

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.06.029

钠-葡萄糖共转运体抑制剂对糖尿病患者心肾结局影响的网状 Meta 分析*

唐 瑞¹, 罗 锐², 宋好鑫³, 徐 珽¹, 漆 涛^{2△}

(1. 四川大学华西医院, 四川 成都 610041; 2. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610075; 3. 四川大学华西第二医院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 评价不同钠-葡萄糖共转运体抑制剂(SGLTi)治疗糖尿病远期心肾结局指标的差异。方法 检索 PubMed, Embase, Web of Science 及中国期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库, 收集不同 SGLTi 治疗糖尿病的文献, 检索时限为各数据库自建库起至 2021 年 5 月。由 2 名研究人员分别进行文献筛选、资料提取及质量评价; 以主要心血管事件(MACE)为主要结局指标, 以肾脏复合终点为次要结局指标, 以心血管源性死亡、因心衰再住院率、全因死亡率为其他结局指标, 进行网状 Meta 分析。结果 检索到 919 篇文献, 最终纳入 9 篇。降低未合并心血管疾病糖尿病患者 MACE 风险效果方面, 达格列净劣于卡格列净[RR = 1.48, 95%CI(1.15, 1.92), $P < 0.05$]。改善心血管源性死亡的效果方面, 索格列净[RR = 1.34, 95%CI(1.04, 1.72), $P < 0.05$]、埃格列净[RR = 1.33, 95%CI(1.06, 1.66), $P < 0.05$]及达格列净[RR = 1.37, 95%CI(1.11, 1.69), $P < 0.05$]劣于卡格列净, 索格列净[RR = 1.50, 95%CI(1.11, 2.02), $P < 0.05$]及埃格列净[RR = 1.48, 95%CI(1.12, 1.96), $P < 0.05$]劣于恩格列净, 恩格列净优于达格列净[RR = 0.65, 95%CI(0.50, 0.86), $P < 0.05$]。结论 不同 SGLTi 治疗糖尿病时患者的肾脏复合结局、因心衰再住院率、全因死亡率并无明显差异; 但对心血管源性死亡风险的影响可能不同, 达格列净降低未合并心血管疾病糖尿病患者 MACE 风险效果劣于卡格列净。

关键词: 钠-葡萄糖共转运体抑制剂; 糖尿病; 主要心血管事件; 肾脏复合终点; 网状 Meta 分析

中图分类号: R969.4; R972

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)06-0110-05

Efficacy of Cardiorenal Outcomes for Diabetic Patients Treated by Sodium - Glucose Transporter Inhibitors: A Network Meta - Analysis

TANG Rui¹, LUO Rui², SONG Haoxin³, XU Ting¹, QI Tao²

(1. West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan, China 610075; 3. West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To evaluate the difference of long term cardiorenal outcomes of diabetic patients treated by different sodium - glucose transporter inhibitors (SGLTi). **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) of diabetic treated with different SGLTi were searched from PubMed, Embase, Web of Science, and CNKI, WanFang, VIP database from inception to May 2021. The studies were screened, the data was extracted and the quality was evaluated by two researchers, respectively. The major adverse cardiovascular events (MACE) was selected as primary outcome, the kidney composite endpoint was selected as secondary outcome, cardiovascular (CV) death, hospitalization rate for heart failure (HHF) and all cause mortality were selected as other outcomes to conduct the network meta - analysis. **Results** A total of 919 studies were retrieved, nine studies were included. In terms of reducing MACE risk in diabetic patients without cardiovascular disease, the efficacy of dapagliflozin was worse than canagliflozin [RR = 1.48, 95%CI(1.15, 1.92), $P < 0.05$]; In terms of improving cardiovascular mortality, the efficacy of sotagliflozin [RR = 1.34, 95%CI(1.04, 1.72), $P < 0.05$], ertugliflozin [RR = 1.33, 95%CI(1.06, 1.66), $P < 0.05$], dapagliflozin [RR = 1.37, 95%CI(1.11, 1.69), $P < 0.05$] were worse than canagliflozin. The efficacy of sotagliflozin [RR = 1.50, 95%CI(1.11, 2.02), $P < 0.05$] and ertugliflozin [RR = 1.48, 95%CI(1.12, 1.96), $P < 0.05$] were worse than empagliflozin. Empagliflozin was better than dapagliflozin [RR = 0.65, 95%CI(0.50, 0.86), $P < 0.05$]. **Conclusion** Kidney composite outcome, HHF and all cause mortality of diabetic patients treated with different SGLTi have no significant difference. While the efficacy on the risk of CV death may be different. Compared with dapagliflozin, the efficacy of reducing MACE risk of diabetic patients without cardiovascular disease of canagliflozin is better.

Key words: sodium - glucose transporter inhibitors; diabetes; major adverse cardiovascular events; kidney composite outcomes; network meta - analysis

相比于普通人群, 糖尿病患者发生心血管事件的风险增加 2~4 倍^[1], 且约 40% 的糖尿病患者会发展为糖尿病肾病^[2]。有效控制糖尿病患者的糖化血红蛋白(HbA_{1c})等风险因素可降低其死亡、中风及心肌梗死的

*基金项目: 四川省干部保健科研课题[川干研 2021-512]。

第一作者: 唐瑞, 男, 硕士, 药师, 研究方向为药物临床评价, (电子信箱)442359065@qq.com。

△通信作者: 漆涛, 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向为药物临床评价, (电子信箱)407176910@qq.com。

风险^[3]。但DE BOER等^[4]研究发现,糖尿病肾病的发病情况并未随降糖药物及肾素-血管紧张素系统药物的使用而得到明显改善。因此,糖尿病的治疗对心肾结局的效果仍值得探讨。钠-葡萄糖共转运体抑制剂(SGLTi)为新型糖尿病治疗药物,通过抑制肾脏中2型钠-葡萄糖共转运体,减少葡萄糖的吸收,从而达到控制血糖的目的^[5]。MCGUIRE等^[6]研究发现,SGLTi类药物可有效降低糖尿病患者主要心血管事件发生率、心血管源性死亡/心力衰竭住院率及肾脏复合结局发生率。目前,全球范围内已有如卡格列净、达格列净、恩格列净等多种SGLTi类药物上市,仅TÄGER等^[7]针对使用不同SGLTi患者的心血管结局进行了比较,但仅对全因死亡率、心血管源性死亡及心力衰竭恶化风险进行了报道,且并未根据不同风险等级进行亚组分析。本研究中对不同SGLTi类药物治疗糖尿病的远期心肾结局进行了网状Meta分析,评估了该类药物临床应用的差异。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略

以恩格列净、达格列净、卡格列净、伊格列净、托格列净、鲁格列净、埃格列净、索格列净及其商品名,临床试验期间所用编码,“钠-葡萄糖共转运体抑制剂”“糖尿病”“随机对照试验”(含中、英文)等为检索词,于PubMed,Embase,Web of Science及中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(WanFang)、维普数据库(VIP)中进行检索,检索时限为各数据库自建库起至2021年5月。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:糖尿病合并或不合并心肾疾病;使用SGLTi进行治疗;使用安慰剂或其他降糖药物作为对照;报道了主要心血管事件(MACE)或肾脏复合终点;随机对照试验(RCT)。

排除标准:综述类文献;纳入人群并非糖尿病患者;无相应结局指标;动物实验;非RCT研究;糖尿病患者合并非心肾并发症。

1.3 文献筛选、数据提取、质量评价

由2名研究人员分别对文献内容进行阅读,筛选,并提取相应数据,采用Cochrane的RCT偏倚风险评估工具对文献质量进行评价。

1.4 结局指标

MACE,包括心源性死亡、脑梗死、心肌梗死;肾脏复合终点,包括肾源性死亡,血清肌酐水平增加1倍,终末期肾脏病(ESRD),预估肾小球滤过率(eGFR)下降 $\geq 40\%$ 等;其他结局指标,如因心力衰竭再住院率、心血管源性死亡风险、全因死亡率。

1.5 统计学处理

采用Stata 16.0软件Network包进行网状Meta分析,结果以相对危险度(RR)及95%置信区间(CI)表示,采用倒漏斗图及Egger's检验评价纳入研究的发表偏倚;针对不同研究间的患者年龄、性别比例、随访周期、动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)、eGFR,进行网状Meta分析的传递性评价^[8],以Meta回归探讨上述协变量对结局的影响,以CINeMA^[8]对Meta分析的结果进行证据等级评价。

2 结果

2.1 检索结果

共检索到文献919篇,最终筛选出9项研究(筛选流程见图1),纳入糖尿病患者61 844例,其中男39 644例,女22 240例;平均年龄58.92岁,使用恩格列净(EMPA)^[9]、卡格列净(CANA)^[10-11]、达格列净(DAPA)^[12-14]、索格列净(SOTA)^[15-16]、埃格列净(ERTU)^[17]治疗的患者分别有4 687例、7 997例、10 140例、5 900例、5 499例,随访时间平均170周[见表1。表中,DM为糖尿病,ASCVD为动脉粥样硬化性心血管疾病,CKD为慢性肾脏病,RWHF为近期心力衰竭恶化,HFrHF为射血分数保留的心力衰竭,EMPA为恩格列净,CANA为卡格列净,DAPA为达格列净,SOTA为索格列净,ERTU为埃格列净,Plb为安慰剂;T为治疗组(观察组),C为对照组;qd为每日用药1次]。

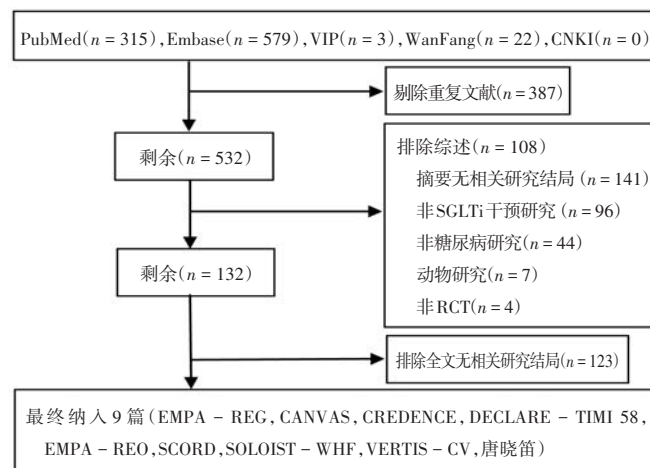


图1 文献筛选流程

Fig.1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入文献的偏倚风险

结果见图2。其中唐晓笛等^[18]的研究并未报告随机序列产生的方式,且该项研究为非双盲研究,故评为高偏倚风险,其余8项研究均为中心随机双盲试验,因此随机序列的产生、分配隐藏、盲法项均评为低偏倚风险;纳入研究缺失的病例数均较少,故数据不完整项为低风险;并未发现所纳入研究存在选择性报告偏倚;除

表1 纳入文献的基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of the included studies

研究	年份	纳入人群	例数(T/C)	年龄(T/C,岁)	干预措施(T/C)	随访时间(周)
EMPA-REG ^[10]	2015	DM+ASCVD	4 687/2 333	63.1±8.6/63.2±8.8	EMPA 10或25 mg,qd/Plb	208
CANVAS ^[11]	2017	DM+高心血管疾病风险	5 795/4 347	63.2±8.3/63.4±8.2	CANA 100~300 mg,qd/Plb	338
CREDENCE ^[12]	2019	DM+CKD	2 202/2 199	62.9±9.2/63.2±9.2	CANA 100 mg,qd/Plb	182
DECLARE-TIMI 58 ^[13]	2019	DM+ASCVD/高心血管疾病风险	8 585/8 578	63.9±6.8/64.0±6.8	DAPA 10 mg,qd/Plb	206
DAPA-CKD ^[14]	2020	DM+CKD	1 455/1 451	64.1±9.8/64.7±9.5	DAPA 10 mg,qd/Plb	128
SCORED ^[15]	2020	DM+CKD+心血管疾病风险	5 292/5 292	69(63~74)	SOTA 200或400 mg,qd/Plb	104
SOLOIST-WHF ^[16]	2021	DM+RWHF	608/614	69(63~76)/70(64~76)	SOTA 200或400 mg,qd/Plb	78
VERTIS-CV ^[17]	2021	DM+ASCVD	5 499/2 747	64.4±8.1/64.4±8.8	ERTU 5或15 mg,qd/Plb	260
唐晓笛 ^[18]	2021	DM+HFpHF	100/100	63.35±11.00/63.64±14.83	DAPA 10 mg,qd/Plb	24

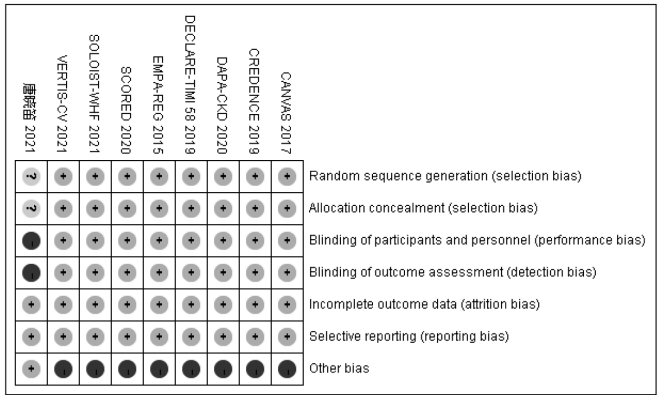


图2 纳入文献的偏倚风险评价

Fig. 2 Evaluation of bias risk of included studies

唐晓笛的研究外,其余研究因临床试验经费源自药品公司赞助,故其他偏倚风险项评为高风险。

2.3 结局指标

2.3.1 主要结局指标

相比于安慰剂,卡格列净治疗糖尿病时有利于减少MACE的发生风险[RR=1.40,95%CI(1.14,1.73),P<0.05],其余组间对比未发现MACE发生风险的差异;对于糖尿病合并ASCVD[RR=1.36,95%CI(1.00,1.85),P<0.05]或不合并ASCVD患者[RR=1.45,95%CI(1.19,1.78),P<0.05],卡格列净相比于安慰剂可减少患者MACE的发生风险;不同SGLTi比较发现,仅糖尿病不合并ASCVD的患者使用卡格列净和达格列净组之间MACE的发生风险存在差异[RR=1.48,95%CI(1.15,1.92),P<0.05]。详见表2。

2.3.2 次要结局指标

相比于安慰剂,卡格列净[RR=1.78,95%CI(1.32,2.41),P<0.05]、达格列净[RR=1.78,95%CI(1.32,2.40),P<0.05]、恩格列净[RR=1.75,95%CI(1.09,2.83),P<0.05]均能减少糖尿病患者肾脏复合结局事件的发生,详见表2。亚组分析发现,对于eGFR<60 mL/(min·1.73 m²)的糖尿病患者,相比于安慰剂,卡格列净及达格列净均可有效减少肾脏复合

结局事件的发生[RR=1.54,95%CI(1.27,1.87),P<0.05;RR=1.68,95%CI(1.36,2.08),P<0.05]。

2.3.3 其他结局指标

相比于安慰剂,卡格列净及恩格列净均可减少糖尿病患者心血管源性死亡的发生;不同SGLTi比较显示,卡格列净相比于达格列净[RR=1.27,95%CI(1.11,1.69),P<0.05]、埃格列净[RR=1.33,95%CI(1.06,1.66),P<0.05]及索格列净[RR=1.34,95%CI(1.04,1.72),P<0.05],可更有效地降低患者心血管源性死亡的风险,达格列净相比于恩格列净[RR=0.65,95%CI(0.50,0.86),P<0.05],恩格列净相比于埃格列净[RR=1.48,95%CI(1.12,1.96),P<0.05]及索格列净[RR=1.50,95%CI(1.11,2.02),P<0.05],心血管源性死亡风险存在差异。

相比于安慰剂,索格列净、埃格列净、恩格列净、达格列净及卡格列净均可有效降低糖尿病患者因心力衰竭入院的风险。但亚组分析发现,埃格列净相比于安慰剂仅减少eGFR<60 mL/(min·1.73 m²)的糖尿病患者因心衰入院的风险[RR=1.97,95%CI(1.32,2.95),P<0.05];不同SGLTi治疗组间患者心衰入院风险并无差异(P>0.05);对于不同风险的患者,不同SGLTi治疗组间全因死亡率的风险并无明显差异(P>0.05)。

2.4 发表偏倚风险评价

纳入研究的不同结局指标经倒漏斗图及Egger's检验未发现存在发表偏倚。详见图3。

3 讨论

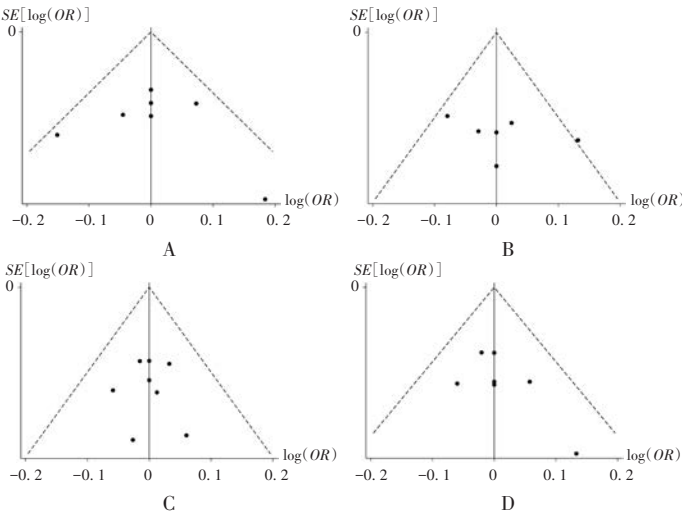
本研究结果表明,使用不同SGLTi治疗糖尿病患者的MACE、肾脏复合事件、心力衰竭致住院、全因死亡率等心肾结局指标的发生风险无明显差异;但不同SGLTi对糖尿病患者心血管源性死亡发生风险的影响不同。

MCQUIRE等^[6]的分析结果显示,SGLTi用于糖尿病患者时可降低MACE发生率,可见MACE风险降低获益主要来源于对卡格列净的研究,且对ASCVD患者更有益。但本研究发现,针对糖尿病不合并ASCVD患者,

表2 不同SGLTi治疗糖尿病患者主要结局指标及次要结局指标比较

Tab.2 Comparison of primary and secondary outcomes of diabetes patients treated with different SGLTi

肾脏复合结局						
Sota						
0. 85(0. 67,1. 07)	Plb	1. 24(0. 80,1. 90)	1. 75(1. 09,2. 83)	1. 78(1. 32,2. 40)	1. 78(1. 32,2. 41)	
		1. 05(0. 69,1. 59)		1. 68(1. 36,2. 08)	1. 54(1. 27,1. 87)	
		1. 29(0. 48,3. 43)		1. 90(0. 72,4. 99)	1. 80(0. 88,3. 69)	
0. 85(0. 59,1. 23)	1. 00(0. 75,1. 33) 1. 00(0. 66,1. 52)	Ertu	1. 42(0. 75,2. 70)	1. 44(0. 85,2. 43)	1. 44(0. 85,2. 44)	
				1. 61(1. 01,2. 56)	1. 47(0. 93,2. 33)	
				1. 47(0. 37,5. 84)	1. 40(0. 42,4. 70)	
0. 98(0. 67,1. 43)	1. 16(0. 86,1. 55) 1. 16(0. 76,1. 76)	1. 15(0. 77,1. 74) 1. 15(0. 64,2. 08)	Empa	1. 02(0. 58,1. 79)	1. 02(0. 58,1. 79)	
0. 90(0. 62,1. 29)	1. 06(0. 81,1. 40) 1. 10(0. 73,1. 67) 0. 98(0. 83,1. 16)	1. 06(0. 71,1. 58) 1. 10(0. 61,1. 98)		Dapa	1. 00(0. 65,1. 53) 0. 99(0. 69,1. 22) 0. 95(0. 28,3. 15)	
1. 19(0. 87,1. 62)	1. 40(1. 14,1. 73) 1. 36(1. 00,1. 85) 1. 45(1. 19,1. 78)	1. 40(0. 98,1. 99) 1. 36(0. 81,2. 27)			1. 21(0. 84,1. 74) 1. 18(0. 70,1. 98) 1. 32(0. 93,1. 87) 1. 23(0. 74,2. 06) 1. 48(1. 15,1. 92)	Cana
主要心血管事件						



A. 主要心血管事件, Egger's test = 0.89 B. 肾脏复合结局, Egger's test = 0.58 C. 心血管源性死亡, Egger's test = 0.99 D. 心力衰竭致住院, Egger's test = 0.18

图3 不同结局指标的发表偏倚评价

A. MACE, Egger's test=0.89 B. Kidney composite outcomes, Egger's test=0.58 C. CV death, Egger's test=0.99 D. HHF, Egger's test=0.18

Fig. 3 Evaluation of bias of publication studies with different outcomes

相对于达格列净,使用卡格列净具有更低MACE风险的趋势。对于心血管源性死亡风险,相比于MCGUIRE等^[6]的研究,本研究发现,不同SGLTi的治疗获益不同,恩格列净和卡格列净具有更多的获益趋势,其余结局指标则与已有研究结果无明显差异。TÄGER等^[7]于2021年针对不同SGLTi的远期结局指标获益进行了网状Meta分析,同样发现使用不同SGLTi糖尿病

患者的心血管源性死亡风险不同,但该研究并未对更值得关注的MACE、肾脏复合结局等进行研究。

综上所述,临床使用不同SGLTi治疗糖尿病时,患者的心血管源性死亡风险存在一定差异,但对患者MACE、肾脏复合结局、HHF及全因死亡率无明显差异。

参考文献

[1] RAWSHANI A, RAWSHANI A, FRANZÉN S, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2017, 376(15):1407 – 1418.

[2] KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49(Suppl 2):S12 – S154.

[3] RAWSHANI A, RAWSHANI A, FRANZÉN S, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes[J]. N Engl J Med, 2018, 379(7):633 – 644.

[4] DE BOER IH, RUE TC, HALL YN, et al. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States[J]. JAMA, 2011, 305(24):2532 – 2539.

[5] YEHYA A, SADHU AR. New Therapeutic Strategies for Type 2 Diabetes[J]. Methodist Debaque Cardiovasc J, 2018, 14(4): 281 – 288.

[6] MCGUIRE DK, SHIH WJ, COSENTINO F, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta – analysis[J]. JAMA Cardiol, 2021, 6(2):148 – 158.

[7] TÄGER T, ATAR D, AGEWALL S, et al. Comparative efficacy of sodium – glucose cotransporter – 2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta – analysis of randomised controlled trials[J].