

降糖药物对糖尿病合并慢性阻塞性肺疾病影响的研究进展

王东¹, 赵育周¹, 李玉焯¹, 李小凤²

¹西安医学院临床医学院, 陕西 西安

²陕西省人民医院内分泌科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年3月26日; 录用日期: 2023年4月21日; 发布日期: 2023年4月29日

摘要

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)和2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)是临床上常见的慢性疾病。相关研究发现, T2DM是COPD的重要且常见的合并症, 会相互促进, 加重病情。本文拟就降糖药物对糖尿病合并COPD患者预后影响的研究进展进行综述。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 2型糖尿病, 降糖药

Research Progress on the Effect of Hypoglycemic Drugs on Diabetes Complicated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Dong Wang¹, Yuzhou Zhao¹, Yuzhu Li¹, Xiaofeng Li²

¹School of Clinical Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Endocrinology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Mar. 26th, 2023; accepted: Apr. 21st, 2023; published: Apr. 29th, 2023

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and type 2 diabetes (T2DM) are common chronic

diseases in clinic. Relevant studies have found that T2DM is an important and common comorbidity of COPD, which will promote each other to aggravate the disease. This article will review the research progress of the effect of hypoglycemic drugs on the prognosis of patients with diabetes mellitus and COPD.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Type 2 Diabetes (T2DM), Hypoglycemic Drugs

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的呼吸系统疾病,发病率及其病死率均较高,且大多数患病人群为老年人,患者在严重的情况下,还会发生肺心病呼吸衰竭和窒息等,极大的威胁到了患者身体健康和生命安全。2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)是临床上常见的以血糖升高为特点的内分泌系统的慢性疾病,往往容易合并其他系统的疾病,国内外相关研究表明 COPD 合并 T2DM 存在一定的相关性,而且在治疗上及其预防与单纯的疾病存在明显的差异。并且有证据支持 COPD 和 T2DM 之间的联系,需要更多的研究来更好地理解这些关系及其可能的影响[1]。

2. 流行病学研究

据估计,全球有 6500 万人患有中重度 COPD,预计到 2030 年将成为全球第三大死亡原因[2]。在全球的患病研究中,2019 年,使用 GOLD 标准定义,30~79 岁人群中 COPD 的全球患病率为 10.3% (95% CI 8.2~12.8),即 3.91 亿人(95% CI 312.6~487.9),其中大多数生活在中低收入国家。研究表明,中国 40 岁及以上成年人约 6.13%~7.40%受到 COPD 的影响[3]。预计在未来 30 年内将随着吸烟流行率和老龄化人口的增加,患病率及死亡率也会随之上升[4]。糖尿病作为内分泌科常见的疾病,发病率也是居高不下,在国际糖尿病联合会(International Diabetes Federation, IDF)发布的最新数据中,截止 2021 年全球已 5.37 亿例成人糖尿病病人,相比 2019 年增加了 7400 万例,增幅达到 16%,预计截止 2045 年,患病人数将增长至 7.83 亿例,而发病率也将达到 12.2% [5]。与全球相比,我国老年糖尿病患病率增长形势也不容乐观,根据数据显示在 2019 年我国老年糖尿病病人达到 3550 万,居世界首位,占全球老年糖尿病病人数的 1/4。根据 IDF 的预测,截止 2030 年我国老年糖尿病病人数量将达 5430 万,相当于每年新增 188 万例老年糖尿病病人,增长率达 52.96%。流行病学数据表明,COPD 患者合并糖尿病比 COPD 合并其他疾病更常见,并且预后相对较差[6]。因此 COPD 合并糖尿病越来越受到人们的关注。

3. 糖尿病与慢性阻塞性肺疾病的相互影响

慢性阻塞性肺部疾病(COPD)是由于气道和(或)肺泡结构异常,导致不完全可逆的气流受限,临床表现为持续的呼吸道症状。COPD 的肺部炎症可能通过某些细胞因子反映在循环中,肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6 和 C 反应蛋白(CRP)在这一过程中发挥作用。国外的相关研究表明 IL-6 和 CRP 可增加 T2DM 的患病率,其中高水平的 CRP 可预测 T2DM 的发病[7]。T2DM 的特征是胰岛素抵抗,在动物试验中用肿瘤坏死因子- α (TNF- α)处理培养的小鼠脂肪细胞可以诱导胰岛素受体底物 1 (IRS-1)的丝氨酸磷

酸化,并将 IRS-1 转化为胰岛素受体(IR)酪氨酸激酶活性的抑制剂,该实验表明炎症细胞因子可破坏胰岛素信号转导,进而导致胰岛素抵抗[8]。除此之外,氧化应激近些年也被证实为 COPD 和 T2DM 的发病相关。在治疗 COPD 疾病时,我们往往会使用激素治疗。在静脉应用泼尼松龙治疗时可导致血糖升高[9],而在吸入性皮质类固醇的使用中,Madison 等人通过实验证明应用 ICS,在主要结局方面,两组间未发现统计学意义差异[10]。同样的在 T2DM 患者的 COPD 发生率高于对照组[11],高血糖和糖尿病与肺功能产生不利影响,主要表现在用力肺活量(FVC)、1 秒用力呼气量(FEV1)和扩散能力(DLCO)降低。缺氧、氧化应激、炎症、肥胖、缺乏体育活动、吸烟和皮质类固醇暴露被认为是糖尿病和慢性 COPD 的共同因素[12]。在这种情况下,吸烟不仅会增强炎症和肺损伤,也会因为其代谢作用,导致高血糖和胰岛素抵抗[13]。因此戒烟不仅仅会导致会改善 COPD 的进展,同时也有利于血糖的控制。

4. 降糖药物对慢性阻塞性肺病的影响

有研究表明,在 COPD 合并糖尿病患者中,不同口服降糖药物对 COPD 患者预后有一定影响。

4.1. 双胍类(Biguanides)

目前广泛应用的是二甲双胍。二甲双胍是 T2DM 病人控制高血糖的一线用药和联合用药中的基础用药,在临床上被广泛应用。通过研究发现,二甲双胍可以通过有机阳离子转运蛋白 1 进入细胞并抑制线粒体电子传递链的复合物 I,这种抑制可能会减少 ATP 的产生,这可能导致潜在的线粒体功能障碍[14]。二甲双胍可以减少骨骼肌中的线粒体呼吸,呼吸肌能量不足可能影响肺功能,骨骼肌线粒体功能障碍程度与疾病严重程度有关。急性加重型 COPD 患者通常血清维生素 B12 水平较低[15],而长期使用二甲双胍与血清维生素 B12 水平降低有关,可能会影响呼吸肌功能,并与慢性阻塞性肺病的加重和住院有关[16]。近两年国内的研究表明,在 T2DM 合并 COPD 患者中使用二甲双胍与细菌性肺炎, COPD 住院和使用有创机械通气(IMV)的风险较高有关[17]。但是仍有部分研究表明,在糖尿病患者的治疗中,应用二甲双胍可明显降低患 COPD 的风险[18]。同样,一项大型国外队列研究显示,二甲双胍治疗的 2 型糖尿病患者加重($n = 15,442$, aHR = 0.89, $p = 0.002$)或稳定型 COPD ($n = 2935$, aHR: 0.84, $p < 0.0001$)的全因死亡率显著降低[19],但目前两者研究数据及实验样本较少,仍需大量样本及实验佐证观点。

4.2. 噻唑烷二酮类(Thiazolidinediones, TZDs)

是目前临床上常见的胰岛素增敏剂(Insulin sensitizer IS),其中包括罗格列酮、吡格列酮和西格列酮,在国内的研究中发现,使用噻唑烷二酮类药物的 IS 治疗与 COPD 和 T2DM 患者的 FVC 改善显著相关。与无 IS 治疗相比,IS 治疗使 FVC 提高了 131.9 ml/年(95% CI 8.5~255.4 ml/年) [20]。在 COPD 的体外和体内模型中, TZDs 减轻了肺部炎症[21]。吡格列酮具有抗炎作用,并已被证明可抑制促炎细胞因子的释放和肺部粘液的产生[22]。近期国内一项针对吡格列酮在 T2DM 患者中的使用是否会影 COPD 的风险的相关研究表明,与未使用吡格列酮的糖尿病患者相比,使用吡格列酮的糖尿病患者 COPD 的风险显著降低[23]。然而,在国内的一项研究表明,与非 TZD 使用者相比,在 T2DM 和 COPD 患者中使用 TZD 与心血管疾病,通气支持,细菌性肺炎和肺癌的风险显著增加有关[24]。该研究实验前,无法采集实验者 COPD 严重情况及是否存在吸烟等不良习惯,因此实验结果可能存在一定的误差,仍需进一步完善。

4.3. 促胰岛素分泌剂

包括磺脲类(sulfonylureas, SUs)与非磺脲类药物,磺脲类药物通过结合并关闭胰腺 β 细胞细胞膜上 ATP 敏感的钾通道,并通过阻断钾来阻止钾去极化。反过来,胰岛素颗粒与细胞膜的融合增加,成熟胰岛素的分泌也增加。钾通道已被证明可有效缓解 COPD 的症状,例如气道高反应性降低,支气管扩张,

咳嗽减少, 粘液产生减少以及抑制气道炎症和重塑。因此, 关闭钾通道可能会导致 COPD 恶化。美格列奈是非磺脲类药物的代表药物, 其作用机制与磺脲类药物相同, 即关闭 ATP 依赖性钾通道, 由于钾通道的抑制, 这也可能会影响 COPD 患者。但与磺脲类药物引起的副作用相比, 那格列奈引起的低血糖和体重增加的副作用相对较轻[25]。研究表明, 对于糖尿病患者, 瑞格列奈可用于治疗早期囊性纤维化相关疾病[26]。因此, 它也可能有助于治疗慢性阻塞性肺病。然而, 详细的病理关系暂时未研究清楚。

4.4. α -葡萄糖苷酶抑制剂(AGI)

是一类以延缓肠道碳水化合物吸收而达到降糖目的的降糖药, 代表药物有阿卡波糖, 伏格列波糖、米格列醇。研究表明, 使用 α -葡萄糖苷酶抑制剂的 DM 患者患 COPD 的风险可能更高。 α -葡萄糖苷酶抑制剂是假碳水化合物, 竞争性地抑制 α -葡萄糖苷酶的活性, 其将不可吸收的低聚糖和多糖水解成肠细胞刷状边界中的可吸收单糖。 α -葡萄糖苷酶抑制剂延缓碳水化合物消化并延长碳水化合物消化持续时间, 从而降低单糖吸收率[27]。因此, 服用 α -葡萄糖苷酶抑制剂的患者可能发展为营养不良。此外, α -葡萄糖苷酶抑制剂会引起胃肠道副作用, 如腹胀、恶心、腹泻和肠胃气胀[28]。慢性阻塞性肺病的营养不良的患病率在 30%~60% 之间[29]。营养不良是 COPD 患者的危险因素。与健康个体相比, COPD 患者尿乳糖与鼠李糖和三氯蔗糖与赤藓糖醇的发生率显著高于 0~3 小时, 低聚半乳糖至赤藓糖醇的发生率为 5~24 小时。这些发现表明, 肠道通透性将显著降低 COPD 患者的碳水化合物代谢[27]。COPD 患者还患有下消化道症状, 包括便秘和腹胀。建议改善胃肠道症状的管理并保持肠道清洁, 以改善 COPD 患者的病情[28]。基于这些发现, α -葡萄糖苷酶抑制剂引起的胃肠道副作用和营养不良可能是 COPD 发展的主要原因之一, 但仍需要进一步的实验研究明确。因此糖尿病患者应将 α -葡萄糖苷酶抑制剂与其他药物联合使用, 以减轻胃肠道副作用和营养不良, 进而减少相关并发症的出现[30]。

4.5. 胰高血糖素样肽-1 受体(GLP-1)激动剂

通过激活 GLP-1 受体, 以葡萄糖浓度依赖的方式增强胰岛素分泌、抑制胰高糖素分泌, 并能够延缓胃排空, 通过中枢性的食欲抑制来减少进食量, 从而达到降糖减重的作用。代表药物有利拉鲁肽、艾塞那肽、利克塞那肽、度拉鲁肽、阿比鲁肽、塞马鲁肽。研究发现 GLP-1 可能发挥抗炎特性, 有报道称它们可改善阻塞性肺疾病小鼠模型中的肺功能[31]。GLP-1RAs 与 COPD 或肺功能之间的关系尚未被研究。然而, 有一项研究报道了利拉鲁肽治疗对稳定 COPD 的 T2DM 患者免疫标志物的有益调节[32]。在糖尿病小鼠中, 艾塞那肽治疗改善了肺水肿、氧化应激和细胞凋亡, 但破坏了胰岛素信号传导, 增加了肺间质胶原积累[33]。动物实验还发现 GLP-1 受体激动剂可有效降低 COPD 雌性小鼠的死亡率, 并在 COPD 中发挥作用, 这表明 GLP-1 受体激动剂是 COPD 治疗的有前途的药物[31]。

4.6. 二肽基肽酶IV (DPP-4)抑制剂

通过抑制二肽基酶IV而减少 GLP1 在体内的活性, 从而使内源性的 GLP1 水平升高。代表药物有利格列汀、西格列汀、阿格列汀、维格列汀和沙格列汀。DPP-4, 也称为 CD26, 是一种丝氨酸蛋白酶, 广泛分布于各种器官和细胞中。DPP-4 也可以以可溶性形式存在于血浆和体液中[34]。它参与身体的各种生理和病理过程, 如炎症、能量代谢、免疫调节、细胞粘附和细胞凋亡[35]。DPP-4 抑制剂作为降血糖药, 被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 2 型糖尿病(T2DM)。最近的研究发现, DPP-4 经常在肺中的上皮、血管内皮细胞和肺泡巨噬细胞表面表达[36]。研究发现, 在 COPD 患者中的 sDPP-4 水平低于非 COPD 患者, 并且有望成为诊断 COPD 的生物标志物[37]。同时, Seys 和其他科研人员发现吸烟者和 COPD 患者的 DPP-4 mRNA 和蛋白质水平更高, DPP-4 增加主要位于肺泡上皮细胞而不是支气管和细支

气管上皮。此外，DPP4 水平还与 COPD 的阶段和吸烟状况有关[38]。血清和肺部 DPP-4 表达的差异尚不清楚。DPP-4 抑制剂可防止 DPP-4 降解内源性 GLP-1。但是，目前临床研究较少，仍需进一步的实验和临床试验。

4.7. 钠 - 葡萄糖共转运体-2 (Sodium-Dependent Glucose Transporters 2, SGLT-2)抑制剂

可以抑制肾脏对葡萄糖的重吸收，使过量的葡萄糖从尿液中排出，降低血糖。代表药物包括恩格列净、达格列净、卡格列净、鲁格列净、托格列净和依格列净。对 COPD 和肺功能的影响研究相对较少。国外的一项研究评估了添加依格列净治疗急性加重期间泼尼松诱导的高血糖的疗效，结果显示与安慰剂相比，没有更好的血糖控制[39]。近期的一篇研究表明，使用 SGLT-2 抑制剂与 2 型糖尿病和慢性阻塞性肺病患者严重加重的风险较低相关，但仍需要进一步的研究，明确 SGLT-2 抑制剂作为 2 型糖尿病和慢性阻塞性肺病患者的治疗选择的潜力[40]。

总的来说，目前糖尿病药物较多，但对 T2DM 合并 COPD 疾病进展和肺功能的影响大多研究目前不是很清楚，应该进一步评估。

5. 降糖药在 COPD 常见治疗方式的未来发展方向

COPD 与 T2DM 彼此之间会互相影响，影响彼此病情的进展。因此，在 COPD 患者中监测血糖，以及在 T2DM 中检测肺功能显得格外重要。鉴于上述 COPD 和 T2DM 之间的联系，一种药物或者多种药物对于两种疾病同时达到治疗效果，同时，避免副作用加重病情是未来我们需要关注的地方。

我们需要更多地了解各种降糖药对 COPD 疾病的影响。目前研究涉及二甲双胍、吡格列酮、DPP-4 抑制剂和 SGLT2 抑制剂以及 GLP-1 抑制剂，但是相关研究仍较少，详细的作用机制还有待进一步明确，如果能证明相关药物在降糖的同时可以改善肺功能或者具有抗炎作用，这可能有助于同时改善 COPD (肺部炎症)和 DM (血管炎症)。综上所述，COPD 与 T2DM 共存，会影响 COPD 的进展。但降糖药对肺功能和 COPD 预后的影响的数据有限，这一领域需要进一步的研究来阐明这些关联以及它们在日常实践中的潜在临床意义。

参考文献

- [1] 陈秀凤. 用吸入用布地奈德混悬液联合硫酸特布他林雾化液治疗慢阻肺急性加重期的效果[J]. 当代医药论丛, 2018, 16(10): 148-149.
- [2] Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., *et al.* (2012) Global and Regional Mortality from 235 Causes of Death for 20 Age Groups in 1990 and 2010: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, **380**, 2095-2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
- [3] Wang, C., Xu, J., Yang, L., *et al.* (2018) Prevalence and Risk Factors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China (The China Pulmonary Health [CPH] Study): A National Cross-Sectional Study. *The Lancet*, **391**, 1706-1717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30841-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30841-9)
- [4] Adeloye, D., Chua, S., Lee, C., *et al.* (2015) Global and Regional Estimates of COPD Prevalence: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Global Health*, **5**, Article ID: 020415. <https://doi.org/10.7189/jogh.05.020415>
- [5] Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., *et al.* (2022) IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article ID: 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- [6] 祖丽胡玛尔·阿布都艾尼, 刘超. 老年糖尿病的流行病学特点[J]. 实用老年医学, 2022, 36(10): 973-977.
- [7] Mirrakhimov, A.E. (2012) Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Glucose Metabolism: A Bitter Sweet Symphony. *Cardiovascular Diabetology*, **11**, Article No. 132. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-132>
- [8] Hotamisligil, G.S., Peraldi, P., Budavari, A., *et al.* (1996) IRS-1-Mediated Inhibition of Insulin Receptor Tyrosine Kinase Activity in TNF- α - and Obesity-Induced Insulin Resistance. *Science*, **271**, 665-670. <https://doi.org/10.1126/science.271.5249.665>

- [9] Burt, M.G., Roberts, G.W., Aguilar-Loza, N.R., Frith, P. and Stranks, S.N. (2011) Continuous Monitoring of Circadian Glycemic Patterns In Patients Receiving Prednisolone for COPD. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **96**, 1789-1796. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2729>
- [10] Lempp, M.P., Sigler, M.A., Adesoye, A.A., Ponnuru, A. and Duval, C.E. (2022) Assessment of Glycemic Control in Veterans with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Type 2 Diabetes Mellitus on Inhaled Corticosteroid Therapy. *Journal of Pharmacy Practice*, **35**, 7-12. <https://doi.org/10.1177/0897190020936870>
- [11] Hsu, I.-L., Lu, C.-L., Li, C.-C., et al. (2018) Population-Based Cohort Study Suggesting a Significantly Increased Risk of Developing Chronic Obstructive Pulmonary Disease in People with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **138**, 66-74. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.01.037>
- [12] Cazzola, M., Rogliani, P., Calzetta, L., Lauro, D., Page, C. and Matera, M. G. (2017) Targeting Mechanisms Linking COPD to Type 2 Diabetes Mellitus. *Trends in Pharmacological Sciences*, **38**, 940-951. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2017.07.003>
- [13] Maddatu, J., Anderson-Baucum, E. and Evans-Molina, C. (2017) Smoking and the Risk of Type 2 Diabetes. *Translational Research*, **184**, 101-107. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.02.004>
- [14] Larsen, S., Rabøl, R., Hansen, C.N., et al. (2012) Metformin-Treated Patients with Type 2 Diabetes Have Normal Mitochondrial Complex I Respiration. *Diabetologia*, **55**, 443-449. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2340-0>
- [15] Horadagoda, C., Dinihan, T., Roberts, M. and Kairaitis, K. (2017) Body Composition and Micronutrient Deficiencies in Patients with an Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Internal Medicine Journal*, **47**, 1057-1063. <https://doi.org/10.1111/imj.13453>
- [16] Paulin, F.V., Zagatto, A.M., Chiappa, G.R. and de Tarso Müller, P. (2017) Addition of Vitamin B12 to Exercise Training Improves Cycle Ergometer Endurance in Advanced COPD Patients: A Randomized and Controlled Study. *Respiratory Medicine*, **122**, 23-29. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.11.015>
- [17] Yen, F.-S., Wei, J.C.-C., Yang, Y.-C., Hsu, C.-C. and Hwu, C.-M. (2020) Respiratory Outcomes of Metformin Use in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 10298. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67338-2>
- [18] Tseng, C.-H. (2019) Metformin and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Diabetes Patients. *Diabetes & Metabolism*, **45**, 184-190. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.05.001>
- [19] Ho, T.-W., Huang, C.-T., Tsai, Y.-J., et al. (2019) Metformin Use Mitigates the Adverse Prognostic Effect of Diabetes Mellitus in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory Research*, **20**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1035-9>
- [20] Kim, H.J., Lee, J.Y., Jung, H.S., et al. (2010) The Impact of Insulin Sensitisers on Lung Function in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Diabetes. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, **14**, 362-367.
- [21] Lea, S., Plumb, J., Metcalfe, H., et al. (2014) The Effect of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Ligands on *in Vitro* and *in Vivo* Models of COPD. *European Respiratory Journal*, **43**, 409-420. <https://doi.org/10.1183/09031936.00187812>
- [22] Khateeb, J., Fuchs, E. and Khamaisi, M. (2019) Diabetes and Lung Disease: An Underestimated Relationship. *Review of Diabetic Studies*, **15**, 1-15. <https://doi.org/10.1900/RDS.2019.15.1>
- [23] Tseng, C.H. (2022) Pioglitazone and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **17**, 285-295. <https://doi.org/10.2147/COPD.S345796>
- [24] Yen, F.-S., Wei, J.C.-C., Yang, Y.-C., Hsu, C.-C. and Hwu, C.-M. (2021) Thiazolidinedione Use in Individuals with Type 2 Diabetes and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article 729518. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.729518>
- [25] Guardado-Mendoza, R., Prioleta, A., Jiménez-Ceja, L.M., Sosale, A. and Folli, F. (2013) State of the Art Paper: The Role of Nateglinide and Repaglinide, Derivatives of Meglitinide, in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Archives of Medical Science*, **5**, 936-943. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.34991>
- [26] Ballmann, M., Hubert, D., Assael, B.M., et al. (2018) Repaglinide versus Insulin for Newly Diagnosed Diabetes in Patients with Cystic Fibrosis: A Multicentre, Open-Label, Randomised Trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, **6**, 114-121. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30400-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30400-X)
- [27] Rutten, E.P., Lenaerts, K., Buurman, W.A. and Wouters, E.F. (2014) Disturbed Intestinal Integrity in Patients with COPD. *CHEST*, **145**, 245-252. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0584>
- [28] Sun, Y., Zheng, F., Li, Y., et al. (2013) Correlation between Lower Gastrointestinal Tract Symptoms and Quality of Life in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, **33**, 608-614. [https://doi.org/10.1016/S0254-6272\(14\)60029-7](https://doi.org/10.1016/S0254-6272(14)60029-7)

- [29] Hâncu, A. (2019) Nutritional Status as a Risk Factor in COPD. *Maedica*, **14**, 140-143.
- [30] Wu, S.-W., Ho, Y.-C., Luo, C.-W., *et al.* (2021) Oral Treatment for Diabetes Using α -Glucosidase Inhibitors Was a Risk Factor for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Cohort Study. *International Journal of Medical Sciences*, **18**, 778-784. <https://doi.org/10.7150/ijms.55361>
- [31] Viby, N.-E., Isidor, M.S., Buggeskov, K.B., *et al.* (2013) Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Reduces Mortality and Improves Lung Function in a Model of Experimental Obstructive Lung Disease in Female Mice. *Endocrinology*, **154**, 4503-4511. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1666>
- [32] Huang, J., Yi, H., Zhao, C., *et al.* (2018) Glucagon-Like Peptide-1 Receptor (GLP-1R) Signaling Ameliorates Dysfunctional Immunity in COPD Patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **13**, 3191-3202. <https://doi.org/10.2147/COPD.S175145>
- [33] Oztay, F., Sancar-Bas, S., Gezginci-Oktayoglu, S., Ercin, M. and Bolkent, S. (2018) Exendin-4 Partly Ameliorates-Hyperglycemia-Mediated Tissue Damage in Lungs of Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Peptides*, **99**, 99-107. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.12.007>
- [34] Shao, S., Xu, Q., Yu, X., Pan, R. and Chen, Y. (2020) Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and Their Potential Immune Modulatory Functions. *Pharmacology & Therapeutics*, **209**, Article ID: 107503. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107503>
- [35] Klemann, C., Wagner, L., Stephan, M. and von Hörsten, S. (2016) Cut to the Chase: A Review of CD26/Dipeptidyl Peptidase-4's (DPP4) Entanglement in the Immune System. *Clinical and Experimental Immunology*, **185**, 1-21. <https://doi.org/10.1111/cei.12781>
- [36] Meyerholz, D.K., Lambertz, A.M. and McCray, P.B. (2016) Dipeptidyl Peptidase 4 Distribution in the Human Respiratory Tract. *The American Journal of Pathology*, **186**, 78-86. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.09.014>
- [37] Somborac-Baćura, A., Buljević, S., Rumora, L., *et al.* (2012) Decreased Soluble Dipeptidyl Peptidase IV Activity as a Potential Serum Biomarker for COPD. *Clinical Biochemistry*, **45**, 1245-1250. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.04.023>
- [38] Seys, L.J.M., Widagdo, W., Verhamme, F.M., *et al.* (2018) DPP4, the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Receptor, Is Upregulated in Lungs of Smokers and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Clinical Infectious Diseases*, **66**, 45-53. <https://doi.org/10.1093/cid/cix741>
- [39] Gerards, M.C., Venema, G.E., Patberg, K.W., *et al.* (2018) Dapagliflozin for Prednisone-Induced Hyperglycaemia in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **20**, 1306-1310. <https://doi.org/10.1111/dom.13209>
- [40] Pradhan, R., Lu, S., Yin, H., *et al.* (2022) Novel Antihyperglycaemic Drugs and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations among Patients with Type 2 Diabetes: Population Based Cohort Study. *BMJ*, **379**, e071380. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071380>