

恩格列净治疗2型糖尿病不良反应的Meta-分析

陈显建¹, 商永光^{2*}

1. 西南医科大学附属中医医院 静脉用药调配中心, 四川 泸州 646000

2. 中日友好医院 药学部, 北京 100029

摘要: 目的 评价恩格列净治疗2型糖尿病的安全性。方法 检索PubMed、Embase、CENTRAL, 中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和万方等数据库, 检索时限从建库至2018年3月, 纳入有关的随机对照试验(RCTs), 用Stata 14软件完成Meta-分析。结果 共纳入10篇文献, 6 618例患者。Meta-分析结果发现: 治疗末期, 恩格列净生殖器感染发生人数明显多于对照组, 差异有统计学意义 [$OR=3.65$, $95\%CI(2.55, 5.23)$]; 恩格列净组尿路感染发生人数与对照组相当, 差异无统计学意义 [$OR=0.95$, $95\%CI(0.82, 1.11)$]; 恩格列净组与对照组低血糖发生人数相当, 差异无统计学意义 [$OR=1.05$, $95\%CI(0.82, 1.36)$]; 恩格列净组与对照组骨折发生人数相当, 差异无统计学意义 [$OR=1.143$, $95\%CI(0.59, 2.216)$]。结论 恩格列净治疗2型糖尿病仅增加生殖器感染风险, 不会增加尿路感染、低血糖、骨折发生率, 安全性较好。

关键词: 恩格列净; 2型糖尿病; 安全用药; Meta-分析

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)01-0162-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.01.027

Advers effect of empagliflozin for type 2 diabetes mellitus: A Meta-analysis

CHEN Xianjian¹, SHANG Yongguang²

1. Intravenous Drug Dispatching Center, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

2. Pharmaceutical Department of China-Japanese Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Abstract: Objective To assess the safety of empagliflozin for T2DM patients. **Methods** Databases including PubMed, Embase, CENTRAL, CBM, CNKI and Wanfang Data were searched to collect randomized controlled trials(RCTs) about safety of empagliflozin for T2DM patients from inception to March 2018, conventional Meta-analysis were performed by Stata 14. **Results** Ten literature involving 6 618 patients were eligible for Meta-analysis. Meta-analysis showed that at the end of trials, empagliflozin obviously increased the patients of genital infections, the difference was significant [$OR=3.65$, $95\%CI(2.55, 5.23)$]; empagliflozin were comparable to control group in the number of patients who had urinary tract infections, hypoglycemia and bone fracture, there were no significant differences [$OR=0.95$, $95\%CI(0.82, 1.11)$; $OR=1.05$, $95\%CI(0.82, 1.36)$; $OR=1.143$, $95\%CI(0.59, 2.216)$]. **Conclusion** Empagliflozin only increased the risk of genital infections, except for urinary tract infections, hypoglycemia and bone fracture, had good safety.

Key words: empagliflozin; type 2 diabetes; safety of drug; Meta-analysis

糖尿病是一种慢性进展性疾病,其发病率逐年升高,预计到2030年成人糖尿病患者将达到4.39亿,占成人人口的7.7%^[1-2]。中国是世界上糖尿病人口最多的国家,到2035年将达到1.43亿,其中大部分为2型糖尿病^[3]。通过良好的控制血糖来阻止或延缓糖尿病并发症是治疗糖尿病主要目标^[4]。现用

的降糖药通过单独或联合应用都较好的控制血糖,但是患者会出现胃肠道不适、体质量增加、胰岛素抵抗等不良反应。恩格列净是一种新型的降血糖药,不依赖胰岛素来降低血糖,而是通过增加尿糖的排泄,除有效控制血糖外,还能降低血压、减轻体质量等^[5]。2型糖尿病需要长期的服药,因此恩格列

收稿日期: 2018-04-10

第一作者: 陈显建,男,药师,本科,研究方向为医院药学。Tel: 18208321101 E-mail: 601467627@qq.com

*通信作者: 商永光,男,主管药师,研究方向为临床药学。E-mail: wajsyg@163.com

净虽然疗效肯定,但长期服药出现的不良反应包括生殖器感染、尿路感染等会使患者依从性下降,达不到长期控制血糖的目标。本文运用Meta-分析的方法,全面、准确的评价恩格列净的不良反应,以期在临床上更好地应用该药提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 公开发表的随机双盲对照试验(RCT);试验周期 ≥ 18 周;至少提供骨折、生殖器感染、尿路感染、低血糖事件其中之一数据,低血糖定义为血糖测定 ≤ 3.9 mmol/L,无论是否出现相关症状;交叉试验、开放试验将会被排除;同一人群两次试验,将取试验周期较长的。

1.1.2 纳入对象 患者年龄 ≥ 18 岁;2型糖尿病不合并肾功能障碍、心血管疾病。

1.1.3 干预措施 试验组为恩格列净,不限制剂量;对照组为安慰剂或阳性药物。

1.1.4 结局指标 首要结局指标:①生殖器感染、②尿路感染;次要结局指标:③低血糖、④骨折。

1.2 检索文献

2名研究员根据检索策略独立检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、PubMed、Embase和CENTRAL数据库,检索时限从建库—2018年3月,中文检索词“恩格列净、糖尿病、2型糖尿病、钠-葡萄糖共转运蛋白”,英文检索词“empagliflozin, SGLT2, random”等,采用主题词与关键词结合制定检索策略,并且追溯已纳入文献及以发表Meta-分析的参考文献。

1.3 文献筛选与资料提取

从数据库里初步检索出来的文献通过软件去除重复研究的后,由2名研究员通过阅读题目、摘要及全文,根据纳入与排除标准,最终确定纳入Meta-分析的文献,同时对纳入文献进行质量评价。根据事先制定的数据提取表,独立提取数据,包括以下信息:第一作者、发表年份、试验地区、样本量、主要人群、年龄、病程、结局指标等。如遇分歧,由2名研究员协商裁定。

1.4 文献质量评价

由2名研究人员通过Cochrane偏倚风险评估工具^[6],从以下方面评价文献质量:随机序列、盲法、分配隐藏、选择性报告、数据完整、其他偏倚,以“低风险、不确定风险、高风险”评价每个方面。如果无足够信息判断,将以“不确定”评价。

1.5 数据分析

利用Stata 14软件进行数据分析,所有指标数据都采用随机效应模型合并分析,根据 I^2 大小判断异质性: $I^2 < 25\%$ 属于低异质性; $25\% < I^2 < 75\%$ 属于中等异质性; $I^2 > 75\%$ 属于高异质性,如果出现中、高等异质性,将通过敏感性或亚组分析探索异质性来源,降低异质性。二分类变量,由比值比(OR)及95%CI合并表示。提前设定以下亚组分析:背景治疗、主要人群、安慰剂或阳性药物对照、性别。

1.6 发表偏倚检测

先通过Egger法检测主要指标, $P > 0.5$ 为未发现发表偏倚;再利用漏斗图检测发表偏倚,纳入研究基本对称分布于无效线两侧则无明显发表偏倚。若纳入文献少于10篇,则放弃发表偏倚检测。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索6个数据库,获得1 931篇文献,全部为英文。去重1 890篇,阅读标题和摘要排除21篇,阅读全文后排除10篇,最终纳入10篇文献进行Meta-分析。

2.2 文献基本特征及质量评价

10项随机双盲试验纳入定量分析,包含6 618例患者。发表时间2013—2017年,样本量327~1 545,疗程24~104周,病程1~10年,平均年龄52.9~57.1岁,平均糖化血红蛋白7.88%~8.69%。背景治疗包括:饮食、锻炼;联合二甲双胍或胰岛素;联合二甲双胍+利格列汀或二甲双胍+磺酰脲类或二甲双胍+批格列酮;主要人群为亚洲黄种人^[9,12-13]和白种人^[8,10-11,14-17];剂量为10、25 mg,均1次/d。10篇RCT均为多中心,由电脑产生随机序列,用互联网语音交互系统确保了盲法和分配隐藏,未发现选择性报告和结局指标不完整,均属于高质量研究。所有试验均由勃林格殷格翰(Boehringer Ingelheim)公司资助。见表1、2。

2.3 Meta-分析结果

2.3.1 生殖器感染 共纳入10个研究^[8-17],其中恩格列净组总人数4 347,生殖器感染人数305,对照组总人数2 727,生殖器感染人数52。异质性检测,发现属于低异质性($I^2=18.3\%$, $P=0.269$)。Meta-分析发现:治疗末期,恩格列净生殖器感染发生人数明显多于对照组,差异有统计学意义[OR=3.65, 95%CI(2.55, 5.23)]。见图1。

2.3.2 尿路感染 共纳入10个研究^[8-17],恩格列净组总人数4 347,尿路感染发生人数523,对照组总

表1 纳入文献基本特征

Table 1 Basic information of included studies

第一作者	n/例	年龄/岁	病程/年	试验组用药	对照组用药	疗程/周	结局指标
Ridderstråle ^[8]	1545	56.0	1~5	恩格列净 25 mg, 1次/d	格列美脲	104	①②③④
Roden ^[9]	899	55.0	1~5	恩格列净 10、25 mg, 1次/d	安慰剂/西格列汀	76	①②③④
Søfteland ^[10]	327	55.2	5~10	恩格列净 10、25mg, 1次/d	安慰剂	24	①②③④
Merke ^[11]	637	55.7	1~5	恩格列净 10、25mg, 1次/d	安慰剂	76	①②③④
Haering ^[12]	666	57.1	>10	恩格列净 10、25mg, 1次/d	安慰剂	24	①②③④
Kovacs ^[13]	498	54.5	1~5	恩格列净 10、25mg, 1次/d	安慰剂	76	①②③④
De Fronzo ^[14]	405	56.2	1~5	恩格列净 10、25mg, 1次/d	利格列汀	52	①②③④
Lewin ^[15]	398	54.2	1~5	恩格列净 10、25mg, 1次/d	利格列汀	52	①②③④
Rosenstock ^[16]	563	56.7	>10	恩格列净 10、25mg, 1次/d	安慰剂	52	①②③④
Hadjadj ^[17]	680	52.9	≤1	恩格列净 10、25mg, 1次/d	二甲双胍	24	①②③④

①生殖器感染, ②尿路感染, ③低血糖, ④骨折

表2 纳入研究的质量评价

Table 2 Quality evaluation of included studies

纳入研究	随机方法	双盲	分配隐藏	选择性偏倚	报告偏倚	其他偏倚
Ridderstråle ^[8]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不确定
Roden ^[9]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不确定
Søfteland ^[10]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不确定
Merker ^[11]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不确定
Haering ^[12]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不确定
Kovacs ^[13]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不确定
DeFronzo ^[14]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不确定
Lewin ^[15]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不确定
Rosenstock ^[16]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不确定
Hadjadj ^[17]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不确定

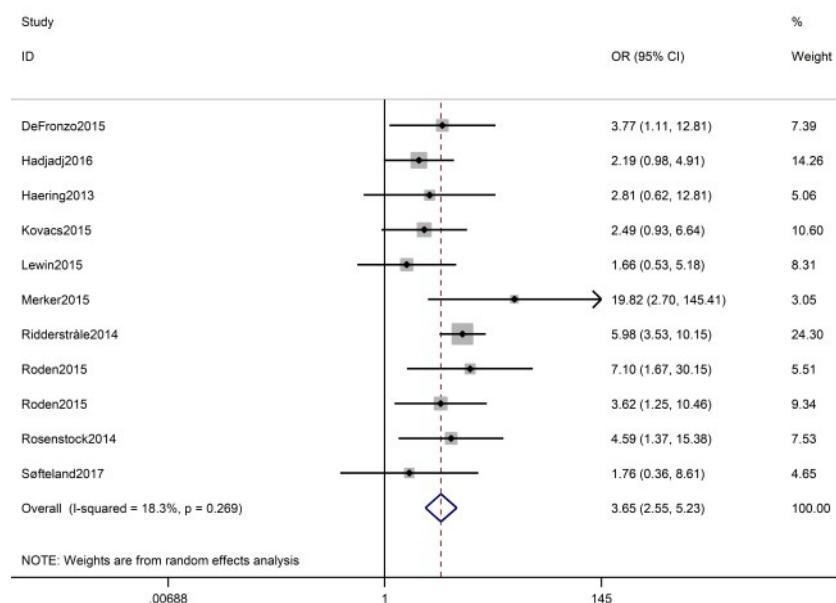


图1 生殖器感染的Meta-分析森林图

Fig. 1 Forest plot of Meta-analysis of genital infections

人数2 730,尿路感染发生人数339。异质性检测,发生属于低异质性($I^2=0, P=0.942$)。Meta-分析发现:治疗末期,恩格列净组尿路感染发生人数与对照组相当,差异无统计学意义[$OR=0.95, 95\%CI(0.82, 1.11)$]。见图2。

2.3.3 低血糖 共纳入9个研究^[9-17],恩格列净组总人数3 582,低血糖发生人数316,对照组总人数1 951,低血糖发生人数153。当纳入10篇文献时,异质性检验发现 $I^2=88.4\%$,属于高异质性,敏感性分析剔除了Ridderstråle等^[8]研究后, $I^2=0\%$,属于低异质性。Meta-分析结果发现:治疗末期,恩格列净组与对照组低血糖发生人数相当,差异无统计学意义[$OR=1.05, 95\%CI(0.82, 1.36)$]。见图3。

2.3.4 骨折 仅1篇文献^[8]报告了骨折发生人数,恩格列净组总人数765,骨折发生人数19,对照组总人数780,骨折发生人数17。Meta-分析发现:治疗末期,恩格列净组与对照组骨折发生人数相当,差异无统计学意义[$OR=1.143, 95\%CI(0.59, 2.216)$]。

2.4 亚组分析

生殖器感染亚组分析显示:从背景治疗、主要人群、对照组(安慰剂、阳性药)、性别4个方面来看,恩格列净治疗末期生殖器感染人数均明显多于对照组,差异有统计学意义;恩格列净组中女性生殖器感染人数明显多于男性,差异有统计学意义[$OR=0.41, 95\%CI(0.32, 0.53)$]。而尿路感染和低血糖指标从4个方面分析来看,恩格列净组治疗末期与对

照组发生人数均相当,差异无统计学意义。生殖器感染和尿路感染的亚组分析结果见表3、4。

2.5 发表偏倚检测

通过Egger法检测生殖器感染指标,未发现发表偏倚存在($P=0.785$)。通过漏斗图检测生殖器感染指标,纳入研究基本对称分布于无效线两侧,表明无明显发表偏倚存在。见图4。

3 讨论

3.1 SGLT2抑制剂药理作用

正常情况下,肾脏通过重吸收尿中葡萄糖,能产生约20%的内源性葡萄糖,对维持血糖稳定有重要作用。钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT2)是一种高容量、低亲和力的转运蛋白,位于肾脏近曲小管的S1段,负责约90%的尿糖重吸收,而2型糖尿病患者SGLT2的过度表达,增加了大约20%的尿糖转运容量。恩格列净是一种SGLT2抑制剂,选择性抑制SGLT2,降低了重吸收能力,增加了尿糖排泄,降低血糖的同时也带走了一部分热量,使患者的体质量减轻,而且其不依赖胰岛素的作用,不会影响胰岛 β 细胞的功能,因此无论在哪个阶段都可以单独或与其他降糖药联合应用^[5,18]。

3.2 研究结果分析

Meta-分析结果发现:无论从整体上还是亚组分析,恩格列净都会增加生殖器感染的发生率,且明显多于对照组。恩格列净组中女性感染人数明显多于男性,女性感染者多数是绝经期前、有过生

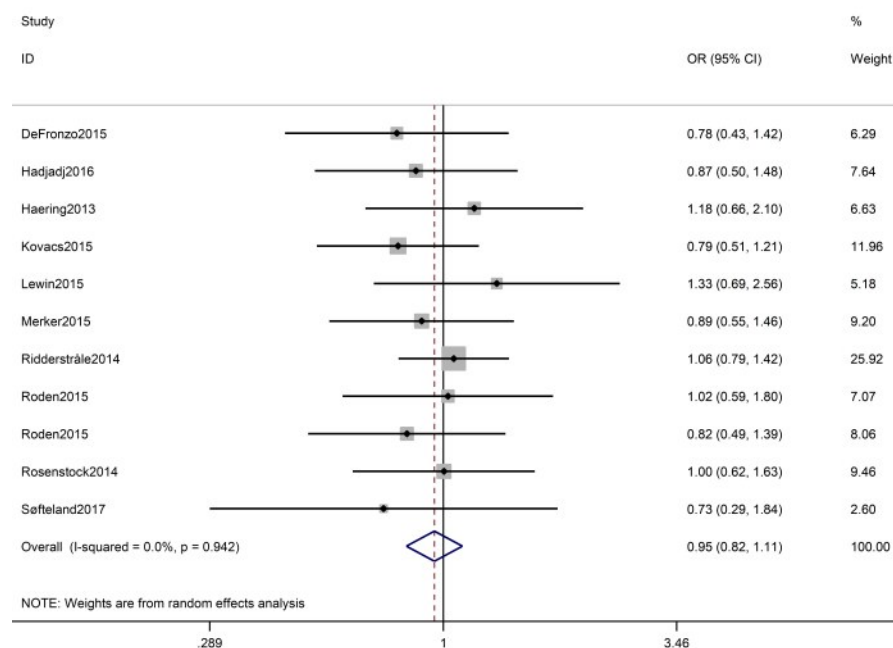


图2 尿路感染的Meta-分析森林图

Fig.2 Forest plot of Meta-analysis of urinary tract infections

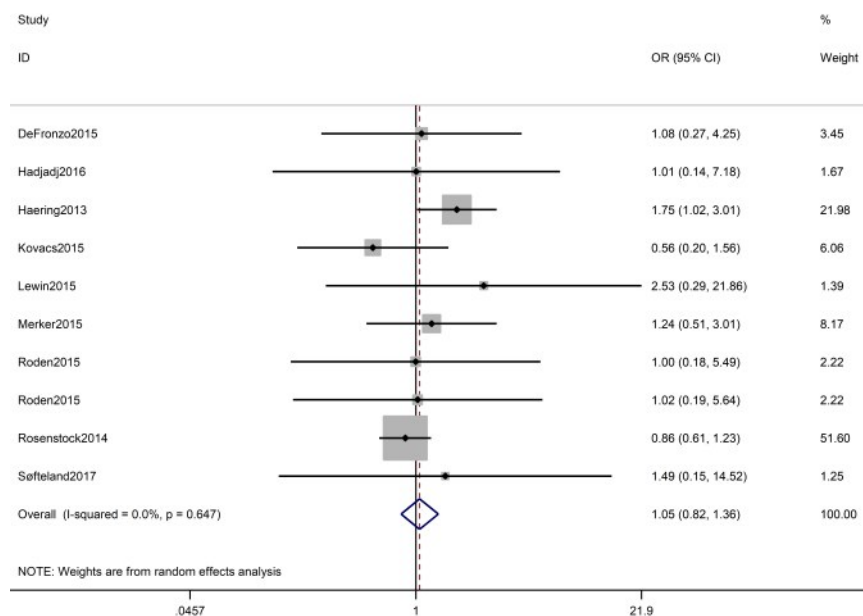


图3 低血糖的Meta-分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis of hypoglycemia

表3 生殖器感染的亚组分析结果

Table 3 Subgroup analysis of genital infection

组别	分类	研究数	生殖器感染人数/例		OR(95%CI)	异质性(I ²)
			恩格列净组	对照组		
背景治疗	饮食和锻炼	4	86/1503	19/928	2.46(1.64, 3.70)*	0
	单药	4	177/1 848	24/1 302	3.92(2.92, 5.26)*	0
	双药	3	42/996	9/497	2.08(1.15, 3.77)*	0
主要人群	白种人	7	216/2 679	39/1 888	3.34(2.57, 4.33)*	15.8
	黄种人	4	89/16 68	13/839	2.64(1.74, 4.03)*	0
对照组	安慰剂	6	279/2 249	152/1 123	0.9(0.72, 1.12)	0
	阳性药	5	244/2 098	187/1 613	1.01(0.82, 1.24)	0
性别	男	11	98/2 144	—	0.41(0.32, 0.53)*	30.3
	女		180/1 756	—		

*差异有统计学意义

表4 尿路感染的亚组分析结果

Table 4 Subgroup analysis of urinary tract infection

组别	分类	研究数	尿路感染人数/例		OR(95%CI)	异质性(I ²)
			恩格列净组	对照组		
背景治疗	饮食和锻炼	4	145/1503	90/928	0.97(0.73, 1.28)	0
	单药	4	251/1848	179/1302	0.98(0.79, 1.21)	0
	双药	3	127/996	70/500	0.89(0.64, 1.23)	0
主要人群	白种人	7	326/2679	232/1888	0.98(0.81, 1.18)	0
	黄种人	4	197/1668	107/842	0.91(0.70, 1.18)	0
对照组	安慰剂	6	279/2249	152/1123	0.9(0.72, 1.12)	0
	阳性药	5	244/2098	187/1613	1.01(0.82, 1.24)	0
性别	男	10	89/2150	—	0.19(0.15, 0.23)	18.2
	女		393/1750	—		

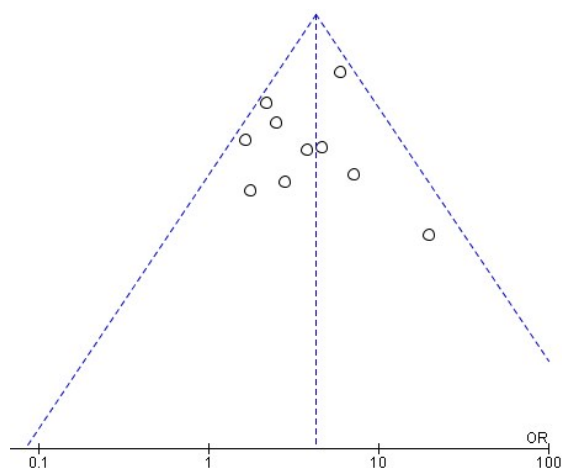


图4 生殖器感染的倒漏斗图

Fig. 4 Funnel plot of genital infections

生殖器感染史、肥胖者。生殖器感染中最常见的是女性外阴道炎和男性龟头炎,导致生殖器感染明显增加的原因可能是尿糖排泄的增加为霉菌或细菌提供了营养基础或者由于高血糖水平减弱了患者免疫力^[19-20]。恩格列净不会增加尿路感染的风险。无论从整体还是亚组分析来看,恩格列净治疗后发生尿路感染的人数与对照组人数相当。生殖器感染和尿路感染症状都属于轻度或中度,在药物治疗下均可痊愈,患者都可以耐受,不会影响治疗的进行。由于磺酰脲类能明显的增加低血糖发生率,因此在纳入Ridderstråle等^[8]研究后出现了高异质性,排除此研究后,恩格列净与对照组治疗末期低血糖发生人数相当。恩格列净不会增加低血糖发生率。以上结论与多项临床试验保持一致^[8-16]。骨折指标仅纳入1篇文献,虽然分析发现恩格列净不会导致骨折风险的增加,但还需更多的研究证实。

3.3 本研究存在的不足

本文与其他Meta分析一样存在以下不足:(1)纳入研究随访时间较短,最长104周,恩格列净更长期的不良反应不能做出评价;(2)不能排除背景治疗对试验的影响;(3)尽管漏斗图表明不存在发表偏倚,但条件所限仅纳入英文文献,缺少其他的语言文献的纳入,可能会存在发表偏倚;(4)没有分析是否上述不良反应与剂量有关。

综上所述,恩格列净治疗2型糖尿病仅增加生殖器感染风险,不会增加尿路感染、低血糖、骨折发生率,安全性较好。

参考文献

[1] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014 [J]. Diabetes Care, 2014, 37

(suppl): S14-S80.

- [2] Chen L, Magliano D J, Zimmet P Z. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus-present and future perspectives [J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 8(4): 222-236.
- [3] 祁少海. 第六版"IDF糖尿病地图"对中国糖尿病足诊治的预警和提示 [J]. 中华损伤与修复杂志: 电子版, 2014, 9(2): 123-125.
- [4] 纪立农, 郭立新, 郭晓蕙, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白2 (SGLT2)抑制剂临床合理应用中国专家建议 [J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(10): 865-870.
- [5] Fujita Y, Inagaki N. Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic approach to treatment of type 2 diabetes: Clinical data and mechanism of action [J]. J Diabetes Investig, 2014, 5(3): 265-275.
- [6] Higgins J P T, Green S. Assessing risk of bias in included studies: cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.1.0. [EB/OL]. (2011-03-20)[2018-04-01]. <http://www.handbook-5-1.cochrane.org>.
- [8] Ridderstråle M, Andersen K R, Zeller C, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(9): 691-700.
- [9] Roden M, Merker L, Christiansen A V, et al. Safety, tolerability and effects on cardiometabolic risk factors of empagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a double-blind extension of a phase III randomized controlled trial [J]. Cardiovasc Diabetol, 2015, 14: 154.
- [10] Søfteland E, Meier J J, Vangen B, et al. Empagliflozin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with linagliptin and metformin: a 24-week randomized, double-blind, parallel-group trial [J]. Diabetes Care, 2017, 40(2): 201-209.
- [11] Merker L, Häring H U, Christiansen A V, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in people with type 2 diabetes [J]. Diabet Med, 2015, 32(12): 1555-1567.
- [12] Häring H U, 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.
- [13] Kovacs C S, Seshiah V, Merker L, et al. Empagliflozin as add-on therapy to pioglitazone with or without metformin in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Clin Ther, 2015, 37(8): 1773-1788.
- [14] De Fronzo R A, Lewin A, Patel S, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on

- metformin [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3): 384-393.
- [31] Lewin A, DeFronzo R A, Patel S, et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3): 394-402.
- [15] Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(7): 1815-1823.
- [16] Hadjadj S, Rosenstock J, Meinicke T, et al. Initial combination of empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(10): 1718-1728.
- [17] Ji L, Li H, Mansfield T A, et al. Dapagliflozin as monotherapy in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, blinded, prospective phase III study [J]. *Clin Ther*, 2014, 36(1): 84-100.
- [18] Kushner P. Benefits / risks of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin in women for the treatment of Type 2 diabetes [J]. *Womens Health (Lond)*, 2016, 12(3): 379-388.
- [19] Halimi S, Vergès B. Adverse effects and safety of SGLT-2 inhibitors [J]. *Diabetes Metab*, 2014, 40(6 Suppl 1): S28-34.
- [20] Li D, Wang T, Shen S, et al. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(3): 348-355.