

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.13.031

Canagliflozin 治疗 2 型糖尿病的 Meta 分析

杨旭平¹, 江启蓉¹, 黄毅岚^{1△}, 钟小燕², 余彬²

(1. 泸州医学院附属医院药剂科, 四川泸州 646000; 2. 泸州医学院药学院, 四川泸州 646000)

[摘要] **目的** 评价 Canagliflozin 治疗 2 型糖尿病的疗效和安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、medline、Cochrane 图书馆、CNKI、万方、维普、CBM 8 个数据库,按 Cochrane 系统评价的方法评价纳入研究质量,并使用 Rev Man 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 8 项随机对照试验,共计 4 503 例患者。Meta 分析结果显示,Canagliflozin 与安慰剂相比,降低糖化血红蛋白(HbA1c)[WMD=-0.74,95%CI(-0.84,-0.64),P<0.01]、空腹血糖(FPG)[WMD=-31.03,95%CI(-32.06,-25.50),P<0.01]和体质量[WMD=-2.43,95%CI(-2.77,-2.08),P<0.01]的疗效差异均有统计学意义,安全性方面,Canagliflozin 与安慰剂相比总不良反应发生率[RR=1.16,95%CI(1.02,1.32),P=0.02]高于安慰剂组,发生低血糖事件的风险未高于安慰剂组[RR=1.35,95%CI(0.68,2.71),P=0.39]。**结论** 与安慰剂比较,Canagliflozin 可有效降低 2 型糖尿病患者 HbA1c 及空腹血糖,可明显降低体质量;Canagliflozin 不良反应发生率略高,发生低血糖风险较低。

[关键词] 糖尿病,2 型;Canagliflozin;Meta 分析

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)13-1815-04

The effects of canagliflozin for treatment of type 2 diabetes mellitus: a Meta analysis

Yang Xuping¹, Jiang Qirong¹, Huang Yilan^{1△}, Zhong Xiaoyan², Yu Bin²

(1. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China;

2. School of Pharmacy, Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the effect and safety of Canagliflozin for treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Eight databases were computer retrieved, including Pubmed, Embase, medline, Cochrane Library, CNKI, WanFang, VIP and CBM. The quality of randomized controlled trials (RCTs) was assessed according to the methods of Cochrane systematic review. Meta analysis was performed by Rev man 5.2 software. **Results** Eight RCTs involving 4 503 patients were collected. The result of Meta analysis showed that ,compared with placebo, Canagliflozin had higher reduction in HbA1c[WMD=-0.74, 95%CI(-0.84, -0.64), P<0.01], FPG[WMD=-31.03,95%CI(-32.06,-25.50), P<0.01] and body weight [WMD=-2.43, 95%CI(-2.77, -2.08), P<0.01]. In aspect of safety, compared with placebo, Canagliflozin had the higher risk of overall adverse events[RR=1.16,95%CI(1.02,1.32), P=0.02] and similar risk of Hypoglycaemia [RR=1.35, 95%CI(0.68,2.71), P=0.39]. **Conclusion** Treatment with canagliflozin can effectively reduce the HbA1c levels as well as FPG levels and body weight in patients with T2DM. The risk of all adverse events is higher with canagliflozin, and the risk of hypoglycemia is lower.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; Canagliflozin; Meta analysis

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂是一类通过抑制葡萄糖在肾脏近曲小管的重吸收从而降低血糖的新型口服降糖药物^[1]。Canagliflozin 作为 SGLT2 抑制剂的代表药物,由强生公司研发,能够选择性抑制 SGLT-2。近年来多个临床试验表明 Canagliflozin 不仅能够明显降低血糖,还可以降低体质量,同时因其不依赖胰岛素分泌的作用机制,发生低血糖等不良反应的风险较低,患者安全性和耐受性好,对于口服降糖药不能有效控制血糖的 2 型糖尿病患者可产生明显的疗效。Canagliflozin 片剂于 2013 年 3 月被 FDA 批准上市用于治疗成人 2 型糖尿病,是 FDA 批准的第一个 SGLT2 抑制剂,推荐使用剂量为每日 100 mg 或 300 mg。本研究拟对国内外使用 Canagliflozin 治疗 2 型糖尿病的随机对照试验采用系统评价的方法进行分析,期望为其治疗 2 型糖尿病提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入随机对照试验,语种不限。纳入标准:2 型糖尿病成年患者,年龄大于 18 岁,标准符合世界卫生组织(WHO)或美国糖尿病协会(ADA)的标准,之前口服二甲双胍、磺酰脲类等口服降糖药不能有效控制血糖。病程、种族、国

籍、并发症及性别不限。排除标准:严重肝肾功能损伤;严重心功能不全;妊娠及哺乳期妇女等;入选前 3 个月内曾参加过其他临床试验;研究者认为有不适宜参加本次临床试验的其他情况。

1.2 结局指标 主要指标:糖化血红蛋白(HbA1c)、体质量;次要指标:空腹血糖(FPG);不良反应事件:总不良反应事件发生率、低血糖事件发生率。

1.3 检索策略 计算机检索 PubMed、Embase、medline、Cochrane 图书馆、CNKI、万方、维普、CBM 8 个数据库,检索时间从建库至 2014 年 2 月。检索时采用“坎格列净”、“安慰剂”、“2 型糖尿病”、“临床试验”、“盲法”、“Canagliflozin”、“placebo”、“type 2 diabetes”、“T2DM”、“randomized controlled trial”等同名异型词相结合的方式。

1.4 数据提取 两名研究人员独立评价文献质量和提取数据,若有分歧则与第 3 位研究者协商后解决。数据提取文献基本信息、受试者基本信息、研究质量基本信息、干预措施基本信息、结局测量基本信息。对于使用不同单位的结局指标,应换算为同一单位后再进行统计分析。

1.5 文献质量评价 根据 Cochrane Review Manager (Rev-Man)5.2 的系统评价手册中的“偏倚风险评估工具”对纳入的研究进行方法学质量评价,评价内容包括以下方面:随机方法是否正确;是否进行分配隐藏;是否采用盲法;有无退出或失访发生;若有退出或失访病例是否采用意向治疗(intention-to-treat,ITT)分析;基线是否可比。所有质量标准均满足者为 A 级,偏倚发生风险较低;其中任意一项描述不清楚者为 B 级;其中任意一项未描述或不正确者为 C 级,具有较高偏倚风险。

1.6 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的系统评价软件 Rev Man 5.2 对纳入研究的结果进行 Meta 分析。采用 χ^2 检验对纳入研究进行同质性检验,若 $I^2 < 50$,采用固定效应模型,反之,则采用随机效应模型进行合并分析。连续性变量结果采用加权均数差(weighted mean difference,WMD)作为效应量,非连续性变量结果采用相对危险度(risk ratio,RR)作为效应量,区间估计均采用 95%可信区间(95%CI)表示。

2 结 果

2.1 检索结果及纳入研究特征 按照检索策略计算机检索得到文献 78 篇,筛选后纳入符合标准的随机对照试验 8 个^[2-9],均为多中心随机试验,共计患者 4 503 例,发表语种均为英文,

其中有 1 篇为阴性文献^[7]。试验组与对照组基线均可比。

2.2 纳入研究的质量评价 见表 1。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 HbA1c 与安慰剂比较,Canagliflozin 可明显降低 HbA1c,合并 WMD 值为 -0.74,95%CI(-0.84,-0.64),具有明显的异质性($I^2 = 78$),在去除 Stenlof 等^[2]与 Inagaki 等^[5]两个研究后,异质性明显降低($I^2 = 18$),合并 WMD 值为 -0.70(95%CI:-0.76~-0.63, $P < 0.01$),产生异质性的原因可能在于 Stenlof 等^[2]与 Inagaki 等^[5]两个研究中 Canagliflozin 均仅作为单药用于治疗。亚组分析显示,Canagliflozin 100、300 mg 两个剂量组与安慰剂比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),见图 1。

2.3.2 FPG 与安慰剂比较,Canagliflozin 可明显降低空腹血糖,合并 WMD 值为 -31.03,95%CI(-34.40,-27.66),具有明显的异质性($I^2 = 66$),产生异质性的原因同 2.3.1。亚组分析显示,Canagliflozin 100 mg[WMD = -28.78,95%CI(-32.06,-25.50), $P < 0.01$],300 mg[WMD = -33.77,95%CI(-38.90,-28.63), $P < 0.01$]两个剂量组与安慰剂比较差异均有统计学意义。

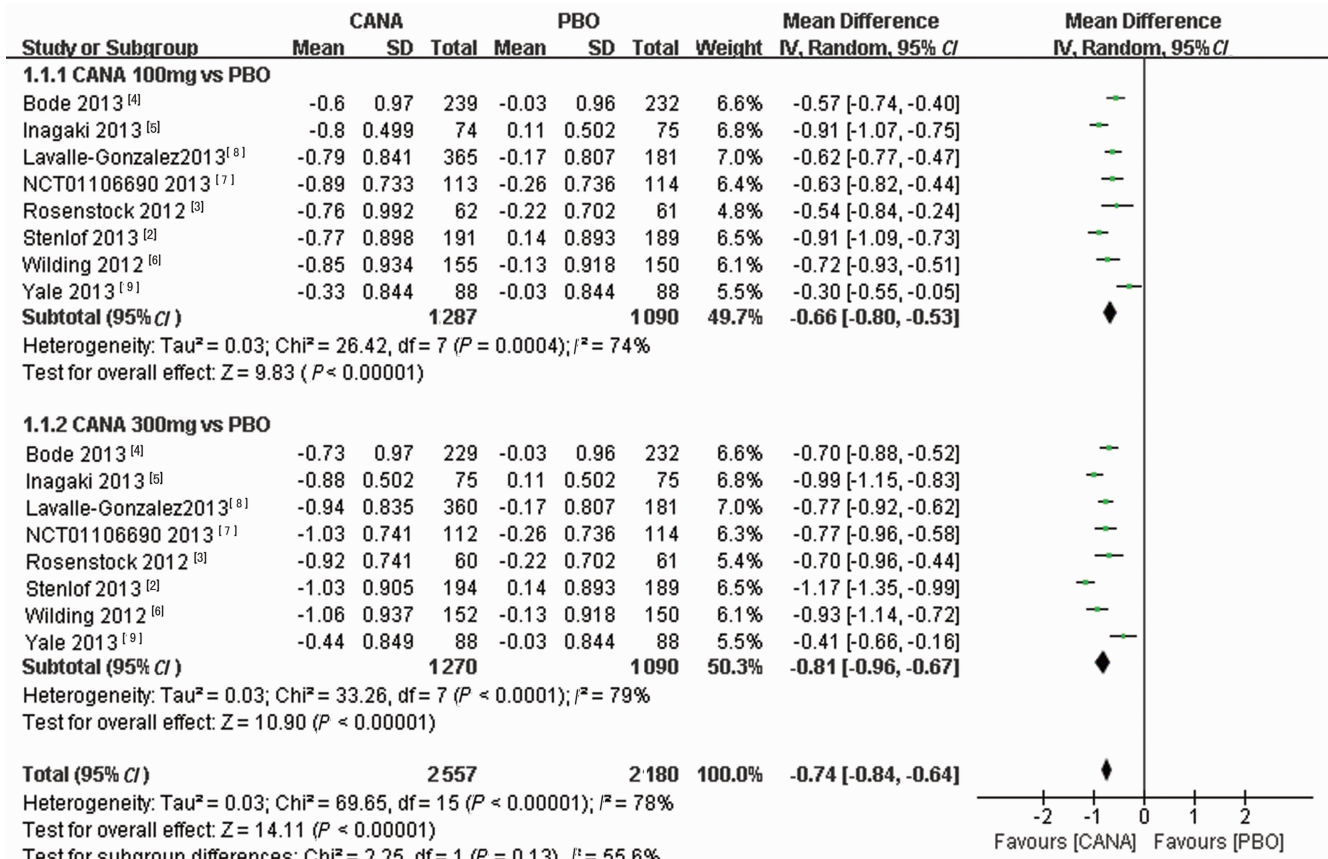


图 1 Canagliflozin 与安慰剂比较对 HbA1c 影响的 Meta 分析

表 1 纳入研究的质量评价

研究	年份	n	ITT	序列产生	分配隐藏	盲法实施	资料完整	选择性报道	评级
Stenlof ^[2]	2013	587	是	正确	正确	双盲	充分	否	A
Rosenstock ^[3]	2012	469	是	提及未描述	正确	双盲	充分	否	B
Bode ^[4]	2013	383	是	正确	正确	双盲	充分	否	A
Inagaki ^[5]	2013	451	是	提及未描述	正确	双盲	充分	否	B

续表 1 纳入研究的质量评价

研究	年份	n	ITT	序列产生	分配隐藏	盲法实施	资料完整	选择性报道	评级
Wilding ^[6]	2013	716	是	正确	正确	双盲	充分	否	A
NCT01106690 ^[7]	2013	344	是	提及未描述	正确	双盲	充分	否	B
Lavalle-Gonzalez ^[8]	2013	1 284	是	正确	正确	双盲	充分	否	A
Yale ^[9]	2013	269	是	正确	正确	双盲	充分	否	A

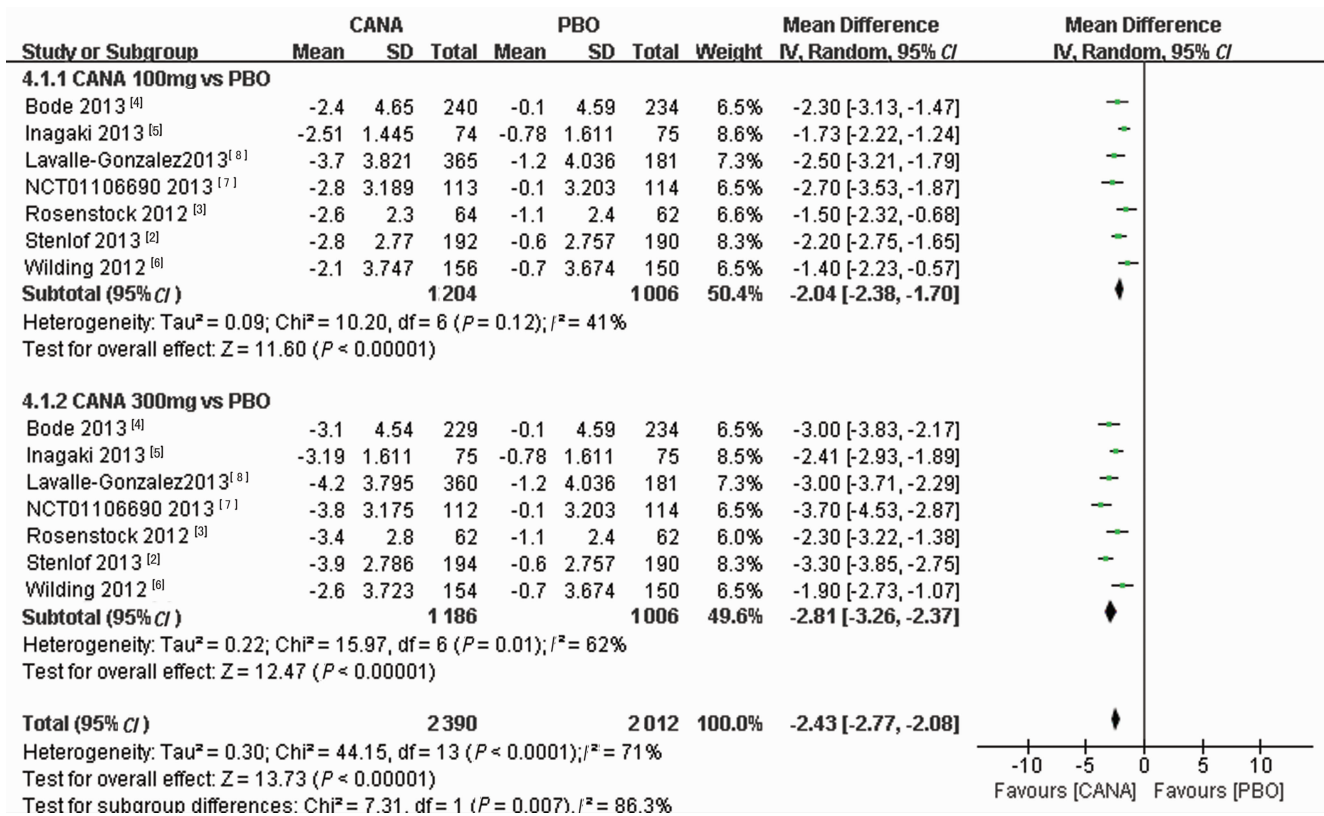


图 2 Canagliflozin 与安慰剂比较对体质量影响的 Meta 分析

2.3.3 体质量 结果显示,与安慰剂比较,坎格列净可明显降低体质量[WMD = -2.43, 95% CI (-2.77, -2.08), P < 0.01](图 2),有明显著异性(I² = 71),在去除 Wilding 等^[6]与 Inagaki 等^[5]两个研究后,异质性明显降低,产生异质性的原因可能在于上述两个研究中患者体质量基线水平未在 80~90 kg 范围内,Wilding 等^[6]研究中患者体质量基线水平大于 90 kg,而 Inagaki 等^[5]研究中基线水平小于 80 kg。亚组分析显示,Canagliflozin 100、300 mg 两个剂量组与安慰剂比较差异均有统计学意义(P < 0.01),见图 2。

2.3.4 总不良反应事件 8 个研究^[2-9]均报道了治疗过程中总不良反应事件的发生情况。试验组和对对照组治疗过程中不良反应均较轻,患者均可耐受。Meta 分析结果显示,与安慰剂比较,两组间差别有统计学意义[RR = 1.16, 95% CI (1.02, 1.32), P = 0.02],提示 Canagliflozin 组总不良反应事件的发生率高于安慰剂组。亚组分析显示,Canagliflozin 100 mg[RR = 1.16, 95% CI (0.97, 1.39), P = 0.1],300 mg[RR = 1.15, 95% CI (0.96, 1.38), P = 0.13]两个剂量组总不良反应事件发生率与安慰剂差异均无统计学意义。

2.3.5 低血糖事件 5 个研究^[2-6]报道了 Canagliflozin 治疗过程中低血糖事件的发生率。试验组和安慰剂组中严重低血糖事件发生率均较低。Meta 分析结果显示 Canagliflozin 与安慰

剂比较,两组间差异有统计学意义[RR = 1.43, 95% CI (1.23, 1.66), P < 0.01],合并结果显示 Canagliflozin 可增加患者低血糖的风险,但在去除 Bode 等^[4]和 Wilding 等^[6]两篇文献后,二者发生低血糖事件的风险相当[RR = 1.35, 95% CI (0.68, 2.71), P = 0.39]。上述两个研究的干预措施中均选用了胰岛素或磺脲类口服降糖药作为基础治疗,且研究例数较多,权重较大,是导致低血糖合并风险增高的原因。提示 Canagliflozin 单用或与二甲双胍联用时发生低血糖风险较低,与胰岛素或磺脲类口服降糖药联用将增高低血糖事件的风险。

3 讨论

本研究结果显示,与安慰剂比较,Canagliflozin 单用或与其他降糖药联合使用可明显降低糖化血红蛋白和空腹血糖,300 mg 剂量组降低幅度稍高于 100 mg 剂量组。Canagliflozin 不仅可以有效降低血糖,还可以显著降低患者体质量,Ueta 等^[10]在早期的动物实验中发现 SGLT 2 抑制剂降低体质量的机制可能是通过增加尿糖排泄引起能量负平衡而导致体质量的下降,同时尿中葡萄糖含量增加产生较高的渗透压,可减少远曲小管及肾集合管对尿液的浓缩,从而有一定的利尿作用,可能引起体质量减轻。目前在糖尿病治疗的药物中,胰岛素、胰岛素促分泌剂及磺脲类降糖药物容易导致糖尿病患者的体质量增加,从而可能加重胰岛素抵抗,影响治疗的效果,二甲双胍

和西格列汀对体质量则无明显的影响^[11]。在体质量方面的优势极有可能使 Canagliflozin 成为治疗糖尿病的经典药物。在多个研究中还发现 Canagliflozin 还具有降低血压,升高高密度脂蛋白,改善胰岛细胞的功能^[2-6],这些因素能否降低患者心血管事件的风险仍需进一步研究验证。

在用药的安全性方面,患者在服用 Canagliflozin 后耐受性较好,本系统评价中,Canagliflozin 与安慰剂组相比发生低血糖的风险更高。在去除 Bode 等^[4]和 Wilding 等^[6]两篇文献后,与安慰剂组比较风险相当,上述两个研究中干预措施均选用了胰岛素(和)或磺脲类口服降糖药作为基础治疗,并且研究例数较多,权重较大。早有研究表明患者在治疗过程中选用胰岛素和胰岛素促泌剂发生低血糖事件的风险会增加^[12],并且 Canagliflozin 的作用机制已经表明,经该类药物治疗后,肾糖阈值(renal threshold for glucose, RTG)下降到 80~90 mg/dL^[13],该值高于低血糖的阈值(即血糖低于 70.2 mg/dL),故引起低血糖的风险低。上述两篇文献的纳入可能是低血糖事件合并风险升高的原因。《美国糖尿病学会》指导强调在选择一种降血糖药物时应该考虑预防低血糖的发生^[14],作为预防措施,建议在选用 Canagliflozin 作为降糖辅助治疗时应考虑减少胰岛素或磺脲类的剂量。在本系统评价中,Canagliflozin 总不良反应发生率稍高于安慰剂组,最常见的不良反应为泌尿系统感染及生殖系统感染尤其是女性阴道真菌感染,其发生率高于安慰剂且无剂量依赖性,该风险的增加可能与尿糖的升高相关^[15-16],但绝大多数患者可以耐受,不会因此停药。然而,因 Canagliflozin 是新药,所有临床试验疗程及随访时间较短(多数为 26 周),长期安全性还需要更大规模,周期更长的临床试验来验证。因此,FDA 在批准的同时还要求强生公司于该药上市后进行 5 项研究,包括心血管研究、药物监测研究、骨骼安全性研究与两项儿科研究。

综上所述,Canagliflozin 同时具有降低空腹和餐后血糖、降低体质量及低血糖风险低等特点,将有可能给 2 型糖尿病患者提供一种新的药物治疗手段。

参考文献

- [1] Nair S, Wilding JP. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(1): 34-42.
- [2] Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(4): 372-382.
- [3] Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2012, 35(6): 1232-1238.
- [4] Bode B, Stenlof K, Sullivan D, et al. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial[J]. Hospital Practice, 2013, 41(2): 72-84.
- [5] Inagaki N, Kondo K, Iwasaki T, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week study? [J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(12): 1136-1145.
- [6] Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial[J]. Int J Clin Pract, 2013, 67(12): 1267-1282.
- [7] Janssen Research & Development LLC. The CANTATA-MP Trial (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis-Metformin and Pioglitazone) [J]. (NCT01106690). ClinicalTrials.gov Web site. [Last accessed 28 October 2013].
- [8] Lavalle-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial[J]. Diabetologia, 2013, 12, 56(12): 2582-2592.
- [9] Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease[J]. Diabetes Obesity Metab, 2013, 15(5): 463-473.
- [10] Ueta K, Ishihara T, Matsumoto Y, et al. Long-term treatment with the Na⁺-glucose cotransporter inhibitor T-1095 causes sustained improvement in hyperglycemia and prevents diabetic neuropathy in Goto-Kakizaki Rats[J]. Life Sci, 2005, 76(23): 2655-2668.
- [11] Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, et al. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment [J]. Lancet, 2011, 378(9786): 182-197.
- [12] Nathan DM. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus[J]. N Engl J Med, 2002, 347(17): 1342-1349.
- [13] Devineni D, Morrow L, Hompesch M, et al. Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin[J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14(6): 539-545.
- [14] 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): 1364-1379.
- [15] Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, et al. Risk of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria among diabetic and nondiabetic post menopausal women[J]. Am J Epidemiol, 2005, 161(6): 557-564.
- [16] Geerlings SE, Stolck RP, Camps MJ, et al. Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes[J]. Diabetes Care, 2000, 23(12): 1737-1741.