

西格列汀对2型糖尿病患者血脂水平影响的系统评价

徐晓菲*, 吴玉波#, 吴禹蒙(哈尔滨医科大学附属第四医院药学部, 哈尔滨 150001)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)06-0784-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.06.22

摘要 目的:系统评价西格列汀对2型糖尿病患者血脂水平的影响,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMBase、Central、中国期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库,收集西格列汀对2型糖尿病患者血脂水平影响的随机对照试验(RCT),提取资料并评价质量后,运用Rev Man 5.2统计软件对提取的相关数据进行Meta分析。结果:共纳入8项RCT,合计2 233例患者。Meta分析结果显示,相比对照药物(安慰剂),西格列汀可显著降低2型糖尿病患者血液中的总胆固醇(TC)[SMD=-0.11,95%CI(-0.20,-0.01), $P=0.02$]、甘油三酯(TG)[SMD=-0.12,95%CI(-0.20,-0.04), $P=0.003$]、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)[SMD=-0.18,95%CI(-0.34,-0.02), $P=0.03$]水平,但对高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平的影响差异无统计学意义[SMD=0.03,95%CI(-0.05,0.11), $P=0.46$]。结论:西格列汀可以显著降低2型糖尿病患者血液中的TG、TC、LDL-C水平。由于纳入研究的质量不高,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

关键词 西格列汀;2型糖尿病;Meta分析;血脂

Effects of Sitagliptin on Blood Lipid Level of Patients with Type 2 Diabetes: a Systematic Review

XU Xiao-fei, WU Yu-bo, WU Yu-meng(Dept. of Pharmacy, Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effects of sitagliptin on blood lipid level of patients with type 2 diabetes, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, Central, Embase, CNKI, Wanfang and VIP database, randomized controlled trials (RCTs) about the effects of sitagliptin on blood lipid level of patients with type 2 diabetes were collected, and Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.2 statistical software after extracting data and evaluating quality. RESULTS: A total of 8 RCT were included, involving 2 233 subjects. Meta-analysis showed that sitagliptin could reduce the levels of TC[SMD=-0.11,95%CI(-0.20,-0.01), $P=0.02$], TG [SMD=-0.12,95%CI(-0.20,-0.04), $P=0.003$] and LDL-C[SMD=-0.18,95%CI(-0.34,-0.02), $P=0.03$]; there was statistically significant difference. HDL-C was not influenced by sitagliptin, and there was no statistically significant difference [SMD=0.03,95%CI(-0.05,0.11), $P=0.46$]. CONCLUSIONS: The long-term use of sitagliptin will make a significant decrease of the total amount of TC, TG and LDL-C in patients with type 2 diabetes. Due to small scale and low quality of included studies, more high-quality and large-scale studies are required for further validation.

KEYWORDS Sitagliptin; Type 2 diabetes; Meta-analysis; Blood lipid

的产生。此外,虽然部分纳入研究报道了退热时间、血常规改善情况等信息,但由于各研究指标差异较大,故未进行Meta分析。建议在未来相关RCT的设计、实施中,增大样本量,注重方法学质量的提高,充分随机分组,做好分配方案的隐藏,并尽量采用有效的盲法,以提高研究结果的真实性和可靠性。

参考文献

- [1] 高春联,苗明.双黄连注射液药理与临床研究分析[J].时珍国医国药,2012,21(12):3 066.
- [2] 程光文,曾婧,毛宗福,等.双黄连注射剂不良反应及其影响因素回顾性调查[J].重庆医学,2011,40(4):362.
- [3] 冯卫文,梁明.阿奇霉素联合双黄连治疗小儿肺炎临床观察[J].中国误诊学杂志,2007,7(21):5 022.

- [4] 张蓝军.联用双黄连治疗儿童支气管肺炎疗效研究[J].中国实用医药,2010,5(19):132.
- [5] 张英,牛玉琴.青霉素联合双黄连静脉滴注治疗肺炎的疗效观察[J].实用医技杂志,2005,12(7):1 889.
- [6] 雷建新,何兆辉,孙友岭.双黄连联合抗菌药物治疗细菌性痢疾疗效观察[J].药物与临床,2005,2(14):69.
- [7] 刘强.双黄连联合抗菌药物治疗老年细菌性痢疾疗效分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2012,33(21):2 941.
- [8] 杨蕊萍.青霉素与双黄连联合治疗小儿呼吸道感染80例临床分析[J].中国乡村医药杂志,2002,9(4):23.
- [9] 汪加政.双黄连治疗呼吸道感染疗效观察[J].中国乡村医药杂志,2005,12(4):30.
- [10] 杨春霞.双黄连与青霉素联合应用治疗小儿肺炎38例疗效分析[J].中国医药指南,2010,8(6):106.

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:star.fly.free@163.com

通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:循证药学。电话:0451-82576860。E-mail:ydyxwyb@163.com

(收稿日期:2014-08-25 修回日期:2015-01-12)

(编辑:申琳琳)

2型糖尿病是一种多发的、常见的疾病,其防治的重点和难点在于各种急、慢性并发症。该病易引起大血管和微血管的病变,血脂异常可加重并发症的发展。2007年一项关于罗格列酮对心血管事件影响的Meta分析证明,罗格列酮可能增加心肌梗死的风险和心血管疾病的病死率^[1],由此,引起了各界对降糖药在心血管方面安全性的关注。已有研究结果表明,适当控制血脂对心血管疾病有一定的预防作用^[2]。本研究通过检索相关文献进行系统评价,旨在研究西格列汀对2型糖尿病患者血脂是否存在影响,以期对2型糖尿病患者临床合理用药提供更多的信息及循证证据。

1 资料与方法

1.1 文献来源与检索方法

通过国内外数据库检索相关的文献。中文文献经由中国期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库进行检索,外文文献经由PubMed、EMbase、Central进行检索,检索年限为建库起至2014年5月。检索式为“西格列汀 AND 血脂”“西格列汀 AND 代谢 OR 脂质代谢 OR TC OR TG OR HDL-C OR LDL-C”“Sitagliptin AND lipids OR lipid metabolism”“Sitagliptin AND TC OR TG OR HDL-C OR LDL-C”等。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(Randomized clinical trial, RCT),语种限定为中文和英文。

1.2.2 研究对象 按照世界卫生组织(WHO)或美国糖尿病协会(ADA)标准确诊的2型糖尿病患者,年龄、性别不限。

1.2.3 干预措施 试验组患者给予西格列汀+其他降糖药治疗,对照组患者给予其他降糖药+安慰剂治疗。

1.2.4 结局指标 ①总胆固醇(TC);②甘油三酯(TG);③高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C);④低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

1.2.5 排除标准 试验数据偏倚性较大或者正在进行的试验,以及已完成但是还没有结果的试验。

1.3 质量评价

由两位研究者独立平行地完成文章题目和摘要的阅读,纳入文献质量采用Cochrane协作组提供的RCT研究偏倚评价工具进行评价,包括:(1)随机方法产生是否正确;(2)分配隐

藏方法是否完善;(3)是否采用了盲法及盲法的实施情况;(4)结局数据结果是否完整地报告,有无失访者或退出者;(5)研究结果是否存在选择性报道;(6)研究是否存在引起偏倚风险的其他因素。意见不一致时由第三人协助裁决。

1.4 数据提取与换算

制订标准数据提取表,从筛选后获得的文献中提取数据。本研究提取以下资料:原始研究作者、样本量、试验时间、随机方法、盲法、分配隐藏、失访或退出、干预措施以及各项结果数据。按照TC、TG、HDL-C、LDL-C分为4组。试验中治疗效应为治疗前后平均值的差值;如无直接比较,须作适当的处理。在进行荟萃分析时,治疗效应的标准差根据公式: $SD_{治疗效应} = \sqrt{SD_{治疗前}^2 + SD_{治疗后}^2 - 2 \times r \times SD_{治疗前} \times SD_{治疗后}}$,进行计算求值,相关系数 $r=0.4$ 。

1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.2统计软件进行荟萃分析。二分类变量采用相对危险度(Relative risk, RR)作为疗效分析统计量;连续性变量采用标准均数差(Standard mean difference, SMD)或加权均数差(Weighted mean difference, WMD),可信区间(Confidence interval, CI)都规定为95%。采用 χ^2 检验检测研究间的异质性,当试验结果间无异质性时($P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型(Fixed effects model)进行荟萃分析;当试验结果间有异质性时($P < 0.1, I^2 > 50\%$),应找寻异质性的来源,采用随机效应模型(Random effects model)进行荟萃分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步筛选共获得文献1101篇,剔除重复发表的文献、动物研究及实验性研究、文献综述及不相关文献,剩余15篇文献;获得全文进行深入研究筛查,剔除不能提取资料的文献,并结合纳入/排除标准,最终纳入8篇(项)RCT,其中外文文献7篇、中文文献1篇^[3-10]。纳入患者共2233例,其中试验组1253例、对照组980例。纳入研究基本信息与方法学质量评价结果详见表1。

2.2 Meta分析结果

表1 纳入研究的基本信息及质量评价结果

Tab 1 General information and quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	例数(试验组/对照组)	疗程,周	随机方法	盲法	分配隐藏	失访/退出	治疗方案
Charbonnel B(2006) ^[3]	701(464/237)	24	随机	双盲	未报道	无	试验组:西格列汀100 mg/d,qd+吡格列酮30 mg/d,qd;对照组:吡格列酮30 mg/d,qd
Rosenstock J(2006) ^[4]	353(175/178)	24	多中心随机	双盲	未报道	有	试验组:西格列汀100 mg/d,qd;对照组:安慰剂
Scott R(2008) ^[5]	169(86/83)	24	随机	双盲	未报道	有	试验组:西格列汀100 mg/d,qd;对照组:安慰剂
Williams-Herman D(2010) ^[6]	145(86/59)	104	随机	双盲	未报道	无	试验组:西格列汀50 mg/d,bid+二甲双胍500 mg/d,bid;对照组:二甲双胍500 mg/d,bid
Yoon KH(2011) ^[7]	520(261/259)	24	多中心随机	双盲	未报道	有	试验组:西格列汀100 mg/d,qd+吡格列酮30 mg/d,qd;对照组:吡格列酮30 mg/d,qd
Öz Ö(2011) ^[8]	44(28/16)	12	随机	不清楚	未报道	无	试验组:西格列汀100 mg/d,qd+医学营养治疗;对照组:医学营养治疗
Derosa G(2012) ^[9]	203(103/100)	288	随机	双盲	未报道	有	试验组:西格列汀100 mg/d,qd;对照组:安慰剂
方文军(2012) ^[10]	98(50/48)	24	随机	单盲	未报道	有	试验组:西格列汀100 mg/d,qd;对照组:安慰剂

2.2.1 TC水平 7项研究报道了TC,共1639例患者,其中试验组952例、对照组687例^[3-6,8-10]。各研究间无异质性($P=0.58, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者TC水平显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[SMD=-0.11, 95%CI(-0.20, -0.01), $P=0.02$],表明西格列汀可以显著降低患者的TC水平。

2.2.2 TG水平 8项研究报道了TG,共2107例患者,其中试验组1189例、对照组918例^[3-10]。各研究间无异质性($P=0.20, I^2=27\%$),采用固定效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者TG水平显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[SMD=-0.12, 95%CI(-0.20, -0.04), $P=0.003$],表明西格列汀可以显著降低患者的TG水平。

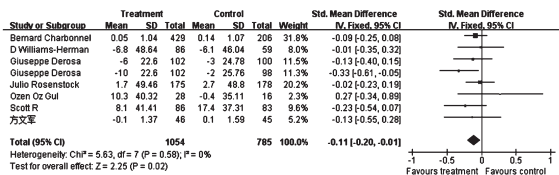


图1 两组患者TC水平的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of TC in 2 groups

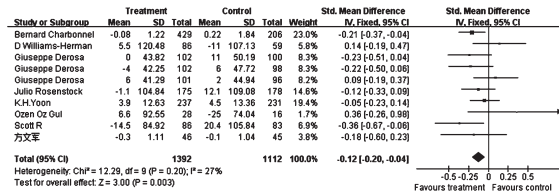


图2 两组患者TG水平的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of TG in 2 groups

2.2.3 HDL-C水平 8项研究报道了HDL-C,共2 106例患者,其中试验组1 188例、对照组918例^[3-10]。各研究间无异质性($P=0.87, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组患者HDL-C水平比较差异无统计学意义[SMD=0.03, 95% CI(-0.05, 0.11), $P=0.46$],表明西格列汀对患者HDL-C水平没有显著影响。

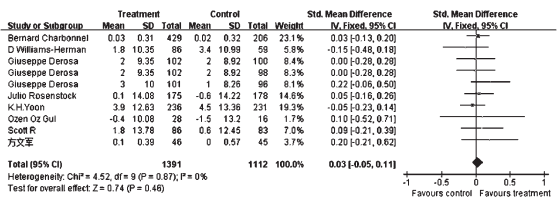


图3 两组患者HDL-C水平的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of HDL-C in 2 groups

2.2.4 LDL-C水平 8项研究报道了LDL-C,共2 072例患者,其中试验组1 168例、对照组904例^[3-10]。各研究间有异质性($P<0.000, I^2=75%$),采用随机效应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者LDL-C水平显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[SMD=-0.18, 95% CI(-0.34, -0.02), $P=0.03$],表明西格列汀可显著降低患者的LDL-C水平。

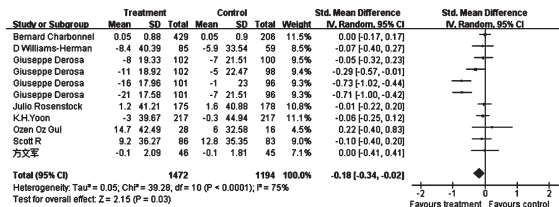


图4 两组患者LDL-C水平的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of LDL-C in 2 groups

2.3 安全性

8项研究均在安全性方面进行了描述,试验组患者低血糖、胃肠道反应(恶心、呕吐、腹泻)、体质量下降、水肿等不良反应发生率与对照组相似,或者低于对照组,但差异无统计学意义。

2.4 发表偏倚分析

以TC、TG、LDL-C为指标绘制倒漏斗图,详见图5、图6、图7。结果,各研究在对称轴两侧呈现不均匀分布,提示可能存在发表偏倚。

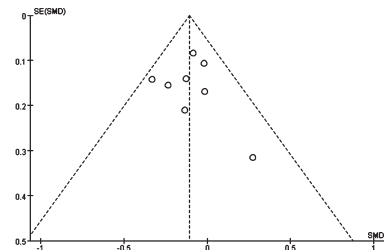


图5 TC的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of TC

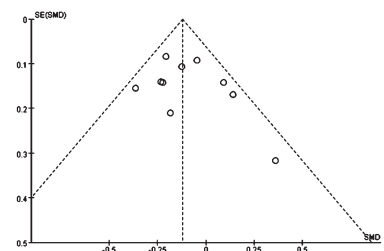


图6 TG的倒漏斗图

Fig 6 Inverted funnel plot of TG

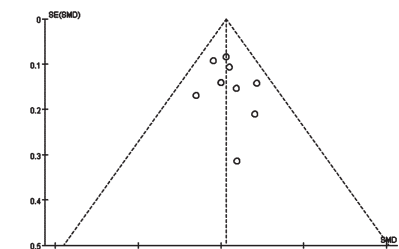


图7 HDL-C的倒漏斗图

Fig 7 Inverted funnel plot of HDL-C

3 讨论

西格列汀是二肽基肽酶-IV(DPP-4)抑制剂的一种,是治疗2型糖尿病的一种新药物,亦是近年来降糖药物研究的热点。其降糖机制为防止胰高血糖素样肽1(GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素释放肽(GIP)的降解并延长其活性,进而增加葡萄糖环境的稳定^[1]。其中,GLP-1具有保护β细胞的作用,可促进胰岛β细胞分泌胰岛素,GIP能够抑制胰岛α细胞分泌胰高血糖素,二者可促进胰岛素的分泌,发挥葡萄糖浓度依赖性的降糖作用。

近年来,对西格列汀药理作用的研究发现,该药不仅具有降血糖作用,在降血脂方面也发挥着重要作用。众所周知,血脂异常是2型糖尿病并发大血管病变的重要危险因素之一,所以控制血脂可以降低大血管和微血管疾病的发生率,其对心血管有潜在的有利影响^[2],可以减少心肌梗死的面积^[3]。有研究发现,DPP-4抑制剂保护心血管的机制在于从酶促反应中保护基质细胞衍生因子1α(SDF-1α)的降解^[4],抑制内皮祖细胞的减少^[5],进而通过发挥内皮修复和血管生成的作用来提供对心血管的保护作用^[6]。笔者查阅相关文献发现,西格列汀对2型糖尿病患者血脂可能存在一定的影响,但由于研究样本量

有限且存在一定的偏倚,所得结果也不尽相同。因此,运用荟萃分析研究西格列汀对血脂方面是否存在影响具有一定的临床指导意义。

与之前的研究相比,本研究的重点在于考察西格列汀对2型糖尿病患者血脂方面的影响,即不仅探讨其是否存在保护心血管的作用,亦探讨其是否如罗格列酮般有增加心血管方面的风险。本次Meta分析结果表明,长期服用西格列汀在降低血糖的同时可以显著降低2型糖尿病患者血液中的TC、TG和LDL-C的水平,但在HDL-C方面没有显著影响,亦不会产生危害。对血脂水平的上述作用表明西格列汀对心血管可以产生有利的影响,对2型糖尿病患者心血管可起到一定的保护作用,有助于减少心血管疾病的风险。

当然,本研究也存在着一些不足:首先,纳入的文章虽然全部为RCT,但是大多数研究存在着一定的局限性;其次,大多数文献没有报道如何产生的随机序列以及是否分配隐藏、如何实施,且部分研究中存在退出和失访的情况,提示纳入的文献存在着一定的偏倚性;最后,研究结果显示阴性的文章往往无法进行发表,所以也存在着一定程度的发表偏倚。鉴于本研究存在的不足,在日后的工作中尚需进一步的改善,期待更大样本量、更高质量的研究纳入后再次进行分析,以为2型糖尿病患者在降糖治疗方面提供一种新的选择。

参考文献

[1] Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(24):2 457.

[2] 国家“九五”科技攻关课题协作组.我国中年人群心脏病主要危险因素流行现状及从80年代初至90年代末的变化趋势[J]. *中华心血管病杂志*, 2001, 29(2):74.

[3] Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(12):2 638.

[4] Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study[J]. *Clin Ther*, 2006, 28(10):1 556.

[5] Scott R, Loeys T, Davies MJ, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(10): 959.

[6] Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(5):442.

[7] Yoon KH, Shockey GR, Teng R, et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and pioglitazone on glycemic control and measures of β -cell function in patients with type 2 diabetes[J]. *Int J Clin Pract*, 2011, 65(2):154.

[8] Öz Ö, Kıyıcı S, Ersoy C, et al. Effect of sitagliptin monotherapy on serum total ghrelin levels in people with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 94(2): 212.

[9] Derosa G, Ragonesi PD, Fogari E, et al. Sitagliptin added to previously taken antidiabetic agents on insulin resistance and lipid profile: a 2-year study evaluation[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2012, doi:10.1111/fcp.12001.

[10] 方文军, 简蔚霞, 胡静芳, 等.西格列汀联合胰岛素治疗2型糖尿病46例[J]. *中国新药与临床杂志*, 2012, 31(9):557.

[11] Barnett A. DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes[J]. *Int J Clin Pract*, 2006, 60(11):1 454.

[12] Scheen AJ. Cardiovascular effects of gliptins[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2013, 10(2):73.

[13] Huisamen B, Genis A, Marais E, et al. Pre-treatment with a DPP-4 inhibitor is infarct sparing in hearts from obese, pre-diabetic rats[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2011, 25(1):13.

[14] Proost P, Struyf S, Schols D, et al. Processing by CD26/dipeptidyl-peptidase IV reduces the chemotactic and anti-HIV-1 activity of stromal-cell-derived factor-1 α [J]. *FEBS Lett*, 1998, 432(1):73.

[15] Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, et al. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1[J]. *Nat Med*, 2004, 10(8):858.

[16] Fadini GP, Agostini C, Sartore S, et al. Endothelial progenitor cells in the natural history of atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 194(1):46.

(收稿日期:2014-08-13 修回日期:2015-01-07)

(编辑:申琳琳)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊, 欢迎投稿、订阅