

# 罗格列酮对比二甲双胍治疗2型糖尿病有效性和安全性的系统评价<sup>△</sup>

王鹏\*,杨蕊,崔学艳,李妍#,李宏建,苏乐群(山东省千佛山医院药学部,济南 250014)

中图分类号 R977.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)27-3797-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.27.20

**摘要** 目的:系统评价罗格列酮对比二甲双胍治疗2型糖尿病的有效性和安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Medline、EMBase、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库,收集罗格列酮(试验组)对比二甲双胍(对照组)治疗2型糖尿病有效性和安全性的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行资料提取和质量评价后,采用Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。结果:共纳入5项RCT,合计636例患者。Meta分析结果显示,试验组患者腹泻发生率[RR=0.23,95%CI(0.07,0.81), $P=0.000$ ]显著低于对照组,糖化血红蛋白水平[MD=0.22,95%CI(0.07,0.38), $P=0.004$ ]、水肿发生率[RR=0.20,95%CI(0.05,0.57), $P=0.011$ ]显著高于对照组,差异均有统计学意义;空腹血糖水平[MD=0.27,95%CI(-0.26,0.79), $P=0.32$ ]、恶心/呕吐发生率[RR=0.94,95%CI(0.06,0.89), $P=0.692$ ]比较,差异均无统计学意义。结论:二甲双胍治疗2型糖尿病疗效优于罗格列酮,但临床应注意患者腹泻的发生。受纳入研究方法学质量和样本量限制,该结论有待更多设计严格、长期随访的大样本RCT加以验证。

**关键词** 罗格列酮;二甲双胍;2型糖尿病;有效性;安全性;系统评价

## Systematic Review of the Efficacy and Safety of Rosiglitazone and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes

WANG Peng, YANG Rui, CUI Xue-yan, LI Yan, LI Hong-jian, SU Le-qun (Dept. of Pharmacy, Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Jinan 250014, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of rosiglitazone and metformin in the treatment of type 2 diabetes, and provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, Medline, EMBase, Cochrane Library, CJFD, VIP and Wanfang database, randomized controlled trials (RCT) about rosiglitazone (test group) and metformin (control group) in the treatment of type 2 diabetes. After data extract and quality evaluation, Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.0 statistics software. RESULTS: A total of 5 RCT were included involving 636 patients. Results of Meta-analysis showed the incidence of diarrhea [RR=0.23, 95% CI(0.07, 0.81),  $P=0.000$ ] in test group were significantly lower than control group, the HbA<sub>1c</sub> level [MD=0.22, 95% CI(0.07, 0.38),  $P=0.004$ ], the incidence of edema [RR=0.20, 95% CI(0.05, 0.57),  $P=0.011$ ] in test group was significantly higher than control group, and there was no significant difference in the fasting blood glucose level [MD=0.27, 95% CI(-0.26, 0.79),  $P=0.32$ ], the incidence of nausea/vomiting [RR=0.94, 95% CI(0.06, 0.89),  $P=0.692$ ] between 2 groups. CONCLUSIONS: Metformin is more effective than rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes, however, the incidence of diarrhea should be noticed. Due to the limit of methodological quality and sample size, it remains to be further verified with more rigorously designed and long-term follow-up of large-scale RCT.

**KEYWORDS** Rosiglitazone; Metformin; Type 2 diabetes; Efficacy; Safety; Systematic review

据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)统计,20世纪90年代全球糖尿病患者约为1亿,然而到2007年,该数字已经迅速增长到2.46亿,预计到2025年,全球将有3.8亿人受到糖尿病的困扰。人口老龄化和生活方式的改变使我国糖尿病患病率呈明显上升趋势。2型糖尿病是一

种代谢性疾病,主要由胰岛素抵抗及胰岛素相对缺乏引起<sup>[1-2]</sup>;尤其在2型糖尿病发病初期,胰岛素抵抗所致的血糖升高占有较大比重,因此胰岛素增敏药的应用对2型糖尿病的治疗十分重要。目前,临床上常用的增敏药主要为噻唑烷二酮类(如罗格列酮、吡格列酮等)。根据《中国2型糖尿病防治指南》,二甲双胍是2型糖尿病药物治疗中的一线推荐用药<sup>[3]</sup>,其主要药理作用是通过减少肝脏葡萄糖的输出和改善外周胰岛素抵抗而降低血糖。有多项研究比较了罗格列酮对比二甲双胍治疗2型糖尿病的有效性和安全性,但研究结果参差不齐,且各研究样本量较小,受个体影响存在一定程度的误差。因此,本研究系统评价了罗格列酮对比二甲双胍治疗2型糖尿病的有效性

△基金项目:国家科技支撑计划子课题(No.2013BAI06B04Y023039)

\* 主管药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: Qy-wangpeng@126.com

# 通信作者:副主任药师,博士。研究方向:临床药学。E-mail: Li\_xyan@126.com

和安全性,以为临床合理用药提供更可靠的循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),语种限定为英文和中文。

1.1.2 研究对象 均符合世界卫生组织(WHO)制定的2型糖尿病诊断标准,年龄21~51岁,性别不限。

1.1.3 干预措施 两组患者均由内分泌科医师进行饮食和运动指导,在饮食和运动不能使血糖控制达标时,试验组患者加服罗格列酮,对照组患者加服二甲双胍。

1.1.4 结局指标 有效性指标包括①糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、②空腹血糖(FPG);安全性指标主要包括③恶心/呕吐、④腹泻、⑤水肿。

1.1.5 排除标准 合并严重并发症或其他疾病;重复检出或发表的文献;未公开发表、只有摘要或研究数据不完整的文献。

### 1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Medline、EMbase、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库;检索时限均为各数据库建库起至2013年6月。英文检索词为:“Gliquidone”“Glibenclamide”“Diabetes”“Randomized controlled trial”“Controlled clinical trial”“Placebo”“Clinical trials as topic”“Randomly”“Trial”“Effect”“Adverse reaction”;中文检索词为:“罗格列酮”“二甲双胍”“2型糖尿病”“随机对照试验”“疗效”“不良反应”。

### 1.3 资料提取

根据Cochrane手册制作资料提取表,按照表格提取资料。由两位研究者分别独立检索、纳入和评价。如果两者存在分歧,通过讨论解决,必要时交由第三方决定。资料提取内容包括(1)患者特征:年龄、性别;(2)干预措施:试验组与对照组的用药方案、患者人数及疗程;(3)失访人数;(4)结局指标:HbA<sub>1c</sub>和FPG。

### 1.4 方法学质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.2版的质量评价标准进行评价,包括:(1)是否采用随机方法;(2)是否分配隐藏;(3)结果评价者是否对组别分配采用盲法;(4)医疗服务提供者是否采用盲法;(5)受试者是否采用盲法;(6)是否报道退出和失访;(7)是否选择性报道结果。

### 1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。连续性变量采用均数差(MD)为效应分析统计量,运用方差倒数权重法计算;计数资料采用比值比(OR)为效应分析统计量,运用Mantel-Haenszel法计算,区间估计采用95%可信区间(CI), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 $\chi^2$ 检验对纳入的研究数据进行异质性检验,若各研究间无统计学异质性( $P > 0.10$ ,  $I^2 \leq 50\%$ ),则采用固定效应模型进行分析;反之,提示存在异质性,首先分析差异原因,如果差异原因可忽略则采用随机效应模型进行分析,如果不可忽略则采用描述性分析。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息

英文数据库共检索出537篇文献,中文数据库共检索出216篇文献。通过阅读文献题目、摘要,排除因研究目的与本系统评价不符、综述、基础研究、相同文献619篇,初筛出134篇;阅读全文排除重复发表及不符合纳入标准的文献129篇,最终纳入5篇(项)英文RCT<sup>[4-8]</sup>,共636例患者。纳入研究基本信息详见表1。

表1 纳入研究基本信息

第一作者及发表年份	组别	n	治疗时间,周	干预措施	结局指标
Fidan E(2011) <sup>[6]</sup>	试验组	20	12	罗格列酮4~8 mg/d,口服	①②
	对照组	20	12	二甲双胍 850~2 550 mg/d,口服	
Iliadis F(2007) <sup>[5]</sup>	试验组	16	18	罗格列酮8 mg/d,口服	①②
	对照组	16	18	二甲双胍1 700 mg/d,口服	
Iozzo P(2003) <sup>[8]</sup>	试验组	9	26	罗格列酮4~8 mg/d,口服	①②
	对照组	11	26	二甲双胍1 000~2 000 mg/d,口服	
Rosenstock J(2006) <sup>[7]</sup>	试验组	159	32	罗格列酮4~8 mg/d,口服	①②③④
	对照组	154	32	二甲双胍500~2 000 mg/d,口服	
Yoon KH(2011) <sup>[8]</sup>	试验组	117	48	罗格列酮4~8 mg/d,口服	①②③④⑤
	对照组	114	48	二甲双胍500~2 000 mg/d,口服	

### 2.2 方法学质量评价结果

纳入的5项RCT基线情况相似,均进行了随机分组且都描述了随机分组方法,均对随机分组进行了分配隐藏<sup>[4-8]</sup>;3项RCT为双盲试验,结果评价者、受试者、医疗服务提供者均用了盲法<sup>[6-8]</sup>,2项RCT不是双盲试验,评价者、受试者、医疗服务提供者均未使用盲法<sup>[4-5]</sup>;5项RCT中均有失访与退出病例<sup>[4-8]</sup>;仅1项RCT为选择性报道结果<sup>[7]</sup>。

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 HbA<sub>1c</sub>水平 5项研究(共636例患者)报道了HbA<sub>1c</sub>水平,其中试验组和对照组分别包括321、315例患者<sup>[4-8]</sup>。各研究间无统计学异质性( $P = 0.44$ ,  $I^2 = 0$ ),采用固定效应模型合并效应量进行分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者HbA<sub>1c</sub>水平显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=0.22, 95%CI(0.07, 0.38),  $P = 0.004$ ]。

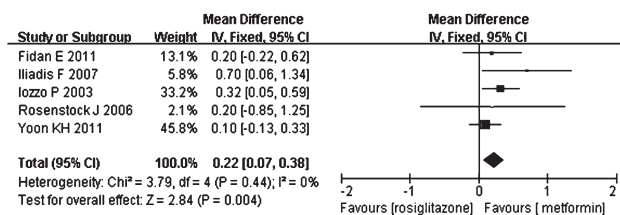


图1 两组患者HbA<sub>1c</sub>水平的Meta分析森林图

### Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of HbA<sub>1c</sub> level in 2 groups

2.3.2 FPG水平 5项研究(共636例患者)报道了FPG水平,其中试验组和对照组分别包括321、315例患者<sup>[4-8]</sup>。各研究间有统计学异质性( $P = 0.005$ ,  $I^2 = 73\%$ ),采用随机效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组患者FPG水平比较,差异无统计学意义[MD=0.27, 95%CI(-0.26, 0.79),  $P = 0.32$ ]。

2.3.3 安全性评价 有2项研究<sup>[7-8]</sup>对罗格列酮和二甲双胍的安全性进行了评价。两种药物的不良反应包括恶心/呕吐、腹泻、头痛、消化不良、水肿、肝酶升高、低血糖症状、胸部不适或呼吸困难等,其中恶心/呕吐、腹泻、水肿为最主要指标,本研究对这3项指标作了安全性评价。由表2可知,试验组患者恶心/呕

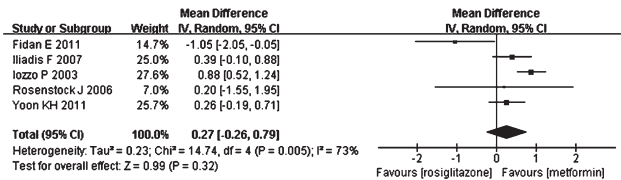


图2 两组患者FPG水平的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of FPG level in 2 groups

吐发生率与对照组比较差异无统计学意义;腹泻发生率显著低于对照组,水肿发生率显著高于对照组,差异均有统计学意义。

表2 两组患者不良反应发生率的Meta分析结果

Tab 2 Meta-analysis of the incidence of ADR in 2 groups

不良反应	纳入研究个数	例数	RR(95% CI)	效应模型	I <sup>2</sup> , %	P
恶心/呕吐	2 <sup>[7-8]</sup>	276	0.94(0.06, 0.89)	随机	0	0.692
腹泻	2 <sup>[7-8]</sup>	276	0.23(0.07, 0.81)	随机	0	0.000
水肿	1 <sup>[8]</sup>	117	0.20(0.05, 0.57)	随机	0	0.011

#### 2.4 敏感性分析

变换Meta分析模型,进行敏感性分析,结果详见表3。由表3可知,变换模型后,HbA<sub>1c</sub>指标结果一致而FPG指标结果不一致。说明HbA<sub>1c</sub>水平的结论稳定,而FPG水平的结论不稳定。

表3 敏感性分析结果

Tab 3 Sensitivity analysis

指标	模型	MD(95%CI)	P	结局稳定性
HbA <sub>1c</sub>	随机效应模型	0.22(0.07, 0.38)	<0.001	稳定
FPG	固定效应模型	0.48(0.24, 0.71)	<0.001	不稳定

### 3 讨论

#### 3.1 有效性分析

罗格列酮为噻唑烷二酮类降糖药,主要通过增加靶细胞对胰岛素作用的敏感性而降低血糖;二甲双胍主要是通过减少肝脏葡萄糖的输出和改善外周胰岛素抵抗而发挥降糖作用,两者均可使HbA<sub>1c</sub>下降1%~1.5%(去除安慰剂效应后)<sup>[9]</sup>。二甲双胍除具有降糖作用外,还可保护血管内皮、减少肥胖患者心血管事件、降低病死率等。本研究通过对纳入的5项RCT进行有效性分析发现,罗格列酮降低2型糖尿病患者HbA<sub>1c</sub>的作用不如二甲双胍,在降低FPG方面,罗格列酮和二甲双胍无显著差异。因此,临床应用中,如果患者无二甲双胍使用禁忌,建议首选二甲双胍。

#### 3.2 安全性分析

纳入的5项RCT中,仅有2项报道了罗格列酮和二甲双胍的不良反应<sup>[7-8]</sup>。结果显示,除腹泻和水肿外,两者在其他不良反应发生率方面差异均无统计学意义。二甲双胍易致腹泻(P=0.000),建议患者临床应用时,应从小剂量开始服用,逐渐加大剂量,可有效减轻腹泻的严重程度和发生率。水肿是罗格列酮常见的不良反应(P=0.011),可增加患者心力衰竭的发生风险。因此,实际应用时,应严格掌握适用人群,对心力衰竭[纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级2级以上]患者禁用。因罗格列酮的安全性尚存争议,使该药的使用在我国受到较严格的限制。对于未使用过罗格列酮及其复方制剂的糖尿病

患者,只能使用其他降糖药或使用其他降糖药无法达到血糖控制目标的情况下,才可考虑使用罗格列酮及其复方制剂。

#### 3.3 对今后研究的建议

2型糖尿病患者需要长期服药,治疗时间可长达十几年甚至几十年,而本研究所纳入的研究时限为12~48周,因此本研究结果对于指导长期用药存在缺陷。对于糖尿病患者来说,生命质量、年生存率等终点指标较实验室短期指标更具有说服力,对于评价患者的长期预后来说亦更有意义;而本文纳入的研究中,评价指标均是实验室短期指标,这样导致研究结果具有一定的局限性。因此,要得出更具有说服力的结论,还有待于进行设计严谨的、长期的、大规模、多中心RCT,以减少和降低可能存在的偏倚,为临床研究提供更有意义的参考。

#### 参考文献

- [1] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 (6):1 364.
- [2] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 (Suppl 1):S64.
- [3] 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].中国糖尿病杂志,2012,20(1):S1.
- [4] Fidan E, Onder EH, Yilmaz M, *et al.* The effects of rosiglitazone and metformin on inflammation and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Acta Diabetol*, 2011, 48(4):297.
- [5] Iliadis F, Kadoglou NP, Hatzitolios A, *et al.* Metabolic effects of rosiglitazone and metformin in Greek patients with recently diagnosed type 2 diabetes[J]. *In Vivo*, 2007, 21(6):1 107.
- [6] Iozzo P, Hallsten K, Oikonen V, *et al.* Effects of metformin and rosiglitazone monotherapy on insulin-mediated hepatic glucose uptake and their relation to visceral fat in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(7):2 069.
- [7] Rosenstock J, Rood J, Cobitz A, *et al.* Initial treatment with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with monotherapy with either rosiglitazone or metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2006, 8(6):650.
- [8] Yoon KH, Shin JA, Kwon HS, *et al.* Comparison of the efficacy of glimepiride, metformin, and rosiglitazone monotherapy in korean drug-naive type 2 diabetic patients: the practical evidence of antidiabetic monotherapy study[J]. *Diabetes Metab J*, 2011, 35(1):26.

(收稿日期:2014-11-09 修回日期:2015-07-21)

(编辑:刘 柳)