

那格列奈对 2 型糖尿病患者空腹游离脂肪酸的影响

王甫能, 廖志红, 胡国亮, 李延兵, 欧香忠, 翁建平
(中山大学附属第一医院内分泌科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】探讨那格列奈对初诊 2 型糖尿病患者空腹游离脂肪酸的影响。【方法】42 例从未进行降糖及降脂药物治疗的初诊 2 型糖尿病患者, 随机分为那格列奈组及瑞格列奈组各 21 例, 测定空腹游离脂肪酸(FFA)及空腹血糖(FPG)、标准餐后 2 h 血糖(2hPG)、血脂谱, 次日行静脉葡萄糖胰岛素释放试验(IVG-IRT)后, 分组给予那格列奈 60-90 mg 或瑞格列奈 0.5-1.0 mg, 双盲治疗 12 周后, 重复前述检查。【结果】37 例完成试验, 那格列奈组(18 例)空腹 FFA 从(0.47 ± 0.18) mmol/L 下降到(0.36 ± 0.16) mmol/L, 平均下降(0.11 ± 0.21) mmol/L ($P < 0.05$), 瑞格列奈组(19 例)空腹 FFA 无显著变化, 那格列奈组比瑞格列奈组空腹 FFA 降低有明显差异。两组患者血脂谱无明显变化, 治疗后 FPG、2hPG、HbA1c 及胰岛素抵抗指数较治疗前均有明显下降 ($P < 0.05$), 胰岛 B 细胞功能指数(HOMA-B)、IVG-IRT 10 min 内急性胰岛素反应(AIR)均有明显增加 ($P < 0.05$), 组间比较无明显差异 ($P > 0.05$)。【结论】那格列奈有降低空腹游离脂肪酸的倾向, 其机制可能独立于改善胰岛功能之外。

关键词: 那格列奈; 瑞格列奈; 2 型糖尿病; 游离脂肪酸

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2006)01-0086-04

Effects of Nateglinide on Fasting Free Fatty Acid in Type 2 Diabetic Patients

WANG Fu-neng, LIAO Zhi-hong, HU Guo-liang, LI Yan-bing, OU Xiang-zhong, WENG Jian-ping
(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of SUN Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract:【Objective】 To investigate the effects of nateglinide on fasting free fatty acids (FFA) in newly diagnosed type 2 diabetic patients.【Methods】 The study was a 12-week double-blind, randomized, parallel controlled trial. Forty-two patients with newly diagnosed type 2 diabetes (fasting plasma glucose (FPG) 7 mmol/L ~ 13.3 mmol/L, or FPG 6 mmol/L ~ 6.9 mmol/L and 2-h postload glucose (2hPG) 11.1 mmol/L) without previous treatment of hypoglycaemic or antihyperlipidemic agents were randomized to receive monotherapy with repaglinide ($n = 21$) (0.5 mg/meal, maximum dose 1 mg/meal) or nateglinide ($n = 21$) (60 mg/meal, maximum dose 90 mg/meal) for 12 weeks. Before treatment, serum lipid profiles, FPG, glycohemoglobin (HbA1c), fasting FFA, 2hPG were measured, and in the next morning, intravenous glucose insulin releasing test (IVG-IRT) was performed, insulin levels 0 min, and 2 min, 4 min, 6 min, 10 min after intravenous injection of 50 ml 50% GS were measured. After 12 weeks follow up, the above measurement and IVG-IRT were repeated 24 h after medication cessation.【Results】 Thirty-seven patients had completed the trial, 19 in repaglinide and 18 in nateglinide. There were no statistical differences in gender, age, duration and baseline body mass index (BMI), FPG, 2hPG, HbA1c, TC, TG, HDL-C, LDL-C, FFA, FINS, HOMA-B (homeostatic model assessment of B-cell function), HOMA-IRI (homeostatic model assessment insulin resistant index), and AIR (acute insulin respond, incremental insulin area over the basal level from 0 to 10 min was calculated and defined as AIR) between the repaglinide group and the nateglinide group ($P > 0.05$). After treatment, FFA in nateglinide group had significantly reduced, from 0.47 mmol/L ± 0.18 mmol/L to 0.36 mmol/L ± 0.16 mmol/L ($P < 0.05$), while there were no change for FFA in repaglinide group. No statistical differences in BMI, TC, TG, HDL-C, LDL-C, FINS averages of 37 patients between baseline and after treatment could be seen. But FPG, 2hPG, HbA1c, and HOMA-IRI had significantly reduced in both groups. At the same time, there were significant increase in HOMA-B and AIR ($P < 0.05$), but no statistical differences were seen between the groups (P

收稿日期: 2005-12-30

作者简介: 王甫能(1972-), 男, 四川内江人, 硕士, 主治医师, 现在广州中医药大学附属佛山市中医院工作; 翁建平, 教授, 博士生导师,

通讯作者. E-mail: wangfuneng@163.com

>0.05). 【Conclusion】 Nateglinide can significantly lower fasting FFA level in type 2 diabetic patients, and this action may be independent to the improvement of insulin secretion.

Key words: nateglinide; repaglinide; diabetes mellitus type 2 ; free fatty acids

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2006, 27(1):86- 89]

游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 在 2 型糖尿病的发生和发展过程中起重要作用, 持续的 FFA 升高可抑制早期胰岛素释放, 增加胰岛素抵抗。降低 FFA 对改善胰岛 B 细胞功能及胰岛素抵抗有重要作用。文献报道^[1,2], 那格列奈可降低试验小鼠的餐后或蔗糖负荷后的 FFA 水平, 能降低 2 型糖尿病患者餐后 1、2 h 的 FFA^[3], 但对空腹 FFA 的影响未见临床研究报道, 本研究目的在于探讨那格列奈对初诊 2 型糖尿病患者空腹 FFA 的影响, 并了解那格列奈改善胰岛素抵抗及胰岛 B 细胞功能是否与之有关。

1 资料和方法

1.1 研究对象

从 2003 年 6 月至 2004 年 1 月我科门诊或住院病人中选出初诊 2 型糖尿病患者 42 例 (男 14 例, 女 28 例), 年龄 30~70 岁, 病程 0~36 月, 空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG): 7~13.3 mmol/L, 或 FPG 6~6.9 mmol/L 且餐后 2 h 血糖 (2-h postload glucose, 2hPG) 11.1 mmol/L, 经过 2 周清洗期前后空腹血糖波动小于 2 mmol/L, 从未使用过降糖及降脂药物治疗, 3 月内无糖尿病急性代谢并发症, 心、肝、肾功能正常。

1.2 方法

本研究为随机双盲、双模拟、平行对照研究, 将入选的 42 例患者随机分为那格列奈组及瑞格列奈组各 21 例。清洗期后清晨 (8 AM~10 AM) 空腹采血测 FPG、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、空腹 FFA 及标准餐后 2 h 血糖 (2hPG), 次日清晨行静脉葡萄糖-胰岛素释放试验 (intravenous glucose-insulin releasing test, IVG-IRT), 测定 0、2、4、6、10 min 胰岛素。随后开始 12 周随机双盲治疗: 每餐前 10 min 口服那格列奈 60 mg (山东齐鲁制药厂生产) 或瑞格列奈 0.5 mg (连

云港豪森制药厂生产)。每 2 周随访 1 次, 监测指尖毛细血管血糖 (capillary blood glucose, CBG) 调整剂量, 那格列奈最大剂量为 90 mg, 瑞格列奈最大剂量为 1 mg, 治疗期间不用其他降糖药及调脂药, 经过 12 周治疗后, 重复前述各项检查。

TC、TG、HDL-C、LDL-C 用自动生化仪测定; CBG 测定统一取指端血, 用同一部罗氏乐康全血糖仪测定; 静脉血浆血糖测定用葡萄糖氧化酶法测定; HbA1c 测定用伯乐公司高压液相测定仪及试剂测定; 胰岛素测定用放免法测定, 药盒由天津德普生物技术和医学产品有限公司提供; FFA 试剂盒由日本和光纯药工业株式会社提供, 用酵素法自动测定仪检测 (正常值 0.131~0.445 mmol/L)。计算急性胰岛素反应 (acute insulin respond, AIR, 定义为 IVG-IRT 10 min 内空腹胰岛素水平以上的胰岛素曲线下面积, 用梯形法计算), 用稳态模型评价 (homeostatic model assessment, HOMA) 计算胰岛 B 细胞功能指数及胰岛素抵抗指数。比较治疗前后 FFA 及其他指标的变化, 分析影响 FFA 变化的因素。

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, 组内治疗前后比较用配对 t 检验, 组间比较用独立样本 t 检验, 经过检验 HOMA-B、HOMA-IRI 及 AIR 符合正态性分布, 直接进行比较。所有计算用 SPSS 11.0 完成。

2 结果

42 例患者进入试验, 37 例完成试验, 那格列奈组 18 例, (54.9 ± 9.8) 岁, 瑞格列奈组 19 例, (54.5 ± 11.8) 岁, 如表 1 所示, 治疗前, 那格列奈组与瑞格列奈组相比较, 患者年龄、体质量、体质量指数 (BMI)、TC、TG、HDL-C、LDL-C、FPG、2hPG、HbA1c、空腹 FFA、HOMA-B、HOMA-IRI 及 AIR 水平均无统计学差异 (P > 0.05)。经过 12 周治疗, 那格列奈组空腹 FFA 显著降低, 从治疗前 (0.47 ± 0.18) mmol/L 下降到治疗后 (0.36 ± 0.16) mmol/L, 平均下降 (0.11 ± 0.21) mmol/L (P < 0.05), 而瑞格列奈

组 FFA 略有升高, 从治疗前 (0.49 ± 0.18) mmol/L 升高到治疗后 (0.57 ± 0.14) mmol/L, 平均升高 (0.08 ± 0.17) mmol/L, 但无统计学意义 ($P > 0.05$)。那格列奈组及瑞格列奈组 FPG、2 hPG、HbA1c 较治疗前均有明显下降 ($P < 0.05$), 瑞格列奈组 FPG 下降更

显著 ($P < 0.05$)。FINS 均略有降低但无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者胰岛素抵抗及胰岛 B 细胞功能均明显改善, HOMA-IRI 较治疗前显著下降, HOMA-B 及 AIR 均有明显增加 ($P < 0.05$), 组间比较改善程度无明显差异 ($P > 0.05$)。

表 1 那格列奈组和瑞格列奈组治疗前后的比较

Table 1 Comparison between pre-and post-treatment in each nateglinide or repaglinide group, also comparison before and after treatment between in nateglinide and in repaglinide group ($\bar{x} \pm s$)

Index	Nateglinide group (n=18)			Repaglinide group (n=19)		
	Before	After	Net increment	Before	After	Net increment
Mass (kg)	59.6 \pm 1.6	59.7 \pm 2.2	0.06 \pm 3.06	62.3 \pm 11.0 ³⁾	61.9 \pm 1.1	- 0.47 \pm 4.45
BMI (kg/m ²)	23.7 \pm 2.9	23.6 \pm 2.8	- 0.03 \pm 1.19	25.0 \pm 3.9 ³⁾	24.8 \pm 3.6	- 0.25 \pm 1.10
FPG (mmol/L)	9.01 \pm 1.87	7.85 \pm 1.84 ¹⁾	- 1.2 \pm 1.8	9.16 \pm 1.62 ³⁾	6.83 \pm 1.08 ²⁾	- 2.3 \pm 1.5 ⁴⁾
2hPG (mmol/L)	15.9 \pm 3.1	11.1 \pm 3.2 ²⁾	- 4.9 \pm 3.1	14.8 \pm 2.7 ³⁾	9.4 \pm 3.0 ²⁾	- 5.2 \pm 3.7
HbA1c (%)	7.9 \pm 1.5	6.5 \pm 0.92	- 1.4 \pm 1.2	8.3 \pm 1.7 ³⁾	6.1 \pm 0.7 ²⁾	- 2.2 \pm 1.5
TC (mmol/L)	5.86 \pm 1.39	5.88 \pm 0.88	0.01 \pm 0.95	6.15 \pm 1.30 ³⁾	5.84 \pm 1.66	- 0.66 \pm 1.31
TG (mmol/L)	2.23 \pm 2.04	1.96 \pm 1.78	- 0.27 \pm 0.88	1.99 \pm 1.10 ³⁾	1.63 \pm 1.12	- 0.36 \pm 1.28
HDL-C (mmol/L)	1.28 \pm 0.29	1.25 \pm 0.18	- 0.04 \pm 0.17	1.19 \pm 0.23 ³⁾	1.18 \pm 0.20	- 0.01 \pm 0.17
LDL-C (mmol/L)	3.17 \pm 1.17	3.46 \pm 0.71	0.29 \pm 0.87	3.27 \pm 1.16 ³⁾	3.14 \pm 0.90	- 0.13 \pm 1.20
FFA (mmol/L)	0.47 \pm 0.18	0.36 \pm 0.16 ¹⁾	- 0.11 \pm 0.21	0.49 \pm 0.18 ³⁾	0.57 \pm 0.14	0.08 \pm 0.17 ⁴⁾
HOMA-IRI	5.91 \pm 1.99	4.64 \pm 2.04 ¹⁾	- 1.3 \pm 1.8	5.85 \pm 3.04 ³⁾	4.15 \pm 1.96 ¹⁾	- 1.7 \pm 2.8
HOMA-B	62.4 \pm 33.3	84.4 \pm 96.9	22.0 \pm 87.7	54.2 \pm 31.6 ³⁾	91.3 \pm 48.7 ²⁾	37.0 \pm 31.8
FINS (pmol \cdot L ⁻¹ \cdot min ⁻¹)	108.5 \pm 36.6	97.0 \pm 34.3	- 11.5 \pm 29.3	103.9 \pm 54.9 ³⁾	98.2 \pm 44.0	- 5.8 \pm 45.2
AIR (pmol \cdot L ⁻¹ \cdot min ⁻¹)	- 53 \pm 194	327 \pm 515 ²⁾	380 \pm 421	- 30 \pm 288 ³⁾	700 \pm 688 ²⁾	730 \pm 728

BMI: body mass index; FPG: fasting plasma glucose; 2hPG: 2-h postload glucose; HbA1c: glycosylated hemoglobin; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; FFA: free fatty acids; HOMA-IRI: homeostatic model assessment insulin resistance index; HOMA-B: homeostatic model assessment of B-cell function; FINS: fasting insulin; AIR: acute insulin response. Compared with before treatment in each group 1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$; compared with before treatment in nateglinide group 3) $P > 0.05$; compared with after treatment in nateglinide group 4) $P < 0.05$

3 讨论

肥胖症、IGT 及 2 型糖尿病患者 FFA 均有升高, 其原因尚未明了, 目前已知 FFA 主要由皮下和内脏脂肪分解产生, 并受激素敏感性脂酶 (hormone-sensitive lipase, HSL)、脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL) 及肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α) 的调节, 胰岛素作用不足可能是导致脂肪分解产生 FFA 增多的主要原因, 持续的 FFA 升高可致胰岛素分泌障碍及胰岛素抵抗加重, 降低 FFA 对改善胰岛 B 细胞功能有积极意义。Macho 等^[1]发现, 高脂饲养 3 周的小鼠, 在给予单剂量的那格列奈后, 餐后胰岛素的显著升高、血糖降低, FFA 也明显降低。日本学者 Mori 等^[2]

发现单次给予 50 mg/kg 那格列奈能使蔗糖负荷后小鼠门静脉胰岛素显著升高、FFA 显著降低, 进一步研究发现单次服用那格列奈即能降低 2 型糖尿病患者餐后 1、2 h 的 FFA^[3]。本研究结果与文献报告结果有一致之处, 应用那格列奈后均引起了 FFA 的降低, 但文献报告均为测定负荷后的 FFA, 到目前为止未见到那格列奈对空腹 FFA 影响的临床研究报道。本研究结果显示初诊的 2 型糖尿病患者空腹 FFA 的明显增高, 那格列奈有明显降低空腹 FFA 的作用, 而瑞格列奈则无。我们已知胰岛素分泌尤其 AIR 能抑制脂肪分解, 降低 FFA^[4], 那格列奈及瑞格列奈均为促进早期胰岛素分泌的非磺脲类促胰岛素分泌剂, 但从本研究看来, 两种药物均使 2 型糖尿病患者胰岛 B 细胞功能及胰岛素抵抗获得明显改善, AIR 增加程度相似, 但瑞格列奈组

空腹 FFA 却无明显改变, 那格列奈降低空腹 FFA 的作用可能并非由改善早期胰岛素分泌所引起。

未经药物干预时空腹 FFA 与 BMI、TG、HOMA-IRI 呈正相关, 与胰岛素敏感性呈负相关^[5]。短期胰岛素泵强化治疗可改善 2 型糖尿病患者胰岛 B 细胞功能, 减轻胰岛素抵抗, 降低 TG 及空腹 FFA^[6]。本研究中, 那格列奈及瑞格列奈对胰岛 B 细胞功能、胰岛素抵抗的改善程度相似, 同时瑞格列奈组及那格列奈组体重及 BMI 无明显变化, TG 及空腹胰岛素水平均有下降趋势, 但两组之间比较无明显差异, 而那格列奈组与瑞格列奈组相比空腹 FFA 明显降低, 可见那格列奈对空腹 FFA 的下降作用可能独立于 BMI、TG 及空腹胰岛素水平改变之外。瑞格列奈组的空腹血糖降低比那格列奈更显著, 但对空腹 FFA 作用两者相反, 那格列奈降低空腹 FFA 的作用也并非由降糖作用引起。综上所述, 那格列奈对 2 型糖尿病患者空腹 FFA 的下降作用不能完全用促进胰岛素分泌和降低血糖、改善胰岛功能来解释, 其机制有待进一步研究。

参考文献:

[1] MACHO L, FICKOVA M, ZORAD S, et al. Effects of new hypoglycemic agent A-4166 on lipolysis and

lipogenesis in rat adipocytes[J]. *Endocr Regul*, 2000, 34(3): 119- 126.

[2] MORI Y, KITAHARA Y, MIURA K. et al. Comparison of voglibose and nateglinide for their acute effects on insulin secretion and free fatty acid levels in OLETF rat portal blood after sucrose loading[J]. *Endocrine*, 2004, 23(1):39- 43.
[3] MORI Y, KURIYAMAG, TAJIMAN. Effects of nateglinide on the elevation of postprandial remnant-like particle triglyceride levels in Japanese patients with type 2 diabetes assessment by meal tolerance test [J]. *Endocrine*, 2004, 25(3):203- 206.
[4] BRUCE D G, CHISHOLM D J, STORLIEN L H, et al. Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non insulin-dependent diabetes [J]. *Diabetes*, 1988, 37(6):736- 744.
[5] 张翼飞, 洪洁, 顾卫琼, 等. 血清游离脂肪酸水平在不同体重指数及糖耐量个体中与胰岛素敏感性及相关指标的关系[J]. *中华内科杂志*, 2003, 42(11): 793- 796.
[6] 李延兵, 廖志红, 许雯, 等. 胰岛素泵治疗对初诊 2 型糖尿病患者糖脂代谢的影响[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2004, 25(4): 359- 363.

(编辑 张恩健)



(上接第 85 页 from page 85)

定为进一步研究 HCV 包膜蛋白的功能、筛选 HCV 的受体以及研究 HCV 与 CD81 的相互作用奠定了基础。

参考文献:

[1] ENOMOTO N, SAKUMA I, ASAHINA Y, et al. Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region[J]. *J Clin Invest*, 1995, 96(1):224- 230.
[2] CHOO Q L, KUO G, WEINER A J, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome [J]. *Science*, 1989, 244(4902): 359- 362.
[3] PILERI P, UEMATSU Y, CAMPAGNOLI S, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81[J]. *Science*, 1998, 282(5390): 938- 941.
[4] NAKAJIMA H, COCQUEREL L, KIYOKAWA N, et al. Kinetics of HCV envelope proteins' interaction with

CD81 large extracellular loop[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 328(4):1091- 1100.

[5] BRAZZOLI M, HELENIUS A, FOUNG S K, et al. Folding and dimerization of hepatitis C virus E1 and E2 glycoproteins in stably transfected CHO cells[J]. *Virology*, 2005, 332(1):438- 453.
[6] 李刚, 姚集鲁, 彭文伟. HCV 包膜蛋白基因的体外表达[J]. *中山医科大学学报*, 1996, 17(4): 314- 315.
[7] 张申英, 张欣欣, 刘晶, 等. 重组丙型肝炎病毒包膜蛋白 2 抗体检测的临床意义[J]. *中华肝脏病杂志*, 2002, 10(4):282.
[8] YURKOVA M S, PATEL A H, FEDOROV A N. Characterisation of bacterially expressed structural protein E2 of hepatitis C virus [J]. *Protein Expr Purif*, 2004, 37(1):119- 125.
[9] FLINT M, MAIDENS C, LOOMIS-PRICE L D, et al. Characterization of hepatitis C virus E2 glycoprotein interaction with a putative cellular receptor, CD81[J]. *J Virol*, 1999, 73(8):6235- 6244.

(编辑 黄小延)