

· 论 著 ·

## 瑞格列奈对初诊 2 型糖尿病患者血糖及第一时相胰岛素分泌的影响\*

罗 涌, 向 娟, 王邦琼, 阳 皓<sup>△</sup>

(重庆三峡中心医院内分泌科, 重庆万州 404000)

**摘要:**目的 探讨瑞格列奈的降糖作用及对 2 型糖尿病胰岛  $\beta$  细胞功能的影响。方法 35 例初诊 2 型糖尿病患者服用瑞格列奈治疗 16 周, 治疗前及停药后测空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、餐后 2 h 血糖(2 h PG), 并于次日行静脉葡萄糖耐量-胰岛素释放试验(IVG-IRT), 测定第一时相胰岛素分泌水平, 计算基础胰岛素分泌功能指数(HOMA- $\beta$ )、第一时相胰岛素曲线下面积(AUCINS<sub>0~10 min</sub>)、急性胰岛素反应(AIR)等。结果 35 例初诊 2 型糖尿病患者, 瑞格列奈治疗 16 周后, FPG、2 h PG、HbA1c 均较基线显著降低( $P < 0.01$ ), HOMA- $\beta$ 、AUCINS<sub>0~10 min</sub>及 AIR 均明显增加(均  $P < 0.01$ )。结论 瑞格列奈能明显改善初诊 2 型糖尿病患者的血糖及胰岛  $\beta$  细胞功能, 急性胰岛素反应也可得到一定恢复。

**关键词:**糖尿病, 2 型; 血糖; 胰岛  $\beta$  细胞功能; 瑞格列奈

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.15.007

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)15-1473-03

## The effects of repaglinide on blood glucose and the first-phase insulin secretion in the newly diagnosed type 2 diabetes\*

Luo Yong, Xiang Juan, Wang Bangqiong, Yang Hao<sup>△</sup>

(Department of Endocrinology, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China)

**Abstract:** Objective To investigate the effects of repaglinide on blood glucose and the function of  $\beta$ -cell in newly diagnosed type 2 diabetes. Methods 35 newly patients who diagnosed type 2 diabetes were orally taken repaglinide for 16 weeks. The fasting plasma glucose(FPG), glycosylated hemoglobin(HbA1c), 2-hour postprandial blood glucose(2 h PG) were measured before and after the treatment, and the intravenous glucose tolerance test were taken on the next day, then insulin level of the first-phase insulin secretion was measured, basic insulin secretion index(HOMA- $\beta$ ), the area under curve of first-phase insulin secretion(AUCINS<sub>0~10 min</sub>) and first-phase insulin secretion index(AIR<sub>0~10</sub>) were calculated respectively. Results After repaglinide treatment, for 16 weeks, FPG, 2 h PG and HbA1c were all significantly decreased( $P < 0.01$ ), and HOMA- $\beta$ , AUCINS<sub>0~10 min</sub> and AIR<sub>0~10</sub> were significantly increased. Conclusion Repaglinide therapy could significantly improve blood glucose, the function of  $\beta$ -cell and first-phase insulin secretion of the newly diagnosed type 2 diabetes.

**Key words:** diabetes, 2 type; blood glucose;  $\beta$ -cell function; repaglinide

2 型糖尿病发病的机制是胰岛  $\beta$  细胞功能缺陷及胰岛素抵抗, 在其早期, 甚至发病前已出现第一时相胰岛素分泌受损或者缺失<sup>[1-2]</sup>。瑞格列奈在葡萄糖存在的条件下, 能刺激胰岛  $\beta$  细胞胰岛素分泌, 纠正第一时相胰岛素分泌异常, 具有起效快、半衰期短的特点, 可更好地控制餐后血糖<sup>[3]</sup>。本研究用瑞格列奈治疗初诊 2 型糖尿病, 观察其对血糖和胰岛  $\beta$  细胞功能的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 研究对象为 2009 年 10 月至 2010 年 5 月在本院内分泌门诊初次诊断的 2 型糖尿病患者, 共计 35 例。所有患者均符合以下入选标准: (1) 按 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准确诊的 2 型糖尿病患者; (2) 空腹血糖(FPG): 7.0~13.0 mmol/L, 且餐后 2 h 血糖(2 h PG)  $\geq 11.1$  mmol/L; (3) 糖化血红蛋白(HbA1c)  $> 6.5\%$  (自定); (4) 既往未接受过任何降糖治疗; (5) 年龄 18~75 周岁; (6) 体质指数(BMI)  $\leq 35$  kg/m<sup>2</sup>。排除标准: (1) 既往接受过任何降糖药物治疗; (2) 肝功能受损: ALT 或 AST  $\geq 2$  倍正常值上限; (3) 肾功能受损: 男性肌酐(Cr)  $\geq 115$   $\mu$ mol/L, 女性 Cr  $\geq 106$   $\mu$ mol/L; (4) 血压明显升高 ( $> 180/100$  mm Hg); (5) 急性或慢性酸中毒; (6) 妊娠或哺乳期妇女; (7) 2 个月内接受过全身皮质激素等影响血糖的药物

治疗。

## 1.2 方法

**1.2.1 研究方法** 由糖尿病教育护士进行糖尿病教育, 包括糖尿病饮食、运动、拜安捷血糖仪使用方法、随访日记填写方法、低血糖自救、糖尿病并发症相关知识等。研究为期 16 周, 入组前和研究结束时均行全面检查, 包括身高、体质量、血常规、尿常规、肝肾功能、血糖、血脂、心肌酶、HbA1c、心电图等。入组前、治疗第 16 周后(停药 24 h) 分别行空腹静脉血糖及标准餐 2 h PG、HbA1c 测定, 次日行静脉葡萄糖耐量-胰岛素释放试验(IVG-IRT); 予以 50% 葡萄糖 50 mL 静脉注射后第 2、4、6、10 min 采血测定胰岛素。每次随访前测定空腹指血糖, 有不舒适症状时自测指血糖。所有患者以瑞格列奈(诺和龙) 1 mg, 每日 3 次开始治疗, 前 8 周每隔 2 周随访 1 次, 根据随访当天患者的空腹指血糖大于 6.1 mmol/L 者, 按照(1、2、4 mg) 每日 3 次服药, 顺序逐渐增加瑞格列奈用药剂量, 当瑞格列奈每日剂量达 4 mg, 3 次/d 时, 维持治疗 8 周。患者在加量过程中如反复出现低血糖事件, 可逐级减少瑞格列奈用量, 如治疗过程中患者因反复发生低血糖( $< 3.1$  mmol/L) 不能耐受最低剂量瑞格列奈(3 mg/d) 者, 退出研究。如果患者服用瑞格列奈最大药物剂量 12 mg/d 后, 发生 2 次以上空腹血糖大于 15

mmol/L,也退出研究。

**1.2.2 标本检测与评价方法** HbA1c 检测采用高压液相离子层析法;血生化采用罗氏 MODULAR 全自动生化分析仪检测,血糖采用葡萄糖氧化酶法测定,胰岛素测定采用放射法测定。对比治疗前、后血糖水平、HbA1c 水平、第一相胰岛素曲线下面积(AUCINS<sub>0-10 min</sub>,采用梯形法计算)、急性胰岛素反应(AIR)值(定义为 IVG-IRT 10 min 内 FINS 水平以上的胰岛素曲线下面积,即: AIR=AUCINS<sub>0-10 min</sub>-FINS×10 min)、基础胰岛素分泌功能指数(HOMA-β)=20×FINS/(FPG-3.5)及胰岛素抵抗指数(HOMA-IRI)=FPG×FINS/22.5。

**1.2.3 瑞格列奈剂量调整情况** 35 例初诊 2 型糖尿病患者,男女比例 19:16,平均年龄(58.44±9.31)岁,平均体质指数(BMI)为(23.87±3.10)kg/m<sup>2</sup>。药物剂量调整情况(表 1)。随着观察的进展,前 8 周为药物剂量调整期,患者的用药量呈现逐渐加大趋势,进入剂量维持期后 3 mg 治疗组(11 例,31.4%),6 mg 治疗组(12 例,34.3%),12 mg 治疗组(12 例,34.3%),所有患者按维持期的剂量保持至观察结束,无患者因药物剂量不合适导致的不可控制的低血糖或高血糖而退出实验,且 3 种治疗剂量在受试者中均衡分布。

**1.3 统计学处理** 正态分布的计量资料结果用  $\bar{x} \pm s$  表示,治疗前、后比较用配对 *t* 检验,非正态性分布的参数先行变量变换后再进行比较。*P*<0.05 为差异有统计学意义。所有计算用 SPSS17.0 统计软件完成。

## 2 结果

**2.1 瑞格列奈对糖代谢的作用** 瑞格列奈治疗 16 周后,患者 FPG、2 h PG 及 HbA1c 较治疗前显著改善(*P*<0.01),FPG 下降幅度为(2.21±0.08)mmol/L,2 h PG 下降幅度为(5.53±1.47)mmol/L,后者更为显著;HbA1c 下降幅度为(1.62±

0.28)%,说明瑞格列奈对 2 型糖尿病的糖代谢有良好的治疗作用,见表 2。

表 1 瑞格列奈剂量调整表(*n*)

瑞格列奈剂量(mg/d)	0 周	2 周	4 周	8 周	比例(%)
3	35	21	18	11	31.4
6	0	14	12	12	34.3
12	0	0	5	12	34.3

表 2 瑞格列奈对糖代谢的作用( $\bar{x} \pm s$ )

时间	<i>n</i>	FPG(mmol/L)	2 h PG(mmol/L)	HbA1c(%)
治疗前	35	8.78±1.10	13.59±4.07	7.83±0.45
治疗后	35	6.54±0.88	7.79±2.58	6.21±0.73
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

**2.3 瑞格列奈对胰岛素分泌的影响** 治疗前,所有患者静脉注射葡萄糖后,胰岛素第一时相分泌曲线均呈现低平或缺失,无明显的胰岛素分泌峰。瑞格列奈治疗后,多数患者恢复了第一时相的分泌。除空腹胰岛素浓度较治疗前无明显变化外,所有患者 AUCINS<sub>0-10 min</sub>、AIR、HOMA-β 显著升高,HOMA-IRI 也明显改善,见表 3。

**2.4 瑞格列奈对 2 型糖尿病血脂的影响** 在改善糖代谢的同时,16 周的瑞格列奈治疗尚可降低三酰甘油水平,但对胆固醇及高密度脂蛋白无影响,见表 4。

**2.5 不良反应** 服用瑞格列奈的 35 例患者,无 1 例出现低血糖反应及肝肾功能的损害,心电图无异常改变。

表 3 瑞格列奈治疗前后胰岛素分泌的影响( $\bar{x} \pm s$ )

时间	<i>n</i>	FINS(pmol/L)	AUCINS <sub>0-10 min</sub> (pmol·L <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )	AIR (pmol·L <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )	HOMA-β	HOMA-IRI
治疗前	35	92.54±59.36	979±469	-15±243	64.02±31.48	5.04±3.30
治疗后	35	83.00±38.82	1 632±815	783±690	99.02±55.13	3.26±2.04
<i>P</i>		0.388	0.000	0.000	0.003	0.04

表 4 瑞格列奈治疗前、后对血脂的影响( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)

时间	<i>n</i>	TG	HDL	CHOL	LDL
治疗前	35	2.43±1.81	1.15±0.20	4.95±0.97	2.62±0.73
治疗后	35	2.24±1.21	1.49±0.21	4.57±0.78	2.36±0.78
<i>P</i>		0.044	0.092	0.084	0.071

## 3 讨论

2 型糖尿病根本的基因异常为 β 细胞功能缺陷<sup>[4]</sup>。英国前瞻性糖尿病研究发现,初诊 2 型糖尿病患者的胰岛 β 细胞分泌功能不足正常糖耐量者的 50%,且随病程延长可呈进行性恶化<sup>[5]</sup>。胰岛 β 细胞功能受损早期表现为缺乏对静脉输注葡萄糖的第一时相胰岛素分泌应答,缺乏对进餐后的早相胰岛素分泌应答,胰岛素分泌逐年减少,胰岛素分泌质量下降<sup>[6-7]</sup>。第一时相胰岛素分泌能快速将代谢过程从空腹状态(葡萄糖生成)切换到餐后状态(葡萄糖处理),还可以直接作用于肝脏,抑制脂肪分解,限制游离脂肪酸进入肝脏,抑制肝糖原异生,从而

控制餐后高血糖、高三酰甘油血症。

瑞格列奈为新型短效口服促胰岛素分泌降糖药,与其他口服促胰岛素分泌降糖药的不同在于其通过与胰岛 β 细胞膜上 ATP 敏感的 K<sup>+</sup> 通道(KATP)上的 36 kU 蛋白特异性结合,使钾通道关闭,抑制 K<sup>+</sup> 从 β 细胞外流,导致 β 细胞膜除极,使 Ca<sup>2+</sup> 内流,刺激胰岛素分泌<sup>[8-9]</sup>。胰岛 β 细胞快速短暂释放胰岛素,可重建 2 型糖尿病患者的第一相及早期相胰岛素分泌,使其胰岛素分泌更接近生理模式,同时可使 β 细胞避免因过度刺激而发生功能衰竭,保护其功能<sup>[10]</sup>。过依等<sup>[11]</sup>的研究表明,2 型糖尿病患者接受瑞格列奈治疗后,第一相胰岛素水平与健康组间的差异不明显,提示在一定程度上能恢复患者缺失的胰岛 β 细胞第一相分泌功能。

本研究结果也显示,瑞格列奈有确切的降血糖作用。瑞格列奈以降低餐后血糖为特点,在餐后血糖控制后,由于平均血糖基线下降,肝糖原分解受限,葡萄糖毒性作用下降及胰岛素敏感性提高等原因,空腹血糖也随之下降。本研究还显示,瑞格列奈能恢复胰岛 β 细胞功能,特别是急性相胰岛素分泌功能

的恢复,本研究中 AUCINS<sub>0~10 min</sub> 和 AIR 均较治疗前明显增加,HOMA-β 也明显改善。HOMA-IRI 的改善可能继发于血糖的控制。

2 型糖尿病往往合并有脂代谢紊乱,三酰甘油升高为其显著特点,本组病例显示,经瑞格列奈治疗后 CHOL、LDL、HDL 无明显变化,TG 有一定下降,可能是通过纠正餐后高血糖,抑制了由碳水化合物诱导的肝脏 TG 的合成。

综上所述,瑞格列奈能增加初诊 2 型糖尿病的第一相胰岛素分泌,从而有效控制餐后血糖,相应降低空腹血糖和 HbA1c 水平,且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的胰岛素分泌模式,保护了胰岛 β 细胞功能,在提高长远疗效上占有很大优势。其对三酰甘油也有一定的改善作用,低血糖发生率低,是初诊 2 型糖尿病的理想治疗方式之一。

#### 参考文献:

- [1] Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA, et al. Contributions of Beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(5): 1130-1139.
- [2] Weyer C, Bogardus C, Mott DM, et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Invest*, 1999, 104(6): 787-794.
- [3] Schmitz O, Lund S, Andersen PH, et al. Optimizing insulin secretagogue therapy in patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind study with repaglinide [J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(2): 342-346.

betes Care, 2002, 25(2): 342-346.

- [4] Gerich J. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus; impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity [J]. *Endocr Rev*, 1998, 19(4): 491-503.
- [5] Asia-Pacific Type 2 diabetes policy group. type 2 diabetes practical targets and treatments [M]. 3rd ed. Sydney: Health Communications Australia Pty Ltd, 2002; 43-44.
- [6] Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, et al. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 1988, 318(19): 1231-1239.
- [7] 李延兵, 朱大龙, 田浩明, 等. 新诊断 2 型糖尿病患者 β 细胞功能分析 [J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(36): 2537-2541.
- [8] Fuhendorff J, Rorsman P, Kofod H, et al. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes [J]. *Diabetes*, 1998, 47(3): 345-351.
- [9] Hansen AM, Hansen JB, Carr RD, et al. Kir6. 2-dependent high-affinity repaglinide binding to beta-cell K(ATP) channels [J]. *Br J Pharmacol*, 2005, 144(4): 551-557.
- [10] 邓文娟, 马晓静, 邱慧玲, 等. 罗格列酮及瑞格列奈对新诊断 2 型糖尿病急性相胰岛素分泌功能影响的研究 [J]. *中国实用内科杂志*, 2010, 30(9): 823-826.
- [11] 过依, 洪洁, 顾卫琼, 等. 不同胰岛素促泌剂对胰岛 β 细胞分泌胰岛素的影响 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, 21(3): 206-210.

(收稿日期: 2011-01-09 修回日期: 2011-02-22)

(上接第 1472 页)

仪器法不能完全取代手工法,对胸腔积液性质的确定仍需结合直接镜检、染色镜检和生化、培养等检测结果综合判定。

#### 参考文献:

- [1] Porcel JM, Light RW. Diagnostic approach to pleural effusion in adults [J]. *Am Fam Physician*, 2006, 73(7): 1211-1220.
- [2] Jiang JJ, Hong QY. Effect of aquaporin-q deletion on pleural fluid transport [J]. *中国药理学报: 英文版*, 2003, 24(4): 301-305.
- [3] Richter C, Perenboom R, Swai AB, et al. Diagnosis of tuberculosis in patients with pleural effusion in an area of HIV infection and limited diagnostic facilities [J]. *Trop Geogr Med*, 1994, 46(5): 293-297.
- [4] Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, et al. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006 [J]. *Chest*, 2007, 131(3): 880-889.
- [5] Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase, and interferon-gamma in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis [J]. *Chest*, 2000, 118(5): 1355-1364.
- [6] Sharma SK, Banga A. Diagnostic utility of pleural fluid IFN-γ in tuberculosis pleural effusion [J]. *J Interferon & Cytokine Res*, 2004, 24(4): 213-217.

Cytokine Res, 2004, 24(4): 213-217.

- [7] Porcel JM. Tuberculous pleural effusion [J]. *Lung*, 2009, 187(5): 263-270.
- [8] Miyake R, Yamazaki I, Kojima Y, et al. High-throughput pretreatment system in automated urinary sediment analyzer [J]. *Cytometry*, 2000, 39(1): 67-71.
- [9] 孙文旦. UF-100 全自动尿沉渣分析仪检查病理管型的结果分析 [J]. *职业与健康*, 2008, 24(2): 102.
- [10] 李艳红, 贾艳敏, 王红霞. UF-100 全自动尿沉渣分析仪与 DiaSys(R/S2003) 工作站联合检测尿液中管型的应用体会 [J]. *实用医学杂志*, 2006, 22(20): 2423.
- [11] 张庆芳. UF-1030i 全自动尿沉渣分析仪在胸腹水检查中的应用 [J]. *中国实用医药*, 2009, 4(33): 34-35.
- [12] 魏明, 甘文. UF-100 全自动尿沉渣分析仪在胸腹水检查中的应用 [J]. *江西医学院学报*, 2004, 44(5): 107.
- [13] 谭家成, 朱田娣. UF-100 全自动尿沉渣分析仪在脑脊液检查中的应用 [J]. *江西医学检验*, 2003, 10(5): 403.
- [14] 朱小东. 尿中各种成分对 UF-100 全自动尿沉渣分析仪检测的影响 [J]. *检验医学与临床*, 2009, 6(11): 900-908.
- [15] 杨芳. UF-100 全自动尿沉渣分析仪的临床应用 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2009, 18(22): 2717.

(收稿日期: 2011-01-14 修回日期: 2011-03-02)