

西格列汀改善2型糖尿病患者胰岛B细胞功能的Meta分析^Δ

李 艺*,杨莉萍[#](北京医院国家老年医学中心药学部,北京 100730)

中图分类号 R969.4;R587.1

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2017)15-2073-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.15.17

摘要 目的:系统评价西格列汀改善2型糖尿病患者胰岛B细胞功能的效果,为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、EMBase、中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库和中国生物医学文献数据库,收集西格列汀单药或联合常规方案(试验组)对比安慰剂单用或联合常规方案(对照组)治疗2型糖尿病的随机对照试验(RCT),由两位研究者根据纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料,按照Cochrane系统评价员手册5.1.0评价纳入研究的方法学质量后,采用RevMan 5.3统计软件进行Meta分析。结果:纳入了5项RCT,合计1 253例患者。Meta分析结果显示,试验组患者胰岛B细胞功能指数(Homa-B)变化值[西格列汀单药治疗组:MD=9.21,95%CI(4.16, 14.25), $P<0.001$;联合用药组:MD=7.24,95%CI(0.80, 13.68), $P=0.03$]和胰岛素抵抗指数(Homa-IR)变化值[西格列汀单药治疗组:MD=-0.40,95%CI(-0.44, -0.36), $P<0.001$;联合用药组:MD=-0.35,95%CI(-0.63, -0.07), $P=0.02$]均显著优于对照组,差异均有统计学意义。结论:西格列汀在改善胰岛B细胞功能及胰岛素抵抗方面有一定效果。

关键词 西格列汀;胰岛B细胞功能;2型糖尿病;Meta分析

Improvement of Sitagliptin on Islet B-cell Function in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis

LI Yi, YANG Liping (Dept. of Pharmacy, National Center of Gerontology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the improvement effects of sitagliptin on islet B-cell function in type 2 diabetic patients systematically, and to provide evidenced-based reference. **METHODS:** Retrieved from PubMed, Cochrane library, EMBase, CJFD, Wanfang database, VIP and CBM, RCTs about sitagliptin alone or combined with routine plan (trial group) vs. placebo alone or combined with routine plan (control group) in the treatment of type 2 diabetes were collected. Two reviewers independently screened studies according to exclusion and inclusion criteria, extracted data, and assessed the methodological quality according to Cochrane Manual 5.1.0. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **RESULTS:** A total of 5 RCTs were included, involving 1 253 patients. The result of Meta-analysis showed that changes of islet B cell function index (Homa-B) [sitagliptin alone group: MD=9.21, 95% CI(4.16, 14.25), $P<0.001$; drug combination group: MD=7.24, 95% CI(0.80, 13.68), $P=0.03$] and changes of insulin resistance index (Homa-IR) [sitagliptin alone group: MD=-0.40, 95% CI(-0.44, -0.36), $P<0.001$; drug combination group: MD=-0.35, 95% CI(-0.63, -0.07), $P=0.02$] of trial group were significantly better than those of control group, with statistical significance. **CONCLUSIONS:** Sitagliptin shows certain therapeutic efficacy in improving islet B cell function and insulin resistance.

KEYWORDS Sitagliptin; Islet B-cell function; Type 2 diabetes; Meta-analysis

2型糖尿病(T2DM)是一种以胰岛素抵抗及胰岛B细胞功能缺陷为基本特征的慢性进行性疾病,占所有糖尿病患者的90%以上^[1]。其发病多与胰岛B细胞功能障碍和胰岛素抵抗有关,其中胰岛B细胞功能进行性衰退是糖尿病持续进展、血糖难以长期稳定控制的重要原因之一^[2]。长期以来,T2DM患者主要通过口服降糖药和/或注射胰岛素来控制血糖。目前临床常用的降糖药主要有格列奈类、二甲双胍、阿卡波糖、磺脲类、噻唑烷二

酮类等,但这些药物都存在某些缺点,如磺脲类可增加低血糖风险及增加体质量;格列奈类、二甲双胍和阿卡波糖等常产生胃肠道反应;噻唑烷二酮类有水肿、骨密度降低、心力衰竭的风险。而胰岛素有增加体质量及使用依从性差的缺点。西格列汀(Sitagliptin)是全球第一个获得FDA批准上市的二肽基肽酶4(Dipeptidyl peptidase 4, DPP-4)抑制剂,于2010年3月在我国上市,商品名为“捷诺维”,其可单药或与二甲双胍联合用于治疗T2DM。西格列汀通过选择性抑制DPP-4的活性,减少胰高血糖素样肽1(GLP-1)在体内的失活,进而增加患者体内的GLP-1水平,后者通过葡萄糖浓度依赖的方式促进胰岛B细胞分泌胰岛素,同时抑制 α 细胞对胰高血糖素的分泌^[3]。目前,西格列汀已逐渐广泛用于临床,

Δ 基金项目:“重大新药创制”科技重大专项(No.2012ZX09303-008-002)

* 主管药师,博士。研究方向:临床药学、个体化药物治疗。电话:010-85133637。E-mail:carolinely2005@163.com

[#] 通信作者:主任药师,博士。研究方向:基因多态性、个体化药物治疗。电话:010-85133638。E-mail:yanglp_2000@hotmail.com

成为我国 T2DM 患者新的治疗手段。本研究收集了已经发表的西格列汀治疗 2 型糖尿病的随机对照试验(RCT),对西格列汀改善 T2DM 患者胰岛 B 细胞功能的效果进行 Meta 分析,以期为临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的 RCT,盲法不限,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 18 岁及以上的成年 T2DM 患者,性别不限,诊断符合世界卫生组织(WHO)或美国糖尿病协会(ADA)制定的 T2DM 诊断标准。排除 T2DM 症状控制不佳、有酮症酸中毒史、高渗性昏迷史以及入组前 6 个月内发生过心血管事件的患者。

1.1.3 干预措施 试验组患者采用西格列汀单药或西格列汀+常规方案治疗;对照组患者采用安慰剂单用或安慰剂+常规方案治疗。两组治疗药物剂量、疗程均不限。其中,常规方案是指中华医学会糖尿病学分会发布的《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》中描述的除 DPP-4 抑制剂以外的治疗 T2DM 的一线及二线药物,即二甲双胍/ α -糖苷酶抑制剂/胰岛素促泌剂/噻唑烷二酮类。

1.1.4 结局指标 包括稳态模型(Homeostasis model assessment, Homa)的胰岛 B 细胞功能指数(Homa-B)变化值和胰岛素抵抗指数(Homa-IR)变化值。Homa-B= $20 \times \text{空腹胰岛素} / (\text{空腹血糖} - 3.5)$,Homa-IR= $\text{空腹血糖} \times \text{空腹胰岛素} / 22.5$,胰岛素单位以 U/mL 表示,血糖单位以 mmol/L 表示。纳入研究至少包括 Homa-B 这一项结局指标。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、EMBase、中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库和中国生物医学文献数据库,检索时限均为各数据库建库起至 2016 年 8 月。英文检索词:“Sitagliptin”“JANUVIA”“Randomized controlled trial”“Placebo”等;中文检索词:“西格列汀”“捷诺维”“随机”“对照”“安慰剂”等。以 PubMed 为例,检索策略见图 1。

1.3 数据提取与质量评价

由两位研究者独立对文献的数据进行提取,提取信息包括研究名称、干预措施、病程、年龄、体质量指数、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、随访时间、结局指标(Homa-B、Homa-IR)等。采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 版推荐的针对 RCT 的偏倚风险评价工具进行质量评价:①随机方法是否正确;②分配是否隐藏;③对受试者和研究者是否采用盲法;④对结局测量是否采用盲法;⑤结果数据的完整性;⑥是否有选择性报道偏倚;⑦其他偏倚来源。由两位研究者独立进行偏倚风险评价,如遇分歧,讨论解决。

1.4 统计学方法

- #1 randomized controlled trial[pt]
- #2 controlled clinical trial[pt]
- #3 randomized[tiab]
- #4 placebo[tiab]
- #5 drug therapy[sh]
- #6 randomly[tiab]
- #7 trial[tiab]
- #8 groups[tiab]
- #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
- #10 sitagliptin[tw] OR JANUVIA[tw]
- #11 #9 AND #10

图 1 PubMed 检索策略

Fig 1 PubMed search strategy

采用 Cochrane 协作网提供的 Rev Man 5.3 统计软件进行 Meta 分析。若 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$,说明各研究结果间无统计学异质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析;反之,说明各研究结果间有统计学异质性,则首先分析异质性来源,如果具备临床同质性,则采用随机效应模型进行 Meta 分析,否则仅进行描述性分析。连续性变量结果采用均数差(MD)表示效应量,区间估计采用 95% 置信区间(CI)表示,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。采用倒漏斗图进行偏倚分析,同时进行敏感性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出 285 篇文献,通过阅读文题、摘要及全文后,排除重复文献、非 RCT、动物实验等不符合纳入标准的文献,最终纳入 5 篇(项)研究,合计 1 253 例患者^[4-8]。文献筛选流程及结果见图 2;纳入研究基本信息见表 1。

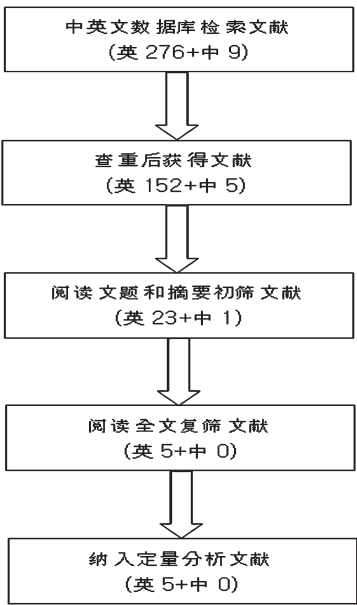


图 2 文献筛选流程

Fig 2 Flowchart of literature screening

2.2 纳入研究方法学质量评价

表 1 纳入研究基本信息($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Basic information of included studies($\bar{x} \pm s$)

第一作者及发表年份	组别	干预措施	n	病程,年	年龄,岁	体质量指数,kg/m ²	HbA _{1c} , %	随访时间
Derosa G(2013) ^[4]	试验组	西格列汀 100 mg,口服,每日 1 次+二甲双胍	86	5.8±2.6	55.9±8.8	27.2±0.6	6.7±0.1	12个月
	对照组	安慰剂+二甲双胍(用法用量同试验组)	83	5.4±2.3	54.8±7.9	28.1±1.2	7.3±0.2	
Hanefeld M(2007) ^[5]	试验组	西格列汀 100 mg,口服,每日 1 次	97	3.6±3.9	56.0±7.9	31.6±5.8	7.8±0.9	12周
	对照组	安慰剂	95	3.3±3.4	55.9±9.3	31.4±5.1	7.6±0.9	
Mohan V(2009) ^[6]	试验组	西格列汀 100 mg,口服,每日 1 次	315	2.1±1.7	50.9±9.3	25.1±3.4	8.7±1.0	18周
	对照组	安慰剂	151	1.9±1.6	50.9±9.3	24.9±3.4	8.8±1.1	
Nonaka K(2008) ^[7]	试验组	西格列汀 100 mg,口服,每日 1 次	75	4.0±4.1	55.6±8.6	25.2±3.5	7.5±0.9	12周
	对照组	安慰剂	76	4.1±4.6	55.0±8.0	25.1±3.2	7.7±0.9	
Rosenstock C(2011) ^[8]	试验组	西格列汀 100 mg,口服,每日 1 次+吡格列酮	133	6.1±5.4	55.6±10.4	32.0±5.2	8.1±0.8	24周
	对照组	安慰剂+吡格列酮(用法用量同试验组)	142	6.1±5.7	56.9±11.1	31.0±5.0	8.0±0.8	

5 项研究均为 RCT。所有研究均采用正确的随机方法,均做到分配隐藏和盲法,均详细报道了失访/退出情况,且均明确指出两组基线可比,发生偏倚的风险均较低。纳入研究的方法学质量评价结果见表 2。

表 2 纳入研究方法学质量评价

Tab 2 Methodological quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	随机方法	分配隐藏	盲法	退出/失访情况	选择性报道结果	其他偏倚
Derosa G(2013) ^[4]	中心随机	充分	双盲	有	无	无
Hanefeld M(2007) ^[5]	中心随机	充分	双盲	有	无	无
Mohan V(2009) ^[6]	中心随机	充分	双盲	有	无	无
Nonaka K(2008) ^[7]	中心随机	充分	双盲	有	无	无
Rosenstock C(2011) ^[8]	中心随机	充分	双盲	有	无	无

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 Homa-B 变化值 5 项研究均报道了治疗前后 Homa-B 变化值^[4-8],考虑到西格列汀单药和联合治疗可能对 Homa-B 的影响不同,因此将纳入研究分为西格列汀单药治疗组和联合用药组 2 个亚组进行 Meta 分析。2 个亚组各项研究间均无统计学异质性(单药治疗组: $P=0.38, I^2=0$;联合用药组: $P=0.17, I^2=46\%$),故采用固定效应模型分析,详见图 3。Meta 分析结果显示,试验组患者 Homa-B 变化值显著大于对照组,差异均有统计学意义[单药治疗组:MD=9.21,95%CI(4.16,14.25), $P<0.001$;联合用药组:MD=7.24,95%CI(0.80,13.68), $P=0.03$]。

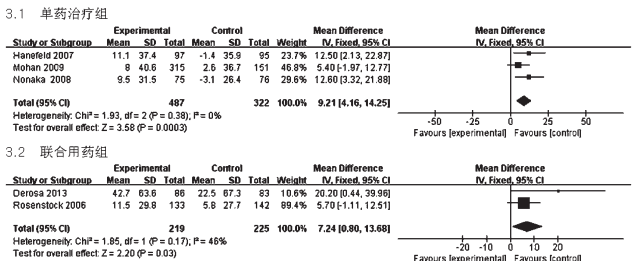


图 3 两组患者 Homa-B 变化值的 Meta 分析森林图
Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the changes of Homa-B in 2 groups

2.3.2 Homa-IR 变化值 5 项研究均报道了治疗前后 Homa-IR 变化值^[4-8],考虑到西格列汀单药和联合治疗可能对 Homa-IR 的影响不同,因此将纳入研究分为西格列汀单药治疗组和联合用药组 2 个亚组进行 Meta 分析。2

个亚组各项研究间均无统计学异质性(单药治疗组: $P=0.18, I^2=41\%$;联合用药组: $P=0.53, I^2=0$),故采用固定效应模型进行分析,详见图 4。Meta 分析结果显示,试验组患者的 Homa-IR 变化值显著小于对照组,差异均有统计学意义[单药治疗组:MD=-0.40,95%CI(-0.44,-0.36), $P<0.001$;联合用药组:MD=-0.35,95%CI(-0.63,-0.07), $P=0.02$]。

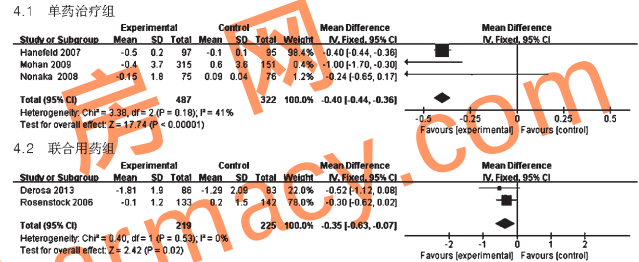


图 4 两组患者 Homa-IR 变化值的 Meta 分析森林图
Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the changes of Homa-IR in 2 groups

2.4 敏感性分析

逐项剔除单个研究,再对余下的研究进行 Meta 分析以评价结果的稳定性。结果显示,剔除任意一项研究后合并效应值与原研究结果比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),说明本研究结果较为稳定。

2.5 发表偏倚分析

以 Homa-B 变化值和 Homa-IR 变化值为指标绘制倒漏斗图,详见图 5、图 6。由图 5、图 6 可知,各研究散点在漏斗两侧的分基本对称,提示无明显发表偏倚。

3 讨论

随着对糖尿病的不断认识及其病理生理学机制的深入研究,目前普遍认为胰岛素抵抗和分泌不足是 T2DM 发生、发展的重要因素,因此增加机体对胰岛素的敏感性,改善胰岛素抵抗,增加胰岛素分泌,促进胰岛细胞功能恢复是 T2DM 治疗的关键环节^[2]。GLP-1 可通过促进胰岛素分泌、抑制胰高糖素分泌和减慢胃排空发挥降糖作用,但在生理状态下 GLP-1 可被 DPP-4 快速分解。DPP-4 抑制剂通过抑制 DPP-4 的生理作用,延缓 GLP-1 的分解,增加 GLP-1 的作用时间而发挥降糖作用。目前,DPP-4 抑制剂已被国际糖尿病联盟(IDF)、中华医学会糖尿病学分会(CDS)、美国内分泌医师学

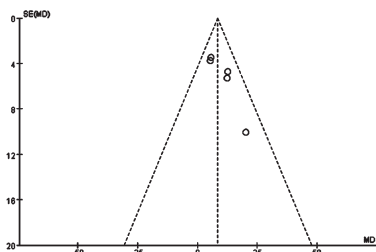


图5 Homa-B变化值的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of the changes of Homa-B

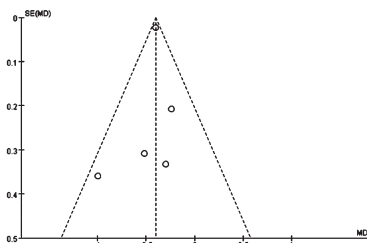


图6 Homa-IR变化值的倒漏斗图

Fig 6 Inverted funnel plot of the changes of Homa-IR

会(AACE)纳入T2DM治疗路径中。西格列汀是高选择性DPP-4抑制剂,单药治疗或者联合磺酰脲类、噻唑烷二酮类、胰岛素以及二甲双胍治疗血糖控制不佳的T2DM患者时,能明显使患者的血糖控制得到有效改善。

本次Meta分析结果显示,在改善T2DM患者Homa-B变化值和Homa-IR变化值方面,试验组均显著优于对照组,差异均有统计学意义。Homa-B和Homa-IR是反映胰岛B细胞功能的两个重要指标,而B细胞功能是决定T2DM进程的首要因素,故推测西格列汀可能通过改善T2DM患者胰岛B细胞功能而起到延缓T2DM病程进展的作用。有报道显示,氧化应激在胰岛B细胞凋亡并导致数量减少的过程中发挥重要作用;西格列汀不仅可有效防止氧化应激引起的胰岛B细胞凋亡,还可通过降低多种酶的活性,恢复胰岛素mRNA在B细胞株上的表达,促进胰岛素的分泌^[9]。另有研究显示,西格列汀改善胰岛素抵抗的机制可能与降低胰高血糖素水平、减少胰岛素原的产生、抑制肝脏葡萄糖输出因素有关^[10]。

综上所述,西格列汀在改善2型糖尿病患者胰岛B细胞功能及胰岛素抵抗方面有一定效果。然而,本研究尚存在一定局限性:(1)本Meta分析所引文献数量较少,且纳入的均为英文文献,缺少我国人群的数据;(2)纳入文献仅为已发表文献,未对有关灰色文献及阴性结果文献进行完全检索,这些均是造成发表性偏倚的重要原因;(3)纳入研究在试验设计方面也存在一些局限和不

足,如联合用药的品种和剂量均不同等。因此,本研究所得结论尚待开展更多大样本、高质量的研究予以证实。

参考文献

- [1] Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes[J]. *Lancet*, 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)30058-2.
- [2] Swisa A, Glaser B, Dor Y. Metabolic stress and compromised identity of pancreatic beta cells[J]. *Front Genet*, 2017, doi: 10.3389/fgene.2017.00021.
- [3] Lee M, Rhee MK. Sitagliptin for Type 2 diabetes: a 2015 update[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2015, 13(6): 597-610.
- [4] Derosa G, Carbone A, D'Angelo A, et al. Variations in inflammatory biomarkers following the addition of sitagliptin in patients with type 2 diabetes not controlled with metformin[J]. *Intern Med*, 2013, 52(19): 2179-2187.
- [5] Hanefeld M, Herman GA, Wu M, et al. Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes[J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23(6): 1329-1339.
- [6] Mohan V, Yang W, Son HY, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 83(1): 106-116.
- [7] Nonaka K, Kakikawa T, Sato A, et al. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 79(2): 291-298.
- [8] Reasner C, Olansky L, Seck TL, et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(7): 644-652.
- [9] Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future[J]. *BMC Med*, 2011, doi: 10.1186/1741-7015-9-107.
- [10] Fouser LA, Wright JF, Dunussi-Joannopoulos K, et al. Th17 cytokines and their emerging roles in inflammation and autoimmunity[J]. *Immunol Rev*, 2008, doi: 10.1111/j.1600-065x.2008.00712.x.

(收稿日期:2016-09-16 修回日期:2017-03-21)

(编辑:申琳琳)