及降低 HbA_1c 水平的方面作用相似,无显著性差异;在改善胰岛 β 细胞功能方面,两种药物均能增强机体对血糖的反应,增加餐后胰岛素的分泌,特别是 0～30min 胰岛素释放,而对基础胰岛素水平无明显作用。两种药物之间的比较提示那格列奈促进早期胰岛素分泌的作用可能较瑞格列奈更为明显。

Jyoti B 等曾在健康人群中进行那格列奈与瑞格列奈的比较研究:早餐前 10min 分别服用那格列奈 120mg、瑞格列奈 2mg 或瑞格列奈 0.5mg,服后 8h 持续观察血浆胰岛素、血糖和药物浓度的变化。结果显示三组的餐后血糖均迅速升高,45min 达峰值,但那格列奈组的血糖峰值较其余两组显著降低,且餐后 30min 胰岛素浓度也较其余两组明显升高,那格列奈组的血糖水平 4h 后恢复到基础状态,但瑞格列奈组(2mg 或 0.5mg)6h 后仍未回到基线。上述试验结果提示那格列奈较瑞格列奈对胰岛素早期分泌的刺激作用更强,降低餐后 2h 内的血糖效果更明显,并且作用持续时间更短,能使血糖更快恢复到基线水平,从而减少了体重增加和低血糖等副作用的发生[8,9]。

综上所述,那格列奈和瑞格列奈均能增加胰岛素的早期分泌,从而有效控制餐后血糖,相应降低空腹血糖和 HbA_1c 水平。并且两种药物均不会引起基础胰岛素水平升高,因此更接近正常生理状态下胰岛素的分泌模式,减少了高胰岛素血症对机体的负面影响。与瑞格列奈相比,那格列奈可能促进早期胰岛素分泌的作用更强、起效更快,因此控制餐后血糖的效果更明显。造成两药物之间这种药效与药动学差异的机制,目前尚不清楚,可能与药物在体内的清除率及其与受体结合时间的长短相关[10]。

参 考 文 献

[1] Kahn SE, Verchere CB, Andrikopulos S, et al. Reduced amylin release is a characteristis of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in Japancese Americans[J]. Diabetes, 1998; 47(4):640－645.

[2] Uchino H, Niwa M, Shimizu T, et al. Impairment of early insulin response after glucose load, rather than insulin resistance, is responsible for postprandial hyperglycemia seen in obese type 2 diabetes: assessment using nateglinide, a new insulin secretagogue[J]. Endocr J, 2000;47(5):639－641.

[3] Bruce DG, Chisholm DJ, Storlien LH, et al. Physilolgical importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non－dependent diabetes[J]. Diabetes, 1998;37(6):736－744.

[4] Bruttomesso D, Pianta A, Mari A, et al. Restoration of early rise in plasma insulin levels improves the glucose tolerance of type 2 diabetic patients[J]. Diabetes, 1999;48(1):99－105.

[5] Hanefeld－M, Temelkova－Kurktschiev－T. Control of post－prandial hyperglycemia－an essential part of good diabetes treatment and prevention of cardiovascular complications[J]. Nutr－Metab－Cardiovasc－Dis, 2002;12(2):98－107.

[6] Bell－D－S. Importance of postprandial glucose control [J]. South－Med－J, 2001;94(8):804－809.

[7] 秦 华,金 华. 新型 2 型糖尿病治疗药那格列奈[J]. 中国新药与临床杂志, 2002;21(1):43－45.

[8] Odawara－M. Nateglinide and Mitiglinide[J]. Nippon－Rinsho, 2003;61(7):1230－1237.

[9] Jyoti B, Kalbag, Jerry R, et al. Mealtime glucose regulation with mateglinide in healthy volunteers[J]. Diabetes care, 2001; 24(1):73－77.

[10] Hr S, Wang S, Fanelli B, et al. Pancreatic β－cell K_{ATP} channel activity and membrane binding studies with nateglinide: a comparison with sulfonylureas and repaglinde[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2000;293(2):444－452.