

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.06.019

❖ 论著 ❖

## 二甲双胍及 SGLT2 抑制剂治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的疗效对比分析

彭茜, 李玲

(川北医学院附属医院内分泌科, 四川 南充 637000)

**【摘要】目的:**探讨二甲双胍及 SGLT2 抑制剂治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 的效果。**方法:**选取 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者 62 例为研究对象,按治疗方案分为二甲双胍治疗组 ( $n=32$ ) 和 SGLT2 抑制剂治疗组 ( $n=30$ )。治疗 12 周后,比较两组各代谢参数的变化情况。**结果:**治疗 12 周后,两组患者的体重、HbA1c、FPG、AST、ALT、GGT、TC、TG、LDL-C 分别与治疗前比较,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ );SGLT2 抑制剂组体重下降较二甲双胍组更为明显 ( $P<0.05$ );SGLT2 抑制剂组可使 HDL-C 水平明显上升,且与二甲双胍组比较,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。**结论:**二甲双胍及 SGLT2 抑制剂均可改善 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者的血糖、血脂、肝脏血清学酶谱,而在改善患者体重、HDL-C 水平方面,SGLT2 抑制剂显现出更大的优势。

**【关键词】** 2 型糖尿病;非酒精性脂肪肝;二甲双胍;SGLT2 抑制剂

**【中图分类号】** R587.1;R575.5 **【文献标志码】** A

## Comparison of metformin and SGLT2 inhibitors effects on type 2 Diabetes with nonalcoholic fatty liver disease

PENG Xi, LI Ling

(Department Of Endocrinology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

**【Abstract】 Objective:** To compare the efficacy of metformin and SGLT2 inhibitors in type 2 Diabetes (T2DM) with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods:** 62 patients with T2DM complicated with NAFLD were divided into metformin group ( $n=32$ ) and SGLT2 inhibitors group ( $n=30$ ). After 12 weeks of treatment, the changes of metabolic parameters in the two groups were observed. **Results:** After 12 weeks of treatment, the body weight, HbA1c, FPG, AST, ALT, GGT, TC, TG and LDL-C of the two groups were significantly different from those before treatment ( $P<0.05$ ). SGLT2 inhibitors group had a greater advantage lowering weight than the metformin group ( $P<0.05$ ). The level of HDL-C was significantly increased in SGLT2 inhibitor group, and compared with metformin group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Metformin and SGLT2 inhibitors can improve blood glucose, lipids, and hepatic seronuclease profiles of T2DM patients with NAFLD. In improving the weight and HDL-C levels of these patients, SGLT2 inhibitors showed a greater advantage than metformin.

**【Key words】** T2DM; NAFLD; Metformin; SGLT2 inhibitors

非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种与胰岛素抵抗和遗传易感密切相关,由肝脏脂肪过度堆积的代谢应激性肝脏损伤,包括非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 及其相关肝硬化和肝细胞癌。目前,NAFLD 的自然进程还未被完全揭示,但已有证据<sup>[1]</sup>表明,NAFLD 是肝硬化和肝癌发展的高危因素。由于现代人不均衡的饮食及久坐不动的生活方式,NAFLD 在过去几年里的发病率逐年上升,全世界范围内 NAFLD 的发病率大约为

25.24%<sup>[2]</sup>。研究<sup>[1]</sup>显示,NAFLD 在接下来的 20 年将成为肝脏相关疾病发病率与死亡率的主要原因,同时也是肝移植的首要疾病。

2 型糖尿病与 NAFLD 是代谢综合征累及肝脏和胰岛  $\beta$  细胞的不同表型,二者享有许多共同的危险因素和发病机制,并相互影响<sup>[3]</sup>。与非糖尿病病人相比,2 型糖尿病合并 NAFLD 的风险更高。调查<sup>[4]</sup>显示,2 型糖尿病患者中 NAFLD 的发病率在 59.67% 左右。此外,2 型糖尿病合并 NAFLD 患者有着更高的发展成为进展性肝病 (如 NASH、肝硬

化、肝癌) 的风险<sup>[5-6]</sup>。同时, 2 型糖尿病合并 NAFLD 时发生心血管疾病及糖尿病血管并发症的风险亦高, 且独立于已知的危险因素<sup>[7]</sup>。以上因素会导致 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者的平均寿命降低<sup>[5]</sup>。因此, 对 2 型糖尿病合并 NAFLD 早期治疗和干预及其重要。

钠葡萄糖共转运体 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) 抑制剂是近年来发现的具有新的作用机制的口服降糖药物, 其通过抑制葡萄糖在肾小管的重吸收, 促进尿糖排泄而发挥降糖作用, 其发挥作用的方式是非胰岛素依赖性的。近年来的研究<sup>[8]</sup>发现, SGLT2 抑制剂除了降血糖作用以外, 还有降低体重、保护大血管及肝脏获益的良好表现。而二甲双胍作为现有 2 型糖尿病治疗的一线药物, 其对 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者糖脂代谢的改善作用近年来时有报道<sup>[9]</sup>。本研究旨在比较二甲双胍、SGLT2 抑制剂对 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者的治疗作用, 为临床治疗该类患者提供更多的思路及选择。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2019 年 11 月在川北医学院附属医院治疗的 62 例 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者为研究对象, 其中男性 38 例, 女性 24 例, 平均年龄 (55.7 ± 7.4) 岁, 平均病程 (8.0 ± 4.6) 年。根据治疗方案不同分为二甲双胍治疗组 (n = 32) 和 SGLT2 抑制剂治疗组 (n = 30)。

纳入标准: 符合 1999 年 WHO 2 型糖尿病诊断与分型标准且符合《非酒精性脂肪肝病诊疗指南》(中华医学会、2010 年版本) 中的非酒精性脂肪肝的诊断标准。排除标准: (1) 其他原因如自身免疫性肝病所致肝脏疾病; (2) 肾功能异常 (eGFR < 45 mL · min<sup>-1</sup> · 1.73 m<sup>-2</sup>); (3) 糖尿病急性并发症; (4) 各种原因所致肝硬化失代偿期; (5) 1 型糖尿病; (6) 急性感染性疾病; (7) 心功能不全 (NYHA 分级 III-IV 级); (8) 急性心肌梗死、脑卒中。

### 1.2 方法

1.2.1 NAFLD 肝纤维化的评估 采用非浸润性的筛查方法, 以 NAFLD 纤维化评分作为评估 NAFLD 肝纤维化的指标, 评分 ≥ 0.675 作为纤维化的切点。其计算方法为: -1.675 + 0.037 × 年龄 (岁) + 0.094 × BMI (kg/m<sup>2</sup>) + 1.13 × 1 + 0.99 × AST/ALT - 0.013 × 血小板计数 (× 10<sup>9</sup>/L) - 0.66 × 白蛋白 (g/dl)<sup>[10]</sup>。

1.2.2 治疗方法及观察指标 二甲双胍治疗组口

服二甲双胍, 剂量为 500 ~ 2000 mg/d; SGLT2 抑制剂治疗组口服 SGLT2 抑制剂, 剂量为 5 ~ 10 mg/d。治疗 12 周后, 比较患者治疗前后空腹葡萄糖 (fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白 (Hemoglobin A1c, HbA1C)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、谷酰转肽酶 (gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 等的变化情况。其中肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 采用如下公式进行计算: eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) = (194 × 血清肌酐) - (1.094 × 年龄) - 0.287 (女性 × 0.739)<sup>[11]</sup>。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件对数据进行分析与处理, 计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以 [n (%)] 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基线资料比较

两组患者一般资料、治疗前生化指标及 NAFLD 纤维化评分等基线资料比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较 [ $(\bar{x} \pm s)$ , n (%)]

项目	二甲双胍组 (n = 32)	SGLT2 抑制剂组 (n = 30)	P 值
一般资料			
年龄 (岁)	56.4 ± 6.8	55.2 ± 8.9	0.491
男性	20 (62.5)	18 (60)	0.484
体重 (kg)	75.8 ± 14.8	78.9 ± 16.7	0.475
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.4 ± 6.5	29.9 ± 5.9	0.517
腰围 (cm)	94.1 ± 11.8	94.9 ± 10.9	0.489
病程 (年)	7.8 ± 3.2	8.1 ± 5.3	0.457
治疗前生化指标			
HbA1C (%)	8.1 ± 1.9	8.2 ± 1.8	0.504
FPG (mmol/L)	16.1 ± 5.11	15.7 ± 7.68	0.511
AST (U/L)	33.8 ± 18.4	34.6 ± 16.9	0.443
ALT (U/L)	40.4 ± 15.7	39.8 ± 18.6	0.492
GGT (U/L)	31.5 ± 14.5	30.4 ± 15.3	0.436
eGFR (mL/min)	87.45 ± 11.43	87.26 ± 10.89	0.516
治疗方案			
磺脲类	12 (37.5)	8 (26.7)	0.096
糖苷酶抑制剂	22 (68.8)	19 (63.3)	0.387
胰岛素	6 (18.8)	9 (30.0)	0.102
他汀类	19 (59.3)	20 (66.7)	0.564
NAFLD 肝纤维化评分 ≥ 0.675	4 (12.5)	3 (10.0)	0.714

### 2.2 两组患者治疗前后各参数的变化比较

治疗 12 周后, 两组患者的体重、HbA1C、FPG、

AST、ALT、GGT、TC、TG、LDL-C 水平与治疗前比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );SGLT2 抑制剂组体重下降较二甲双胍组更为明显( $P < 0.05$ );SGLT2 抑制剂组可使 HDL-C 水平明显上升,且与二甲双胍组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后各参数的变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

参数	二甲双胍组( $n=32$ )		SGLT2 抑制剂组( $n=30$ )	
	治疗前	治疗 12 周后	治疗前	治疗 12 周后
体重(kg)	75.8 ± 14.8	73.7 ± 14.6*	78.9 ± 16.7	76.4 ± 17.1*#
HbA1C(%)	8.10 ± 1.89	7.51 ± 0.88*	8.19 ± 1.83	7.39 ± 1.03*
FPG(mmol/L)	16.09 ± 5.11	13.80 ± 2.56*	15.74 ± 7.68	13.41 ± 2.65*
AST(U/L)	33.8 ± 18.4	21.4 ± 15.3*	34.6 ± 16.9	20.1 ± 18.1*
ALT(U/L)	40.4 ± 15.7	26.8 ± 14.6*	39.8 ± 18.6	28.2 ± 20.4*
GGT(U/L)	31.5 ± 14.5	21.2 ± 9.2*	30.4 ± 15.3	20.7 ± 5.1*
TC(mmol/L)	5.94 ± 0.71	4.22 ± 0.73*	5.96 ± 0.79	4.88 ± 0.67*
TG(mmol/L)	2.64 ± 0.44	1.76 ± 0.68*	2.28 ± 0.65	1.60 ± 0.71*
LDL-C(mmol/L)	3.35 ± 1.10	2.19 ± 1.08*	3.32 ± 0.92	2.18 ± 1.07*
HDL-C(mmol/L)	1.57 ± 0.91	2.11 ± 1.13*	1.56 ± 1.09	2.84 ± 1.19*#

\* $P < 0.05$ ,与同组治疗前相比;# $P < 0.05$ ,与二甲双胍治疗组治疗 12 周后相比。

### 3 讨论

近年来,随着我国经济水平的发展,生活方式也发生了巨大的变化,2 型糖尿病的发病率逐年上升,且呈现出年轻化的趋势<sup>[12]</sup>。与 2 型糖尿病享有许多共同危险因素的 NAFLD 的发病率也逐年升高<sup>[2]</sup>。NAFLD 通常没有特定的临床症状或体征,在 2 型糖尿病这一特定人群中亦是如此。因此,NAFLD 在 2 型糖尿病患者这一特殊人群中的发病率远比目前报道的要高<sup>[6]</sup>。研究<sup>[7]</sup>表明,NAFLD 会加剧胰岛素抵抗,是导致糖耐量恶化的主要因素,同时也被证明是与 2 型糖尿病患者预期寿命密切相关的心血管事件的独立风险因素。面对如此特殊而庞大的人群,寻求有效的治疗方式和途径显得尤为重要。

本研究结果显示,SGLT2 抑制剂除具有改善 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者的糖代谢指标(HbA1C、FPG)外,其对肝脏血清酶学(ALT、AST、GGT)及脂代谢指标(TG、HDL-C)仍具有改善效应。与目前已临床广泛应用的二甲双胍相比,除具有相似的降糖效应、改善肝脏血清酶学谱、调节血脂外,其降低体重、升高 HDL-C 的效应更为显著。

二甲双胍减轻体重的作用,其机制包括改善胰岛素抵抗、通过增加饱腹感而抑制食欲、增加体内瘦素的敏感性等<sup>[13]</sup>。与二甲双胍治疗组相比,SGLT2

抑制剂治疗组体重下降更为显著,提示其降低体重的作用可能不同于二甲双胍。SGLT2 抑制剂本质是通过抑制肾小管对葡萄糖的重吸收、促进尿糖的排泄从而发挥降血糖的作用,这一作用会导致人体内大量能量丢失,可能是其降低体重的机制之一。

现有研究<sup>[14]</sup>表明,二甲双胍具有心血管保护作用,其作用机制可能是通过改善心血管疾病的风险因素从而达到心血管的保护作用。血脂异常作为心血管最重要的危险因素之一,在动脉粥样硬化进程中占据主导地位。多项研究<sup>[15]</sup>显示,二甲双胍可以改善脂肪合成与代谢,在 2 型糖尿病患者中,TC、TG、LDL-C 被有效降低,但对 HDL-C 改善并不明显。在本研究中,二甲双胍改善血脂代谢的作用仍然被观察到。与二甲双胍不同的是,SGLT2 抑制剂治疗组除可改善 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者的 TG 外,HDL-C 的水平亦较治疗前明显增加,与 Ito 等<sup>[16]</sup>研究结果一致,提示 SGLT2 抑制剂心血管获益机制可能不同与二甲双胍,但具有机制目前仍不清楚,需进一步深入研究。

既往研究<sup>[3,11]</sup>表明,二甲双胍对 NAFLD 的肝脏酶学的作用基于其可减轻胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗是 2 型糖尿病和 NAFLD 的共同发病机理之一。本研究在 2 型糖尿病合并 NAFLD 这一特定人群中,仍然观察到二甲双胍对肝脏血清酶学谱具有明显的改善作用,与阮勇等<sup>[9]</sup>研究结果一致。同时,SGLT2 抑制剂与二甲双胍在改善肝脏血清学酶谱方面具有相似的效应。研究<sup>[8]</sup>显示,SGLT2 抑制剂的这一降糖外的效应与二甲双胍类似,通过降低体重、改善胰岛素抵抗而发挥作用。

综上,二甲双胍、SGLT2 抑制剂均可改善 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者的血糖、血脂、肝脏血清学酶谱。在改善该类患者体重、HDL-C 水平时,SGLT2 抑制剂显现出比二甲双胍更大的优势。两类药物在这一特定人群中的具有作用机制仍需进一步深入研究,同时,也需要更大样本的临床研究分析。本研究的不足之处在于:(1)研究的样本量较小,其统计结果可能存在样本量的偏倚;(2)本研究系回顾性队列研究,故仍需大量本的前瞻性研究对本研究结果进行进一步验证;(3)本研究是以肝脏血清酶学作为 NAFLD 评价指标,而缺乏组织学的金标准;(4)观察的治疗周期较短,可能对观察药物疗效产生影响;(5)本研究纳入的 SGLT2 抑制剂组的对象包括所有使用这一类药物(如卡格列净、恩格列净、达格列净)的患者,未进一步细分组与二甲双胍组进行对比分析,药物间的差异可能对结果产生影响。

参考文献

[1] Luis CB, Anton AL. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 17(5):774.

[2] Sayiner M, Koenig A, Henry L, et al. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World [J]. Clinics in Liver Disease, 2016, 20(2):205-214.

[3] Kitade H, Chen G, Ni Y, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments [J]. Nutrients, 2017, 9(4):387.

[4] Dai W, Ye L, Liu A, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis [J]. Medicine, 2017, 96(39):e8179.

[5] Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study [J]. Hepatology, 2000, 32(4):689-692.

[6] Group NAFLDS, Lonardo A, Bellentani S, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups [J]. Digestive & Liver Disease, 2015, 47(12):997-1006.

[7] Federico A, Dallio M, Masarone M, et al. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and its connection with cardiovascular disease: role of endothelial dysfunction [J]. European Review for Medical & Pharmacological Sciences, 2016, 20(22):4731.

[8] Wu JH, Foote C, Blomster J, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Diabetes & Endocrinology, 2016, 4(5):411-419.

[9] 阮勇, 谭攀纓, 阮芸, 等. 二甲双胍治疗 2 型糖尿病合并非酒精性

脂肪肝病的临床观察 [J]. 中国药房, 2015, 26(33):4659-4661.

[10] Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD [J]. Hepatology, 2007, 45(4):846-854.

[11] Brosius FC, Hostetter TH, Kelepouris E, et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney And Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcome Research interdisciplinary Working Group; developed in collaboration with the National kidney Foundation [J]. Circulation, 2006, 114(10):1083-1087.

[12] Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 [J]. Diabetes Care, 2004, 27(5):1047-1053.

[13] Mather KJ, Verma S, Anderson T J. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus [J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 37(5):1344-1350.

[14] Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial [J]. Am J Med, 1997, 103(6):491-497.

[15] Ma J, Liu LY, Wu PH, et al. Comparison of metformin and repaglinide monotherapy in the treatment of new onset type 2 diabetes mellitus in China [J]. J Diabetes Res, 2014, DOI: 10.1155/2014/294017.

[16] Ito D, Shimizu S, Inoue K, et al. Comparison of Ipragliflozin and Pioglitazone Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, 24-Week, Open-Label, Active-Controlled Trial [J]. Diabetes Care, 2017, 40(10):1364.

(收稿日期: 2020-02-24 学术编辑: 罗蕾)