

# 二甲双胍联合罗格列酮治疗初发2型糖尿病的临床观察

谢丽华\*(新乡市中心医院,河南新乡 453000)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)12-1629-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.12.16

**摘要** 目的:观察二甲双胍联合罗格列酮治疗初发2型糖尿病的疗效和安全性。方法:160例初发2型糖尿病患者随机均分为观察组和对照组。在控制饮食及运动治疗的基础上,对照组患者给予盐酸二甲双胍片0.5g,口服,每日3次;观察组患者在对照组治疗的基础上加用马来酸罗格列酮片4mg,口服,每日1次。两组均治疗24周。观察两组患者的临床疗效,治疗前后的体质量指数(BMI)、空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素敏感指数(HOMA-IAI)及不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗前,两组患者上述相关指标比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者BMI、FPG、TC、TG、2hPG、HbA<sub>1c</sub>、FINS、HOMA-IR均显著低于同组治疗前,且观察组FPG、2hPG、FINS、BMI、HOMA-IR均低于对照组,HOMA-IAI显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:二甲双胍联合罗格列酮治疗初发2型糖尿病在疗效和改善糖代谢、胰岛素抵抗、胰岛素敏感性方面均显著优于单用二甲双胍,且安全性相当。

**关键词** 罗格列酮;二甲双胍;2型糖尿病;初发;疗效;安全性

## Clinical Observation of Metformin Combined with Pioglitazone in the Treatment of Incipient Type 2 Diabetes

XIE Lihua(Central Hospital of Xinxiang City, He'nan Xinxiang 453000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of metformin combined with rosiglitazone in the treatment of incipient type 2 diabetes. METHODS: 160 patients with incipient type 2 diabetes were randomly divided into observation group and control group. Based on the diet control and exercise therapy, control group was orally given 0.5 g Metformin hydrochloride tablet, 3 times a day; observation group was additionally given 4 mg Rosiglitazone maleate tablet, once a day. They were treated for 24 weeks. Clinical efficacy, body mass index (BMI), fasting plasma glucose (FPG), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), 2 h postprandial glucose (2 h PG), glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), fasting plasma insulin (FINS) level, insulin resistance index (HOMA-IR) and insulin sensitivity index (HOMA-IAI) before and after treatment, and incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. RESULTS: The total effective rate in observation group was significantly higher than control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Before treatment, there were no significant differences in the above-mentioned indexes ( $P>0.05$ ). After treatment, BMI, FPG, TC, TG, 2 h PG, HbA<sub>1c</sub>, FINS, HOMA-IR in 2 groups were significantly lower than before, FPG, 2 h PG, FINS, BMI and HOMA-IR in observation group was lower than control group, HOMA-IAI was significantly higher than before, and observation group was higher than control group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between 2 groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: The efficacy and improvement of glucose metabolism, insulin resistance and insulin sensitivity of rosiglitazone combined with metformin are superior to metformin alone in the treatment of incipient type 2 diabetes, with similar safety.

**KEYWORDS** Rosiglitazone; Metformin; Type 2 diabetes; Incipient; Efficacy; Safety

2型糖尿病是一种遗传性代谢紊乱性疾病,其发病率呈逐年上升趋势,胰岛B细胞功能进行性衰竭和胰岛素抵抗是2型糖尿病发生及发展中的两个重要机制<sup>[1]</sup>。临床上,把降低患者的胰岛素抵抗、提高胰岛β细胞功能、改善患者体内糖代谢作为治疗该病的核心理念<sup>[2-3]</sup>。二甲双胍具有显著的降糖效果。罗格列酮作为一种新型胰岛素增敏剂,可显著增加外周组织和肝脏对胰岛素的敏感性<sup>[4]</sup>。二甲双胍联合罗格列酮现已广泛应用于2型糖尿病的临床治疗中,已证实了二者联用的有效性和安全性<sup>[5]</sup>。但目前对二者联合用于治疗初发2型糖尿病的研究不多,且质量不一、试验设计存在不足之处。为此,在本

研究中笔者观察了二甲双胍联合罗格列酮治疗初发2型糖尿病的疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2013年6月—2014年6月我院收治的初发2型糖尿病患者160例,均符合1999年世界卫生组织(WHO)关于2型糖尿病的诊断标准<sup>[6]</sup>。按随机数字表法将所有患者均分为观察组和对照组。观察组男性53例,女性27例;年龄43~78岁,平均年龄(56.8±7.2)岁;平均体质量指数(BMI)(24.23±1.54)kg/m<sup>2</sup>,平均空腹血糖(FPG)(11.96±1.81)mmol/L。对照组男性50例,女性30例;年龄41~75岁,平均年龄(55.3±6.8)岁;平均BMI(24.52±1.64)kg/m<sup>2</sup>,平均FPG(11.91±1.85)

\* 主治医师。研究方向:内分泌与临床。电话:0373-2073042。E-mail:826973758@qq.com

mmol/L。两组患者性别、年龄、BMI、FPG等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

## 1.2 纳入与排除标准

纳入标准<sup>[9]</sup>:(1)有糖尿病症状;(2)随机血糖水平 $\geq 11.1$  mmol/L;(3)FPG $\geq 7.0$  mmol/L;(4)口服糖耐量试验(OGTT)中2 h血糖水平 $\geq 11.1$  mmol/L。排除标准:(1)1型糖尿病;(2)合并有胰腺炎或胰腺肿瘤;(3)心、肝、肾功能不全;(4)有其他血液及免疫系统疾病;(5)妊娠期或哺乳期妇女。

## 1.3 治疗方法

在控制饮食及运动治疗的基础上,对照组患者给予盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,规格:0.5 g/片)0.5 g,口服,每日3次;观察组患者在对照组治疗的基础上加用马来酸罗格列酮片(葛兰素史克公司,规格:4 mg/片)4 mg,口服,每日1次。两组均治疗24周。

## 1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后的BMI、FPG、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、餐后2 h血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素敏感指数(HOMA-IAI)及不良反应发生情况。采用Jx-20全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司)检测FPG、TC、TG、2 h PG、HbA<sub>1c</sub>;采用放射法测定FINS(试剂盒由上海生物制品研究所提供);按照Haffner公式<sup>[5]</sup>计算HOMA-IR和HOMA-IAI: HOMA-IR=FPG $\times$ FINS/22.5;HOMA-IAI=1/(FPG $\times$ FINS)。

## 1.5 疗效判定标准<sup>[7]</sup>

显效:临床症状明显改善,且FPG $< 7.0$  mmol/L,或治疗后FPG和2 h PG较治疗前下降 $\geq 40\%$ ;有效:临床症状略有改善,且FPG $< 8.3$  mmol/L,或治疗后FPG和2 h PG较治疗前下降 $\geq 20\%$ ;无效:临床症状无明显改善,治疗后FPG和2 h PG较治疗前下降 $< 20\%$ 。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

## 1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以%表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后FPG、2 h PG、FNS、HbA<sub>1c</sub>、TC、TG、BMI比较

治疗前,两组患者FPG、2 h PG、FNS、HbA<sub>1c</sub>、TC、TG、BMI比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者上述指标均显著低于同组治疗前,且观察组FPG、2 h PG、FINS、BMI均低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表1。

### 2.2 两组患者治疗前后HOMA-IR、HOMA-IAI比较

治疗前,两组患者HOMA-IR、HOMA-IAI比较,差异均无

表1 两组患者治疗前后FPG、2 h PG、FNS、HbA<sub>1c</sub>、TC、TG、BMI比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of FPG、2 h PG、FNS、HbA<sub>1c</sub>、TC、TG、BMI between 2 groups( $\bar{x} \pm s$ )

指标	观察组(n=80)		对照组(n=80)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FPG,mmol/L	11.96 $\pm$ 1.81	6.35 $\pm$ 1.65**	11.91 $\pm$ 1.85	7.28 $\pm$ 1.76*
2 h PG,mmol/L	15.35 $\pm$ 3.85	8.79 $\pm$ 3.21**	15.63 $\pm$ 3.55	10.47 $\pm$ 2.58*
FINS,mU/L	10.87 $\pm$ 2.54	6.98 $\pm$ 1.15**	11.02 $\pm$ 2.62	8.46 $\pm$ 1.64*
HbA <sub>1c</sub> ,%	9.07 $\pm$ 1.32	6.43 $\pm$ 1.20*	8.93 $\pm$ 1.23	6.64 $\pm$ 1.16*
TC,mmol/L	2.83 $\pm$ 0.86	1.57 $\pm$ 0.92*	2.94 $\pm$ 0.72	1.68 $\pm$ 0.89*
TG,mmol/L	6.22 $\pm$ 0.35	4.56 $\pm$ 0.25*	6.18 $\pm$ 0.41	4.86 $\pm$ 0.36*
BMI,kg/m <sup>2</sup>	24.23 $\pm$ 1.54	20.55 $\pm$ 1.87**	24.52 $\pm$ 1.64	22.82 $\pm$ 1.38*

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,\* $P<0.05$ ; vs. control group,\*\* $P<0.05$

统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者HOMA-IR均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,HOMA-IAI均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者治疗前后HOMA-IR、HOMA-IAI比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of HOMA-IR and HOMA-IAI between 2 groups( $\bar{x} \pm s$ )

指标	观察组(n=80)		对照组(n=80)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
HOMA-IR	2.01 $\pm$ 0.85	0.56 $\pm$ 0.29**	2.05 $\pm$ 0.96	0.98 $\pm$ 0.56*
HOMA-IAI	4.15 $\pm$ 1.25	5.96 $\pm$ 1.35**	4.06 $\pm$ 1.15	5.26 $\pm$ 1.08*

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,\* $P<0.05$ ; vs. control group,\*\* $P<0.05$

### 2.3 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表3。

表3 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 3 Comparison of clinical efficacy between 2 groups (case)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率,%
观察组	80	62	14	4	95.00*
对照组	80	49	18	13	83.75

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. control group,\* $P<0.05$

### 2.4 不良反应

观察组患者出现恶心、呕吐3例,便秘2例,腹痛3例,不良反应发生率为10.00%;对照组患者出现恶心、呕吐6例,口味明显改变2例,头晕2例,不良反应发生率为12.50%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者治疗期间均未见低血糖等情况发生。

## 3 讨论

目前,我国成年人糖尿病的发病率约为9.7%,且有逐年上升的趋势<sup>[8]</sup>。2型糖尿病患者体内除糖代谢紊乱外,脂肪、蛋

白质等物质的代谢也发生了异常,血糖和血脂水平的升高导致了胰岛素抵抗,降低了组织对胰岛素的反应性<sup>[9]</sup>。初发2型糖尿病患者的FPG常常较高,并且胰岛素抵抗现象较为普遍,若不及时治疗可诱发机体代谢功能紊乱,最终引起严重的2型糖尿病并发症<sup>[10]</sup>。

二甲双胍是治疗糖尿病的一线降糖药,其具有多种作用机制,可延缓葡萄糖由胃肠道的摄取,提高胰岛素的敏感性而增加外周葡萄糖的利用,抑制肝、肾过度的糖原异生,抑制胆固醇的合成及贮存<sup>[11]</sup>。罗格列酮是新一代噻唑烷二酮类药物,其作用机制为通过促进脂肪生成来增加胰岛素敏感性,从而发挥胰岛素增敏剂的作用;此外,该药还可选择性作用于代谢因子、血管因子和炎症因子<sup>[1]</sup>。罗格列酮与二甲双胍作用机制互补,可持续改善胰岛素敏感性,提高治疗2型糖尿病的疗效<sup>[12]</sup>。

本研究结果显示,治疗后,两组患者FPG、2 h PG、FINS、HbA<sub>1c</sub>、TC、TG、BMI均显著低于同组治疗前,且观察组FPG、2 h PG、FINS、BMI均低于对照组,差异均有统计学意义。这表明,单用二甲双胍与二甲双胍联合罗格列酮治疗初发2型糖尿病均可改善FPG、2 h PG、FINS、HbA<sub>1c</sub>、TC、TG、BMI,且联合用药效果更好。李剑岳<sup>[4]</sup>探讨了对2型糖尿病患者应用罗格列酮联合二甲双胍治疗的临床疗效及预后,结果发现联合用药可有效控制患者的血糖,显著提高患者的生活质量。

本研究结果还显示,治疗后,两组患者HOMA-IR均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,HOMA-IAI均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义。这表明,二甲双胍联合罗格列酮在降低胰岛素抵抗、提高胰岛素敏感性方面效果更佳。曹秀娟<sup>[13]</sup>报道了盐酸吡格列酮联合二甲双胍治疗初发2型糖尿病在改善胰岛素抵抗方面效果优于单用二甲双胍。汪思阳等<sup>[14]</sup>同样发现罗格列酮联合二甲双胍在改善胰岛素抵抗方面效果显著。本研究结果与上述文献报道一致。另外,本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义;两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。这提示,二甲双胍联合罗格列酮治疗初发2型糖尿病疗效显著优于单用二甲双胍,且安全性相当。

综上所述,二甲双胍联合罗格列酮治疗初发2型糖尿病在疗效和改善糖代谢、胰岛素抵抗、胰岛素敏感性方面均显著优

于单用二甲双胍,且安全性相当。由于本研究纳入的样本量较小,随访时间较短,此结论尚需大样本、多中心研究进一步证实。

## 参考文献

- [1] 李国华.罗格列酮联合二甲双胍治疗初发2型糖尿病疗效与安全性评价[J].河北医药,2010,32(15):1 995.
- [2] 高殿映.罗格列酮联合二甲双胍治疗2型糖尿病临床疗效研究[J].糖尿病新世界,2014(9):11.
- [3] 李永恒,何利平,王椿,等.糖尿病足危险因素分析[J].中华糖尿病杂志,2012,4(3):155.
- [4] 李剑岳.罗格列酮联合二甲双胍治疗2型糖尿病预后观察[J].糖尿病新世界,2014(10):11.
- [5] 潘月华,李从荣.二甲双胍联合罗格列酮治疗2型糖尿病的Meta分析[J].医学综述,2015,21(16):3 006.
- [6] World Health Organization. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation*[R].Geneva:WHO,1999.
- [7] 姜薇,曾小烈.益气养阴汤治疗气阴两虚型2型糖尿病疗效评价[J].北方药学,2012,9(12):26.
- [8] 刘彩桃.用瑞格列奈联合二甲双胍治疗2型糖尿病的有效性与安全性研究[J].当代医药论丛,2014,12(15):280.
- [9] 严兆丹,胡菊萍,陶冬青,等.维格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病的效果及安全性[J].疑难病杂志,2014,13(2):156.
- [10] 林豫蓉.二甲双胍与罗格列酮治疗初诊2型糖尿病疗效比较研究[J].中国医药指南,2011,9(33):363.
- [11] 张红军,马兵,王静,等.胰岛素泵强化治疗2型糖尿病疗效观察[J].西部医学,2009,21(3):439.
- [12] 杨岩斌.罗格列酮联合二甲双胍治疗2型糖尿病临床疗效观察[J].临床合理用药杂志,2012,5(10B):53.
- [13] 曹秀娟.盐酸吡格列酮联合二甲双胍治疗初发2型糖尿病[J].现代中西医结合杂志,2009,18(12):1 360.
- [14] 汪思阳,沈婷婷.罗格列酮联合二甲双胍治疗2型糖尿病疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2012,21(10):1 046.

(收稿日期:2015-07-24 修回日期:2016-02-29)

(编辑:陈 宏)

## 国家食品药品监督管理总局副局长吴浞会见世界卫生组织非洲区主任莫埃缇女士一行

**本刊讯** 2016年3月24日,国家食品药品监督管理总局副局长吴浞会见了来访的世界卫生组织非洲区主任莫埃缇女士和世界卫生组织驻华代表施贺德先生一行。为进一步加强中非药品监管合作,双方围绕药品检验机构、药品快检技术、

青蒿素类产品对非出口等议题进行了交流,并通报了近期山东济南非法经营疫苗案件的最新进展。

总局国际合作司、药化注册司、药化监管司、稽查局和中检院相关负责人参加了会见。