

文章编号: 1672-3384(2010)-04-0047-02

非磺酰脲类促泌药(格列奈类药物)对2型糖尿病的治疗作用

【作者】 马立萍

北京安贞医院内分泌科 (北京 100029)

【摘要】 2型糖尿病患者胰岛素早相分泌缺失,是疾病发生、发展的重要原因之一,尤其与大血管并发症密切相关,非磺酰脲类促泌药(格列奈类药物)能够恢复胰岛素早相分泌,模拟胰岛素分泌的生理模式,临床疗效好,安全性高。本文从格列奈类药物的药理特性、药代动力学特点等方面作进一步的论述,评价格列奈类药物在2型糖尿病中的治疗地位。

【关键词】 2型糖尿病;胰岛素早相分泌;非磺酰脲类促泌药

【中图分类号】 R587.1;R977.15

【文献标识码】 A

糖尿病(DM)是由于体内胰岛素的相对或绝对不足而引起的糖类、脂肪和蛋白质代谢紊乱的疾病,其患病率呈全球性上升趋势,糖尿病的治疗是各国共同面临的问题。随着对糖尿病病因及并发症发病机制研究的深入,新型降糖药也在不断应用于临床。一个好的降糖药物,除了能安全有效控制血糖外,同时还需要最大程度保护胰岛 β 细胞功能,延缓 β 细胞功能衰竭,减慢糖尿病患者的病程进展。目前用于糖尿病治疗的药物主要有胰岛素和口服降糖药,其中口服降糖药按其作用机制大致分为延缓肠道葡萄糖吸收的 α 2葡萄糖苷酶抑制剂、促进胰岛素分泌的磺酰脲类和非磺酰脲类促泌药(格列奈类药物)、影响葡萄糖代谢的双胍类药物、增加机体对胰岛素敏感性的噻唑烷二酮类药物和葡萄糖浓度依赖肠促胰岛素等。近年来研究发现,胰岛素早相分泌与糖尿病的发生发展及并发症有着重要的关系。

1 胰岛素早相分泌与糖尿病

正常人胰腺 β 细胞对葡萄糖的反应呈双相性,早相(初相)及晚相。胰岛素早相分泌,是人体从空腹进入进餐状态,为维持葡萄糖稳态而作出的一个快速代谢反应,它出现在负荷葡萄糖或进餐后的最初30min内。其中,早相分泌峰值见于餐后3~

5min,10min内消失。胰岛素的第二相分泌始于负荷葡萄糖后10~20min,可持续数小时^[1]。

这种早相分泌的存在非常关键,因为胰岛素早相分泌是启动其靶组织,决定餐后血糖的主要因素。胰岛素早相分泌的作用有抑制肝脏内源性葡萄糖产生;增加肝脏、肌肉、脂肪组织和肾脏对葡萄糖的摄取;抑制脂肪分解,减少游离脂肪酸浓度;减少细胞炎症因子表达。当这种“启动”过程缺失时,就出现急性高血糖^[2]。对于健康人,进餐后胰岛素出现快速的增高,使得餐后血糖在正常范围之内,而在2型糖尿病(T2DM)患者,由于第一时相的缺失,餐后血糖出现异常的增高。

那么对于2型糖尿病的药物治疗,首先要考虑的就是要改善胰岛素分泌和血糖升高不相匹配的这种情况。一方面胰岛素分泌的比较慢,所有血糖在早期是比较高的,所以可以通过要求患者进食慢一些,在食谱中加入膳食纤维以减少葡萄糖的吸收,也就是通过这些方法将血糖升高的时间“后延”来匹配胰岛素分泌曲线,但这种方法降糖效果比较有限,同时无法纠正二相的高代偿,因此,恢复餐后胰岛素早相分泌以降低餐后高血糖,模拟胰岛素分泌的生理模式成为了降糖药物开发的新目标。非磺酰脲类促泌药(格列奈类药物)也就成为这类

药物的代表。

2 格列奈类药物药理特性

2.1 格列奈类药物的作用机制及特性

格列奈类 (glinides) 药物是一类新型的促胰岛素分泌降糖药,其作用机制与磺酰脲类药物相似,均作用于 β 细胞上磺酰脲类药物受体 (sulfonylurea receptor, SUR),引起 K^+ -ATP 通道关闭和 Ca^{2+} 通道开放,最终促进胰岛素的分泌。所不同的是与 SUR 的结合位点不同。先后上市的格列奈类药物有瑞格列奈、那格列奈和仅在日本批准上市的米格列奈。

此类药物是新型的胰岛素促泌药,也称为餐时血糖调节剂,它能够恢复胰岛素分泌的第一时相,有效模仿胰岛素生理性分泌,起效迅速,持续时间短。餐前服药,有效控制餐后高血糖,其特点:①半衰期短(1h),为短效制剂;②起效快,进餐时服用,对控制全天血糖波动、减少并发症、保护胰岛 β 细胞有重要意义;③对体重影响不明显;④轻中度肾功能不全时不会引起药物蓄积,安全性良好^[3]。

与磺酰脲类药物相比,格列奈类药物具有“快开快闭”的特性,是起效快、作用时间短的胰岛素促泌药,且显著降低糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 水平。其“快开”作用刺激胰岛素分泌的模式与食物引起的生理性胰岛素早相分泌相似,可以有效地增强早期相胰岛素分泌,从而控制餐后血糖增高;而它的“快闭”作用不会同时导致基础或胰岛素第二相分泌的增加,能够预防高胰岛素血症,并减少低血糖倾向,达到模仿生理性胰岛素分泌的目的,可防止对 β 细胞的过度刺激,起到了保护 β 细胞的功能^[2]。

2.2 药代动力学特点

格列奈类药物吸收迅速,服药后 1h 内即可达到峰值;其半衰期较短,在 1.5h 以内可快速消除;其蛋白结合率较高,在体内主要通过肝酶系统氧化代谢,经胆汁排泄^[1]。

2.3 安全性评价

格列奈类药物总体安全性较好^[5],与磺酰脲类药物等其他类型降糖药相比,其低血糖发生率较低,在一项大规模的调查中^[6]提示瑞格列奈低血糖发生率为 16%、那格列奈约为 2.4%,而格列本脲和格列吡嗪低血糖发生率分别为 20% 和 19%。其常见不良反应包括恶心、腹痛、腹泻等胃肠道反应,头痛、眩晕及轻度兴奋等神经系统反应,以及头痛、背痛、关节痛、上呼吸道感染、乏力、震颤等。少见的过敏反应如皮疹、瘙痒、荨麻疹也有报道。肝酶升高的少见病例也曾引起注意,不过是轻微或一过性的,很少需要停药^[4]。

3 小结

随着对餐后血糖和糖尿病关系的研究,控制餐后血糖已成为预防糖尿病并发症的重要手段之一。格列奈类药物以其安全有效地控制餐后血糖,独特的作用机制,灵活的服用方式等特点,成为传统磺酰脲类药物以外的一种重要的胰岛素促泌药,在 T2DM 的治疗中起着重要作用。

【参考文献】

- [1] 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]. 国外医学医药分册, 2007, 34: 44-45.
- [2] Randell MS, Jolley D, De Courten M, et al. I decided to secretion in postprandial blood glucose levels [J]. Metabolism Clinical and Experimental. 2006, 55: 1263-1281.
- [3] De Souza CJ, Russo P, Lozito R, et al. Differential effects of short and long duration insulinotropic agents on meal-related glucose excursions [J]. Diabetes Obes Metab, 2001, 3: 73-83.
- [4] 张磊. 瑞格列奈治疗 2 型糖尿病疗效及安全性 [J]. 实用糖尿病杂志, 2007, 3: 41.
- [5] Taki H, Maki T, Iso T, et al. Postmarketing study of nateglinide in Japan: treatment of medication - native patients with type 2 diabetes [J]. Adv Ther, 2005, 22: 621-635.
- [6] Taty Ds. Drug facts and comparisons [M]. 58th Edition. St Louis: Wolters kluwer Health, 2004: 657-659.