

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.10.013

恩格列净对2型糖尿病患者血脂影响的系统评价*

沈超,徐珽,苏娜[△]

(四川大学华西医院药剂科,四川 成都 610041)

摘要:目的 评价恩格列净对2型糖尿病患者血脂的影响。方法 计算机检索 PubMed, Embase, Medline, Cochrane Library, CNKI, Wanfang, VIP 等数据库,检索时限自建库至2017年7月,筛选恩格列净对比其他降糖药物治疗2型糖尿病对血脂影响的随机对照试验(RCT),根据纳入和排除标准筛选文献,提取资料,并进行质量评价,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 RCT 13 篇,2 型糖尿病患者 4 716 例,纳入研究质量高;Meta 分析结果显示,干预组相比于对照组 2 型糖尿病患者三酰甘油降低[$MD = -0.19$, 95% $CI(-0.20, -0.18)$, $P < 0.000\ 01$],高密度脂蛋白胆固醇升高[$MD = 0.06$, 95% $CI(0.05, 0.07)$, $P = 0.002$],血清总胆固醇升高[$MD = 0.06$, 95% $CI(0.05, 0.07)$, $P < 0.000\ 01$],低密度脂蛋白胆固醇升高[$MD = 0.06$, 95% $CI(0.02, 0.10)$, $P = 0.002$]。结论 与其他降糖药物相比,恩格列净不能降低 2 型糖尿病患者的血清总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇,不推荐 2 型糖尿病合并高脂血症患者使用。

关键词:恩格列净;2 型糖尿病;血脂;Meta 分析;系统评价;合理用药

中图分类号:R969.4;R972+.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)10-0038-06

Effect of Empagliflozin on Serum Lipid in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus:a Systematic Review

SHEN Chao, XU Ting, SU Na

(Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract:Objective To evaluate the effect of empagliflozin on serum lipid in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM).Methods Such databases as PubMed, Embase, Medline, Cochrane Library, CNKI, Wanfang and VIP from inception to July 2017 were searched to screen the random controlled trials(RCTs) of empagliflozin on serum lipid in patients with T2DM. According to the inclusion and exclusion criteria, literature was screened, the corresponding data were extracted and quality evaluation was carried out. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. Results Totally 13 RCTs of empagliflozin in the treatment of T2DM were included, including 4 716 patients with T2DM, and the quality of the included studies was high. Meta-analysis showed that compared with the control group, the triglyceride decreased[$MD = -0.19$, 95% $CI(-0.20, -0.18)$, $P < 0.000\ 01$], the high density lipoprotein cholesterol(HDL-C) increased[$MD = 0.06$, 95% $CI(0.05, 0.07)$, $P = 0.002$], serum total cholesterol increased[$MD = 0.06$, 95% $CI(0.05, 0.07)$, $P < 0.000\ 01$] and low density lipoprotein cholesterol(LDL-C) increased[$MD = 0.06$, 95% $CI(0.02, 0.10)$, $P = 0.002$] in patients with T2DM in the intervention group. Conclusion Compared with other hypoglycemic drugs, empagliflozin can not reduce serum total cholesterol and LDL-C in patients with T2DM. It is not recommended to use empagliflozin in patients with T2DM complicated with hyperlipidemia.

Key words: empagliflozin; type 2 diabetes mellitus; serum lipid; Meta-analysis; systematic review; rational drug use

钠-葡萄糖协同转运体(SGLT-2)抑制剂为新型降糖药物,作用机制是抑制近曲肾小管葡萄糖的重吸收后,从尿液排出葡萄糖,调节血糖水平。SGLT-2 抑制剂包括达格列净、恩格列净等^[1]。恩格列净于 2014 年 8 月在美国上市,2017 年 9 月在我国上市。美国糖尿病学会(ADA)推荐恩格列净用于降低伴有心血管疾病的成人 2 型糖尿病患者的心血管死亡风险,而心血管疾病的高危因素之一是高脂血症,近年来关于恩格列净治疗 2 型糖尿病对血脂的影响研究结果却不一致。本研究中拟采用系统评价方法,探讨恩格列净对 2 型糖尿病患者血脂的影响,以期提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 文献纳入标准

研究类型:随机对照试验(RCT)。研究对象:年龄不小于 18 岁;依据 ADA 诊断标准确诊为 2 型糖尿病。干预措施:干预组使用恩格列净,对照组使用安慰剂,两组均可加用其他降糖药物。结局指标:血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。

1.1.2 文献排除标准

动物实验;严重心、肝、肾功能不全;非 2 型糖尿病;

*基金项目:四川省卫生厅资助项目[18PJ535];四川省软科学研究计划项目[2018ZR0212]。

第一作者:沈超,男,大学本科,药师,研究方向为临床药学,(电话)028-85422666(电子信箱)sc8888888888love@qq.com。

[△]通信作者:苏娜,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学,(电话)028-85422965(电子信箱)zoya159@163.com。

无法获取数据的文献。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed, Embase, Medline, Cochrane Library, CNKI, Wanfang, VIP 等数据库,检索时间为自建库至 2017 年 7 月。英文检索词包括“Empagliflozin”“Diabetes Mellitus, Type 2”“NIDDM”等,中文检索词包括“恩格列净”“2 型糖尿病”等,并手工检索其他期刊。

1.3 资料提取与质量评价

由 2 名工作人员背对背筛选文献、提取数据和评价文献质量,必要时与文献作者联系。若遇结果不一致,2 人讨论后解决。结局指标使用不同单位时,统一单位后再进行统计和分析。采用 Cochrane 系统评价手册推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献进行质量评价^[2]。

1.4 统计学处理

采用 RevMan 5.3 统计软件对提取数据进行分析。异质性检验采用 χ^2 检验,均采用随机效应模型分析,结局指标中连续变量采用加权均方差(MD)作为效应量,区间估计均采用 95% 置信区间(CI)表示,假设检验水准 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义^[3]。

2 结果

2.1 检索结果及纳入研究特征

初检获得文献 271 篇,通过阅读题名、摘要和全文,剔除重复文献,最后纳入文献 13 篇^[4-16],均为 RCT,涉及 2 型糖尿病患者 4 716 例,共有 11 篇文献纳入患者在使用恩格列净基础上加用其他降糖药物。其中 3 篇文献^[6,8,13]使用二甲双胍,2 篇文献^[4,11]使用二甲双胍加磺脲类药物,2 篇文献^[9,12]使用二甲双胍加吡咯列酮,1 篇文献^[15]使用二甲双胍加利拉利汀,3 篇文献^[7,14,16]未说明是否使用其他类降糖药物。纳入文献的基本特征见表 1。

2.2 纳入研究的质量评价

纳入研究的质量评价结果见图 1。

2.3 有效性

TC:有 13 个研究^[4-16]报道,共 4 716 例患者,其中干预组 2 368 例,对照组 2 348 例,各研究间无异质性($P = 0.70$, $I^2 = 0$),采用固定效应模型。结果显示,干预组降低患者 TC 的效果明显劣于对照组[MD = 0.06, 95% CI(0.05, 0.07), $P < 0.000 01$]。亚组分析结果显示,当疗程在 24 周和 52 周时,干预组 TC 水平相比于对照组反而会明显增加[MD = 0.06, 95% CI(0.05, 0.07), $P < 0.000 01$]和[MD = 0.12, 95% CI(0.04, 0.19), $P = 0.002$]。结果见图 2。

TG:有 13 个研究^[4-16]报道,共 4 716 例患者,各研究间无异质性($P = 0.66$, $I^2 = 0$),采用固定效应模型。结果显示,干预组改善 TG 水平明显优于对照组

表 1 纳入研究基本特征

纳入研究	国家 (个)	中心 (个)	纳入人数(例)		疗程 (周)	结局指标	基金
			T 组	C 组			
HÄRING 2013 ^[4]	12	148	225	225	24	1,2,3,4	*
RODEN 2013 ^[5]	9	124	224	228	24	1,2,3,4	#
ROSENSTOCK 2013 ^[6]	16	104	71	71	12	1,2,3,4	*
BARNETT 2014 ^[7]	15	127	98	95	52	1,2,3,4	*
HÄRING 2014 ^[8]	12	148	217	207	24	1,2,3,4	#
KOVACS 2014 ^[9]	8	69	165	165	24	1,2,3,4	*
ROSENSTOCK 2014 ^[10]	14	104	186	188	52	1,2,3,4	#
HAERING 2015 ^[11]	-	-	225	225	76	1,2,3,4	#
KOVACS 2015 ^[12]	8	69	165	165	76	1,2,3,4	*
MERKER 2015 ^[13]	-	-	217	207	76	1,2,3,4	*
RODEN 2015 ^[14]	-	-	224	228	76	1,2,3,4	#
TIKKANEN 2015 ^[15]	-	-	276	271	12	1,2,3,4	#
SØFTELAND 2017 ^[16]	10	90	109	108	24	1,2,3,4	#

注:T 组为干预组,用药均为恩格列净 10 mg,C 组为对照组,用药均为安慰剂;1 为 TC,2 为 TG,3 为 LDL-D,4 为 HDL-D;
* 为勃林格殷格翰公司,#为勃林格殷格翰公司和礼来公司。

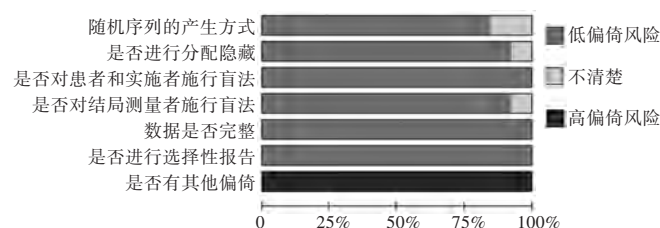


图 1 纳入研究的偏倚风险评估结果

[MD = -0.19, 95% CI(-0.20, -0.18), $P < 0.000 01$]。亚组分析结果显示,干预组与对照组降低 TG 水平(76 周)差异无统计学意义[MD = -0.08, 95% CI(-0.19, 0.02), $P = 0.11$],当疗程只有 12,24,52 周时降低 TG 效果好。结果见图 3。

LDL-C:有 13 个研究^[4-16]报道共 4 716 例患者,各研究间有低异质性($P = 0.05$, $I^2 = 42\%$),采用固定效应模型。结果显示,干预组降低 LDL-C 水平明显劣于对照组[MD = 0.06, 95% CI(0.02, 0.10), $P = 0.002$]。亚组分析结果显示,当恩格列净治疗疗程到 24 周和 76 周时,干预组 LDL-C 水平相比于对照组反而会明显增加[MD = 0.09, 95% CI(0.08, 0.10), $P < 0.000 01$]和[MD = 0.07, 95% CI(0.01, 0.13), $P = 0.02$]。结果见图 4。

HDL-C:有 13 个研究^[4-16]报道,共 4 716 例患者,各研究间有高异质性($P = 0.002$, $I^2 = 63\%$),采用随机效应模型。结果显示,干预组会明显升高 HDL-C 水平,且升高水平大于对照组[MD = 0.06, 95% CI(0.05, 0.07), $P = 0.002$]。亚组分析结果显示,当治疗疗程到 24,52,76 周时,干预组 HDL-C 水平相比于对照组升

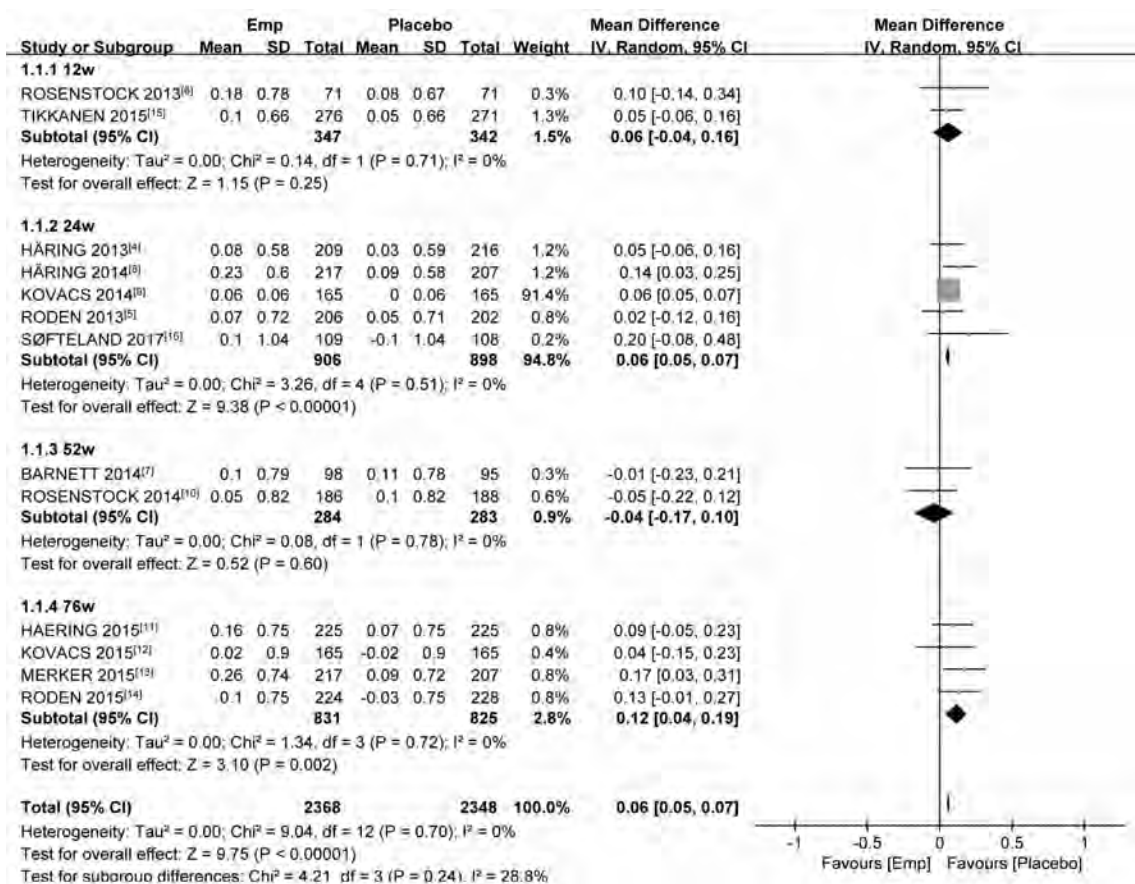


图2 两组患者TC水平的Meta分析森林图

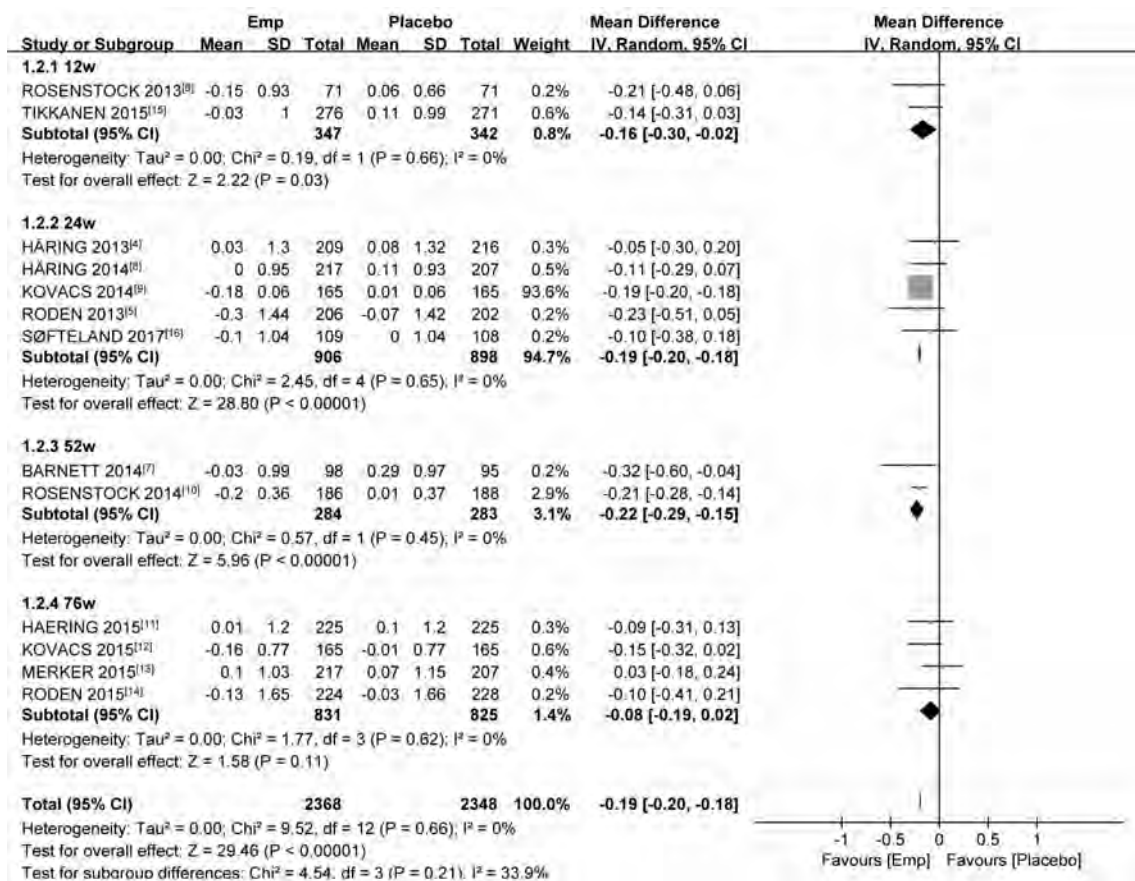


图3 两组患者TG水平的Meta分析森林图

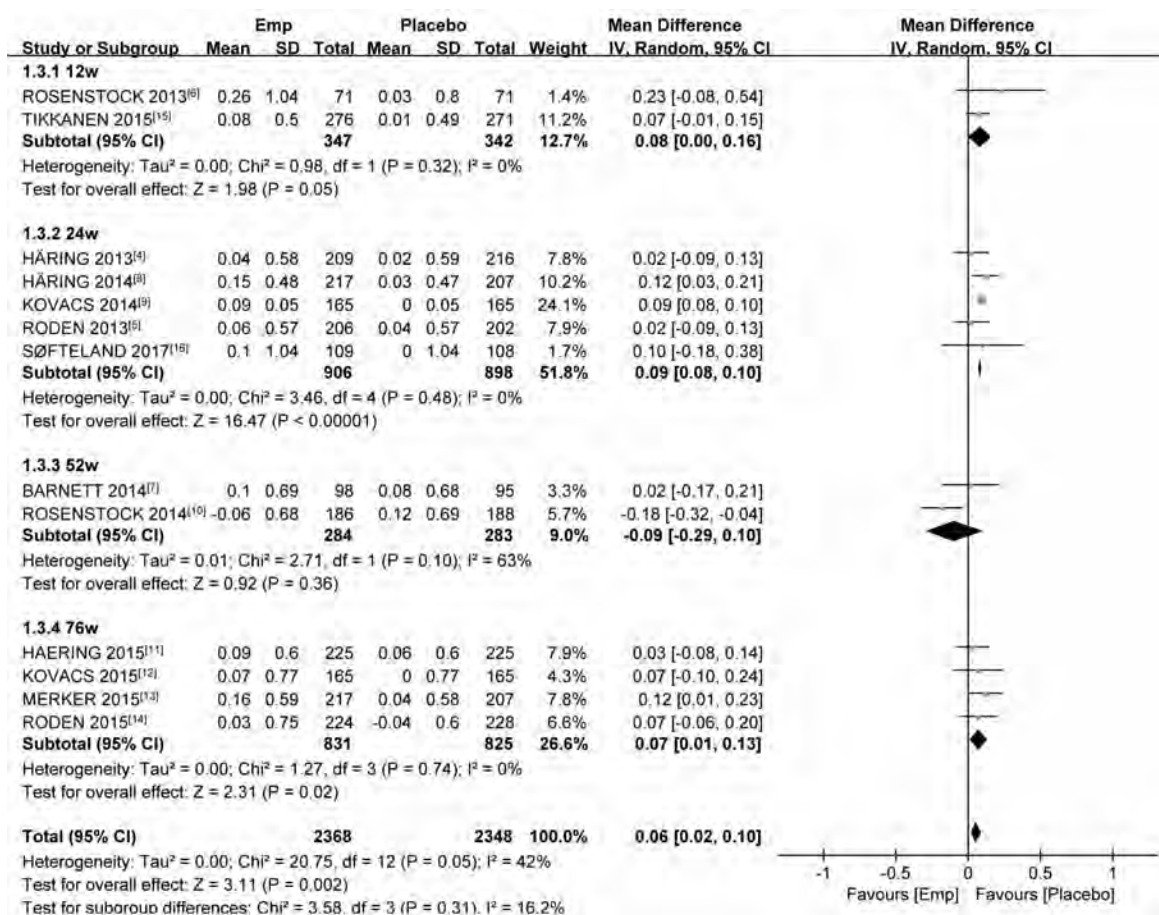


图4 两组患者 LDL-C 水平的 Meta 分析森林图

高更明显 [$MD=0.06, 95\% CI(0.05, 0.08), P<0.00001$], [$MD=0.03, 95\% CI(0.01, 0.06), P=0.008$] 和 [$MD=0.08, 95\% CI(0.06, 0.09), P<0.00001$]. 结果见图 5。

2.4 敏感性分析

进行数据分析时,假设数据丢失人群作为有效人群,重新进行 Meta 分析的结果与假设前的结果一致。

2.5 发表偏倚

本研究中以 13 项研究 TC 水平改善情况的 MD 值为横坐标绘制漏斗图。结果漏斗图基本对称,说明本研究发表偏倚较小。详见图 6。

3 讨论

国外已开展多项恩格列净治疗心血管疾病的研究。DAACKE 等^[17]的研究显示,恩格列净较安慰剂可以很好地降低糖化血红蛋白、体质量和收缩压。THORLUND 等^[18]的研究显示,相对于其他 SGLT-2 抑制剂,恩格列净可显著降低糖化血红蛋白和体质量,且未观察到显著的不良反应增加情况。但近年国内外均无恩格列净治疗糖尿病患者后对血脂影响的系统评价。2019 年 ADA 推荐恩格列净可用于血糖控制不佳且合并动脉粥样硬化性心血管疾病的 2 型糖尿病患者。高脂血症是心

血管疾病的高危因素之一,国内外关于恩格列净对血脂的影响研究结果不一致。本研究结果显示,对于 1 天 1 次使用 10 mg 恩格列净较安慰剂能更好地降低患者 TG 水平和升高 HDL-C 水平。对于 TC 和 LDL-C 水平,恩格列净不但没有表现出优势,反而比安慰剂更能升高 TC 和 LDL-C 水平。提示当 2 型糖尿病患者合并高脂血症时,不推荐使用恩格列净降低血糖,因为恩格列净对于降低 TC 和 LDL-C 水平无益,除非 TG 非常高。

本研究对象均为 2 型糖尿病患者,可能合并高脂血症,也可能血脂正常,故本研究对调脂效果的研究结果并非针对高脂血症的患者,对于血脂正常的 2 型糖尿病患者,恩格列净的调脂效果可能根本无法被观察到,这也是本研究的局限性。本研究共纳入 13 个研究,均为 RCT,9 个研究是跨国的多中心 RCT^[4-10,12,16]。13 个研究均有失访,且都交代了失访或退出原因。恩格列净属上市新药,所有研究均由同一家公司资助,可能存在发表偏倚。各研究间的纳入、排除标准相似,基线可比。

综上所述,对于其他口服降糖药物治疗效果不佳的 2 型糖尿病患者可加用恩格列净联合治疗,研究结果显示,对于 TC 和 LDL-C 水平,恩格列净不但没有表现出

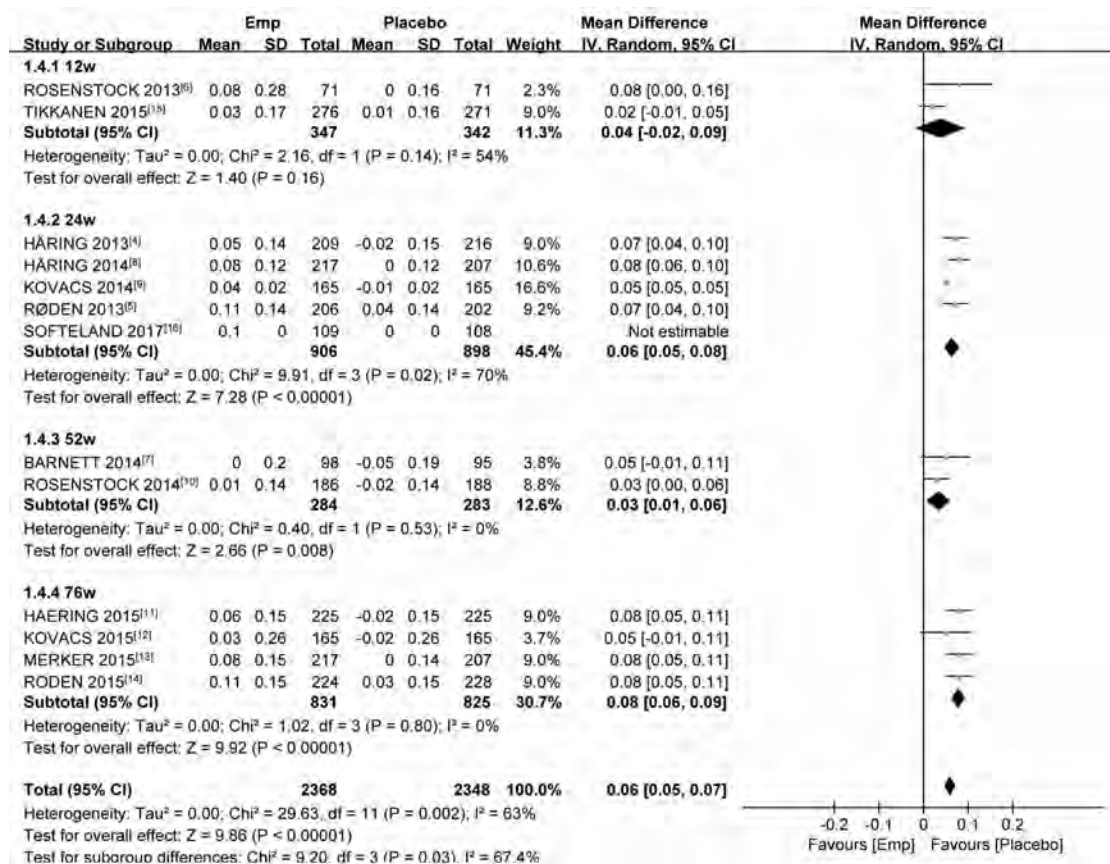


图5 两组患者 HDL-C 水平的 Meta 分析森林图

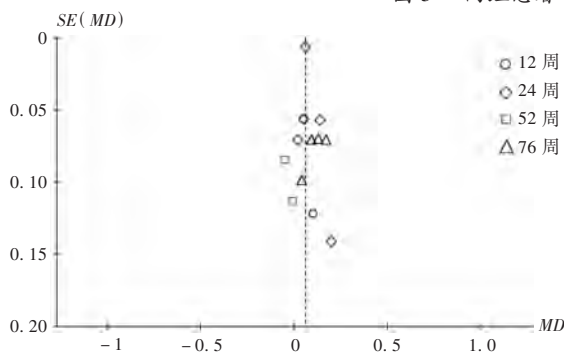


图6 两组患者 TC 水平的 Meta 分析漏斗图

优势,反而比安慰剂更能升高 TC 和 LDL-C 水平,说明恩格列净对高脂血症患者不利。本研究为恩格列净的临床应用,特别是为合并高脂血症的 2 型糖尿病患者的治疗提供了一定的循证依据。在今后的研究中需进一步关注恩格列净与其他降糖药物对糖尿病患者血脂影响的研究,以进一步评估恩格列净治疗 2 型糖尿病的作用。

参考文献:

- [1] 陈本川. 治疗 2 型糖尿病新药——恩格列净(empagliflozin)[J]. 医药导报,2015,34(2):284-289.
- [2] HIGGINS JPT, GREEN S (EDITORS). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0[EB/OL]. (2011-03-01) [2018-06-24]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [3] HIGGINS JPT, GREEN S (EDITORS). Cochrane Handbook for

Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.0 [EB/OL]. (2008-02-01) [2018-06-24]. <http://www.cochrane-handbook.org>.

- [4] HÄRING HU, MERKER L, SEEWALDT-BECKER E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Diabetes Care, 2013, 36(11):3396-3404.
- [5] RODEN M, WENG J, EILBRACHT J, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2013, 1(3): 208-219.
- [6] ROSENSTOCK J, SEMAN LJ, JELASKA A, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2(SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(12):1154-1160.
- [7] BARNETT AH, MITHAL A, MANASSIE J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(5):369-384.
- [8] HÄRING HU, MERKER L, SEEWALDT-BECKER E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 di-