

二甲双胍和吡格列酮对2型糖尿病患者的疗效及抗氧化作用研究

冯久双¹, 刘颖², 孙胜君²

1. 北京市昌平区中西医结合医院精神四科, 北京 100096

2. 北京市昌平区中西医结合医院内科, 北京 100096

摘要: **目的** 探讨二甲双胍或吡格列酮对2型糖尿病患者的疗效及其对超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)的影响。**方法** 纳入北京市昌平区中西医结合医院收治的2型糖尿病患者160例,按随机数字表法平均分为二甲双胍组和吡格列酮组,分别给予盐酸二甲双胍肠溶片(1 g/次,每日2次)和盐酸吡格列酮片(30 mg/次,每日1次),两组疗程均为4周。比较两组患者治疗前后空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(PPPG)、糖化血红蛋白(HbA1c),血脂以及两组患者SOD、MDA水平。**结果** 给予降糖药4周后,两组患者FPG、PPPG、HbA1c均显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,二甲双胍组患者三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)水平显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$),而吡格列酮组患者则无显著性变化。吡格列酮组患者血清MDA水平下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);二甲双胍组患者血清SOD水平显著上升($P < 0.05$),且显著高于吡格列酮组($P < 0.05$);吡格列酮组患者血清MDA水平显著下降($P < 0.05$),且显著低于二甲双胍组($P < 0.05$)。**结论** 二甲双胍或吡格列酮均能改善胰岛素抵抗和糖尿病并发症;吡格列酮降低MDA水平效果优于二甲双胍,但增加SOD水平仅见于二甲双胍。两种药物对氧化应激的作用机制不同,有利于联合用药。

关键词: 二甲双胍; 吡格列酮; SOD; MDA

中图分类号: R994

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)07-1292-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.07.026

Effect and antioxidation of metformin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes

FENG Jiushuang¹, LIU Yin², SUN Shengjun²

1. Psychiatric Department, Beijing Changping Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Beijing 100096, China

2. Medical Department, Beijing Changping Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Beijing 100096, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Metformin or Pioglitazone on patients with type 2 diabetes and its effect on superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA). **Methods** A total of 160 patients diagnosed as T2DM were randomly selected, they were randomly divided into Metformin group and Pioglitazone group the treatment course was 4 weeks. We compared fasting blood glucose (FPG), postprandial blood glucose (PPPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c) and serum level of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) before and after treatment between two groups. **Results** After giving the hypoglycemic drugs for 4 weeks, the levels of FPG, PPPG and HbA1c in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). The SOD in the two groups were increased, and the MDA were decreased. The serum level of SOD in Metformin group was significantly higher than in Pioglitazone group ($P < 0.05$). The serum MDA level in Pioglitazone group was significantly lower than in Metformin group ($P < 0.05$). **Conclusions** Both Metformin and Pioglitazone can improve insulin resistance and diabetes complications. Pioglitazone was superior to Metformin to improve oxidative stress as reflected by reduction in MDA but the antioxidant effect i.e. increases in SOD was seen with Metformin only. The differing mechanism of actions of the two drugs on oxidative stress favors co prescription.

Key words: Metformin; Pioglitazone; SOD; MDA

收稿日期: 2018-03-02

第一作者: 冯久双(1977—),女,河北兴隆人,本科,主治医师,研究方向为内科。E-mail: fengjiushuang_1977@163.com

糖尿病是以胰岛素分泌不足引起糖代谢紊乱的内分泌疾病,高血糖和胰岛素分泌不足可导致糖尿病血管并发症,是糖尿病致死致残的主要原因。糖尿病血管并发症的机制与多元醇内流异常、细胞内晚期糖基化终产物(AGEs)形成增加、AGEs受体及其激活配体表达增加、蛋白激酶C和己糖胺通路激活有关^[1]。有研究表明,高血糖介导的线粒体活性氧簇(ROS)过量产生和氧化应激,是激活上述事件的关键点。研究者探讨了抗氧化剂治疗糖尿病的可行性,未能取得令人满意的结果^[2-5]。二甲双胍和吡格列酮目前常用的是两种胰岛素增敏剂,不仅有改善胰岛素抵抗、降血糖的作用,还具有抗氧化应激作用。因此,本文探讨二甲双胍或吡格列酮对2型糖尿病患者氧化应激状态的影响和疗效。

1 资料和方法

1.1 病例资料

2010年3月—2016年12月,北京市昌平区中西医结合医院收治符合纳入标准的2型糖尿病患者160例,其中男性108例,女性52例;年龄30~70岁,平均年龄为(46.0±7.3)岁。纳入标准:①年龄30~70岁;②新诊断为糖尿病^[6]。排除标准:①入组前曾服用降糖药、胰岛素、抗氧化药物;②急性或慢性糖尿病并发症者;③肝肾功能异常者或有老年痴呆症和帕金森病等慢性病。所有患者随机分为两组,每组各80例,两组患者在性别、年龄、体质指数、血压、生化指标等方面未见统计学差异,具有临床可比性。见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	性别/例		年龄/岁	体质量/kg	体质指数/(kg·m ⁻²)	SBP/mmHg
		男	女				
二甲双胍	80	48	32	45.4±8.1	67.2±8.2	24.9±2.3	123±8.01
吡格列酮	80	60	20	46.6±6.0	65.4±8.1	24.3±2.2	124±8.92
组别	n/例	DBP/mmHg	肌酐/(mg·dL ⁻¹)	尿素/(mg·dL ⁻¹)	SGOT/(U·L ⁻¹)	SGPT/(U·L ⁻¹)	总胆红素/(mg·dL ⁻¹)
二甲双胍	80	79.57±6.75	0.90±0.19	23.64±7.95	36.42±4.98	29.71±5.96	0.88±0.27
吡格列酮	80	78.40±5.71	0.91±0.18	26.60±8.60	36.85±5.32	28.80±5.67	0.86±0.27

1 mmHg=0.133 kPa

1.2 治疗方法

根据随机数字表法平均分为二甲双胍组和吡格列酮组,二甲双胍组给予盐酸二甲双胍肠溶片(北京利龄恒泰药业有限公司,国药准字H20073157,规格0.25 g,生产批号:100203、110508、130402、150407)1 g,每日2次。吡格列酮组给予盐酸吡格列酮片(北京太洋药业有限公司,国药准字H20063525,规格30 mg,生产批号:100108、120810、140406、160305)30 mg,每日1次。两组疗程均为4周。

1.3 观察指标

1.3.1 血糖指标 所有患者于入院后和治疗4周后空腹状态下抽取静脉血3~5 mL,酶葡萄糖氧化酶法检测各组空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(PPPG),免疫抑制比浊法检测糖化血红蛋白(HbA1c)。

1.3.2 血脂水平变化 所有患者于入院后和治疗4周后空腹状态下抽取静脉血3~5 mL,检测患者总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL)水平

变化。

1.3.3 血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA) 酶联免疫吸附法检测血清SOD、MDA。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;计数资料用率或百分比表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者血糖控制情况比较

两组患者治疗前FPG、PPPG、HbA1c均无统计学差异;给予降糖药4周后,两组患者FPG、PPPG、HbA1c均显著下降($P<0.05$)。两组患者治疗后FPG、PPPG、HbA1c均无统计学差异。见表2。

2.2 两组患者血脂控制情况比较

两组患者治疗前TC、TG、HDL、LDL均无统计学差异;给予降糖药4周后,二甲双胍组患者TG、LDL水平显著降低($P<0.05$),而吡格列酮患者则无显著性变化。见表3。

2.3 两组患者血清 SOD、MDA 水平比较

两组患者治疗前血清 SOD、MDA 水平均无统计学差异；给予降糖药 4 周后，两组患者血清 SOD 水平上升、MDA 水平下降；其中二甲双胍组患者

血清 SOD 水平显著上升 ($P < 0.05$)，且显著高于吡格列酮组 ($P < 0.05$)；吡格列酮组患者血清 MDA 水平显著下降 ($P < 0.05$)，且显著低于二甲双胍组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组患者血糖控制情况比较

Table 2 Comparison of blood glucose between two groups

指标	n/例	FPG/(mg·dL ⁻¹)		PPPG/(mg·dL ⁻¹)		HbA1c/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
二甲双胍	80	163.00±12.72	143.00±17.35*	271.00±30.13	238.00±34.4*	9.46±1.31	7.25±1.16*
吡格列酮	80	160.64±16.12	145.75±12.78*	268.25±29.63	239.35±31.30*	9.39±1.23	7.26±1.23*

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment

表 3 两组患者血脂控制情况比较

Table 3 Comparison on blood lipid control between two groups

组别	TC/(mmol·L ⁻¹)		TG/(mmol·L ⁻¹)		HDL/(mmol·L ⁻¹)		LDL/(mmol·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
二甲双胍	203.00±28.87	199.00±30.97	203.00±12.23	163.00±17.90*	39.42±5.68	35.21±8.12	40.7±2.44	32.68±3.58*
吡格列酮	200.75±29.19	180.85±34.96	203.20±12.27	201.95±12.87	38.30±5.04	38.35±6.27	40.64±2.45	40.39±2.57

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment

表 4 两组患者血清 SOD、MDA 水平比较

Table 4 Comparison on serum SOD and MDA levels between two groups

指标	n/例	SOD/(mg·dL ⁻¹)		MDA/(mg·dL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
二甲双胍	80	6.92±0.34	7.87±0.72*	4.71±0.36	4.52±0.57*
吡格列酮	80	6.85±0.46	6.94±0.53 [#]	4.68±0.45	2.91±0.66 ^{**}

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与二甲双胍组治疗后比较：[#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment；[#] $P < 0.05$ vs metformin group after treatment

3 讨论

高血糖是糖尿病的主要病理特征，其介导产生的 ROS 能破坏细胞膜，灭活内源性抗氧化剂、脂肪和碳水化合物^[7]，被认为是糖尿病并发症的主要原因^[8]。内源性抗氧化分子 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 可拮抗 ROS 介导的损伤，然而，糖尿病患者体内抗氧化防御的酶类 SOD、GSH-Px 水平显著下降^[9]，脂质过氧化产物 MDA 水平增加。本研究中，二甲双胍显著降低糖尿病患者 MDA 水平，但吡格列酮优于二甲双胍，这与 Refaat 等^[10]动物试验研究结果一致。二甲双胍则显著增加糖尿病患者 SOD 水平，二甲双胍组和吡格列酮组治疗后糖尿病患者的 MDA 水平显著降低，证实了二甲双胍和吡格列酮都能改善氧化应激，但只有二甲双胍具有抗氧化作用。

血脂异常是糖尿病的常见症状，表现为 TG、TC、LDL 增高为特征^[11]。由于各种降糖药物的机制不同，其对脂质谱的影响也可能不同。研究报道，吡格列酮可降低 2 型糖尿病患者的 TG；二甲双胍可降低患者的 LDL^[12-13]。本研究中，二甲双胍组患者 TG、LDL 水平显著降低，而吡格列酮患者血脂四项无显著性变化。此外，血糖控制方面，二甲双胍和吡格列酮无显著性差异，这与先前的研究结果并不一致^[14-15]。对此进行了分析，认为可能与研究时间短有关，二甲双胍或吡格列酮降血糖疗效有统计学差异的研究为长期研究，时间为 8~12 周，而本研究时间仅仅为 4 周。

综上所述，本研究证实了二甲双胍或吡格列酮均能改善胰岛素抵抗和糖尿病并发症，两者对氧化应激的作用机制和脂质谱的影响均不同，有利于联

合用药。

参考文献

- [1] 孙芳, 周波. 蛋白激酶 C- δ : 防治糖尿病血管并发症的新靶点 [J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(8): 759-761.
- [2] Willcox B J, Curb J D, Rodriguez B L. Antioxidants in cardiovascular health and disease: key lessons from epidemiologic studies [J]. Am J Cardiol, 2008, 101(10A): 75D-86D.
- [3] Robinson I, de Serna D G, Gutierrez A, et al. Vitamin E in humans: an explanation of clinical trial failure [J]. Endocr Pract, 2006, 12(5): 576-582.
- [4] Coudriet G M, Delmastro-Greenwood M M, Previte D M, et al. Treatment with a Catalytic Superoxide Dismutase (SOD) mimetic improves liver steatosis, insulin sensitivity, and inflammation in obesity-induced type 2 diabetes [J]. Antioxidants (Basel), 2017, 6(4): 85.
- [5] Ramos S, Martin M A, Goya L. Effects of cocoa antioxidants in type 2 diabetes mellitus [J]. Antioxidants (Basel), 2017, 6(4): 84.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2010 年版) [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2012, 20(4): 54-109.
- [7] Iwasaki Y, Sawada T, Kijima H, et al. Estimated glomerular filtration rate is superior to measured creatinine clearance for predicting postoperative renal dysfunction in patients undergoing pancreatoduodenectomy [J]. Pancreas, 2010, 39(1): 20-25.
- [8] 胡晓莉, 孙侃. 氧化应激与糖尿病神经病变相关性研究 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(4): 318-320.
- [9] Singh D K, Winocour P, Farrington K. Oxidative stress in early diabetic nephropathy: fueling the fire [J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(3): 176-184.
- [10] Refaat R, Sakr A, Salama M, et al. Combination of vildagliptin and pioglitazone in experimental type 2 diabetes in male rats [J]. Drug Dev Res, 2016, 77(6): 300-309.
- [11] Al-Rawi N H. Oxidative stress, antioxidant status and lipid profile in the saliva of type 2 diabetics [J]. Diab Vasc Dis Res, 2011, 8(1): 22-28.
- [12] 董德翠. 吡格列酮与二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效及安全性对比 [J]. 山东医药, 2010, 50(25): 74-75.
- [13] Dailey G R, Mohideen P, Fiedorek F T. Lipid effects of glyburide/metformin tablets in patients with type 2 diabetes mellitus with poor glycemic control and dyslipidemia in an open-label extension study [J]. Clin Ther, 2002, 24(9): 1426-1438.
- [14] Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P, et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(1): 200-206.
- [15] 廖志红, 李延兵, 修玲玲, 等. 二甲双胍与吡格列酮对 2 型糖尿病患者糖脂代谢作用的对比研究 [J]. 广东医学, 2003, 24(10): 1033-1035.