

恩格列净用于1型糖尿病疗效的循证评价

谢婧¹,徐斌²,朱晓虹¹,刘炜^{1*}

1. 首都医科大学附属北京佑安医院 药学部, 2. 肝病中心二科, 北京 100069

【摘要】目的 系统评价恩格列净在1型糖尿病患者中应用的有效性和安全性, 以期为临床用药提供参考。**方法** 以Empagliflozin、type 1 diabetes、恩格列净、1型糖尿病为检索词, 计算机检索EMbase、PubMed、Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、中国知网、维普和中国生物医学文献数据库, 纳入1型糖尿病患者以恩格列净作为治疗药物的随机对照研究, 语种仅限中、英文。文献检索时限均从建库到2020年12月31日。**结果** 共纳入5篇随机对照试验, 本次循证研究发现恩格列净能够有效降低1型糖尿病患者的空腹血糖、糖化血红蛋白、体质量及每日胰岛素用量; 有效增加24 h的尿糖排泄量及血糖达标持续时间; 改善动脉硬化及内皮功能; 恩格列净常见的不良反应有低血糖、疲劳和生殖器感染。**结论** 恩格列净在单用最优剂量胰岛素控制血糖不佳的1型糖尿病患者中疗效显著, 不良反应小, 值得临床进一步开展研究。

【关键词】 恩格列净; 1型糖尿病; 循证评价

【中图分类号】 R977.15; R587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2021)12-0067-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.12.015

Evidence-based evaluation of the efficacy of Empagliflozin in type 1 diabetes

XIE Jing¹, XU Bin², ZHU Xiao-hong¹, LIU Wei^{1*}

1. Department of Pharmacy, 2. Second Department of Liver Disease Center, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

【Abstract】 Objective This study was designed to systematically evaluate the efficacy and safety of Empagliflozin in patients with type 1 diabetes and provide references for clinical medication. **Methods** With following search terms such as Empagliflozin, type 1 diabetes in both chinese and english languages, and the references were collected from Embase, PubMed, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, CNKI, Wanfang Data, VIP and CBM from inception to December 31, 2020. Randomized controlled studies involving Empagliflozin as therapy in patients with type 1 diabetes were included. **Results** A total of 5 randomized controlled trials were included. This evidence-based study found that Empagliflozin could effectively reduce the fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, body weight and daily insulin dosage in patients with type 1 diabetes. It can effectively increase 24-hour urinary glucose excretion and the time within glucose target range. Empagliflozin can also improve arterial function and endothelial function. Common side effects of Empagliflozin include hypoglycemia, fatigue, and genital infections. **Conclusion** Empagliflozin has a significant effect in patients with type 1 diabetes who have poor blood glucose control by using the optimal dose of insulin alone, with few side effects, which is worthy of further clinical study.

【Key words】 Empagliflozin; type 1 diabetes; evidence-based evaluation

恩格列净是一种新型钠-葡萄糖协同转运蛋白2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT-2) 类口服降糖药。该药于2014年5月22日首先获得欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 批准上

市, 2014年8月1日获得美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市, 2014年12月26日获日本药品与医疗器械管理局 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) 批准上市,

*通信作者: 刘炜, E-mail: liuwei8090@126.com

2016年底FDA批准了恩格列净(商品名:欧唐静)用于降低伴有心血管疾病的成人2型糖尿病患者心血管死亡风险的新适应证。2017年9月27日获原国家食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration,CFDA)批准在中国上市。主要适用于治疗2型糖尿病,可以单药治疗或与盐酸二甲双胍、盐酸二甲双胍和磺脲类药物联合使用。目前国内尚不推荐用于1型糖尿病患者或用于治疗糖尿病酮症酸中毒^[1],国外也尚未批准恩格列净用于1型糖尿病的治疗。为全面系统地评价恩格列净在1型糖尿病患者中应用的有效性及其安全性,本研究采用循证评价的方法对恩格列净在1型糖尿病患者中的使用情况进行系统评价,以期能为临床提供更多参考。

1 资料和方法

1.1 资料

文献检索1型糖尿病患者以恩格列净作为治疗药物的随机对照研究,语种仅限中、英文。纳入标准,①研究类型:随机对照试验。②研究对象:使用恩格列净治疗的1型糖尿病患者。③干预措施:使用恩格列净治疗或在其他治疗基础上使用恩格列净。排除标准:研究人群为非1型糖尿病患者;未规律使用恩格列净治疗;综述性文献;非随机对照试验及尚未实行的研究草案。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 计算机检索EMbase、PubMed、Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、中国知网、万方数据库、维普和中国生物医学文献数据库,查找恩格列净用于1型糖尿病的临床研究。文献检索时限均从建库到2020年12月31日。

英文检索词:Empagliflozin 和 type 1 diabetes。中文检索词:恩格列净、1型糖尿病及其相应的不同表达方式。同时结合自由词和各数据库的主题词,运用逻辑符、通配符和范围运算符等制订检索模式。并通过手工方式筛查纳入文献的参考文献。

1.2.2 资料提取 统一制订数据提取表,提取纳入文献的信息,由2名研究者独立阅读文题和摘要,排除明显与本文研究内容无关的文献。对于无法确定的资料,通过阅读全文进行二次筛选。提取的主要内

容有纳入研究的基本情况、研究人群例数、研究周期及相应的干预措施。对数据提取有不同意见时通过协商达成一致。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究的基本特征

运用以上检索策略共检索到452篇相关文献,经去重、排除与研究内容不相关的文献进行初筛,阅读全文进行复筛后,最终纳入5篇随机对照试验^[2-6]。

纳入研究的人群有统一特点,年龄在18~65岁,体质指数(body mass index, BMI)在18.5~35 kg/m²之间,糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)在7.5%~10%之间,C肽水平<0.6 mg/L,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)在60~150 mL·min⁻¹·1.73m⁻²之间,所有研究人群均使用胰岛素泵或每日多次皮下注射胰岛素作为常规治疗,试验组在常规治疗基础上加用多个剂量组的恩格列净,仅有一项研究^[6]中试验组另外使用了二甲双胍,纳入研究的基本特征见表1。

2.2 恩格列净在1型糖尿病患者中的药物代谢动力学及药物效应动力学特点

有3篇文献^[2-4]对恩格列净的药物代谢动力学(pharmacokinetics, PK)、药物效应动力学(pharmacodynamics, PD)及安全性进行了报道。3项研究共纳入198例使用胰岛素治疗的1型糖尿病患者,均随机分组为安慰剂组($n=49$)、恩格列净2.5 mg/d组($n=51$)、恩格列净10 mg/d组($n=50$)及恩格列净25 mg/d组($n=48$)。相比安慰剂,恩格列净组24 h尿葡萄糖排泄量(urinary glucose excretion, UGE)呈剂量依赖性增加,空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)及体质量均呈剂量依赖性下降。在恩格列净治疗4周后,HbA1c、每周平均胰岛素总剂量均明显低于安慰剂组,血糖达标(3.8~10.0 mmol/L)持续时间均有所增加,详见表2。其中一项在日本人群中进行的研究^[2]指出,单次或多次给药后恩格列净均迅速吸收,血药浓度大约在1.5 h达峰,7 d内达到稳态水平,平均消除半衰期在12.0~19.3 h。且在第7天和第28天时,恩格列净10 mg/d组的收缩压和舒张压较基线略有下降。而另外一项研究^[3]中,收缩压及舒张压则

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	研究类型	人数	研究周期	干预措施
Shimada等2018 ^[2]	随机对照试验	48	4周	恩格列净2.5 mg/d(<i>n</i> =13), 恩格列净10 mg/d(<i>n</i> =12), 恩格列净25 mg/d(<i>n</i> =12), 安慰剂(<i>n</i> =11)
Pieber等2015 ^[3]	随机对照试验	75	4周	恩格列净2.5 mg/d(<i>n</i> =19), 恩格列净10 mg/d(<i>n</i> =19), 恩格列净25 mg/d(<i>n</i> =18), 安慰剂(<i>n</i> =19)
Famulla等2016 ^[4]	随机对照试验	75	4周	恩格列净2.5 mg/d(<i>n</i> =19), 恩格列净10 mg/d(<i>n</i> =19), 恩格列净25 mg/d(<i>n</i> =18), 安慰剂(<i>n</i> =19)
Rosenstock等2018 ^[5]	随机对照试验	EASE-2:723	EASE-2:52周	EASE-2:恩格列净10 mg/d(<i>n</i> =243), 25 mg/d(<i>n</i> =244), 安慰剂(<i>n</i> =243)
		EASE-3:961	EASE-3:26周	EASE-3:恩格列净2.5 mg/d(<i>n</i> =241), 10 mg/d(<i>n</i> =248), 25 mg/d(<i>n</i> =245), 安慰剂(<i>n</i> =241)
Mojca等2018 ^[6]	随机对照试验	40	12周	恩格列净组25 mg/d; 二甲双胍组:二甲双胍2000 mg/d; 恩格列净/二甲双胍组:恩格列净25 mg/d+二甲双胍2000 mg/d; 安慰剂

无显著变化。但上述2篇文献中均未具体描述血压变化情况,也没有列出相应 P 值。其中2篇文献^[3-4]中研究的受试者来源于同一项II期临床试验(EASE-1),是从不同角度进行分析的。

2.3 恩格列净对血糖相关参数的影响

研究恩格列净在1型糖尿病人群的随机对照试验多来自于EASE (Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy)研究。包括一项II期临床试验(EASE-1)^[4]和2项III期临床试验(EASE-2和EASE-3)^[5]。这些研究均将受试者随机分为安慰剂组、恩格列净2.5 mg/d组、恩格列净10 mg/d组及恩格列净25 mg/d组。在3项研究中有一致发现,相对于安慰剂,恩格列净各剂量组HbA1c、体质量均有明显下降,血糖达标时间有所增加,每日胰岛素总剂量有所降低,详见表2^[2-3,5]。

2.4 恩格列净对动脉功能的影响

1项随机对照试验^[6]中,41例1型糖尿病患者被随机分为:恩格列净25 mg/d组,二甲双胍2000 mg/d组、恩格列净25 mg/d+二甲双胍2000 mg/d组以及安慰剂组。主要研究药物对内皮功能和动脉硬度的影响,其中内皮功能以肱动脉血流介导扩张(brachial artery flow-mediated dilation, FMD)和反应性充血指数(reactive hyperaemia index, RHI)来衡量,而动脉硬度以脉搏波速度(pulse wave velocity, PWV)和颈总动脉僵硬度(β 僵硬度)来衡量。研究发现,在治疗12周后,与各组基线值相比,FMD、RHI均得到明

显改善,且各组间没有明显差异,而治疗期间安慰剂组FMD和RHI均未观察到变化。治疗12周后,与二甲双胍组和安慰剂组相比,恩格列净+二甲双胍组和恩格列净组均明显改善PWV($P<0.01$)。恩格列净+二甲双胍组颈动脉 β 硬度显著下降36.6%($P<0.05$)。单独使用二甲双胍及安慰剂对动脉僵硬度均没有影响。

2.5 恩格列净治疗1型糖尿病的安全性

以上研究中均未发现治疗相关的严重不良事件发生,也没有因不良事件而导致停药的事件发生。研究中使用恩格列净最常见的不良反应为低血糖反应、疲劳及生殖器感染。恩格列净各剂量下耐受性均良好,与安慰剂相比,低血糖发生率未增加,也没有糖尿病酮症酸中毒事件的报道。

3 讨论

肾脏中葡萄糖滤过和重吸收是血糖调节的重要环节。正常人群每日经肾小球滤过的葡萄糖约为180 g,再经肾脏主动转运将其几乎全部重吸收。SGLT-2是参与该过程的主要转运蛋白,高达90%的葡萄糖重吸收通过近端肾小管的SGLT-2来实现,其余通过钠-葡萄糖协同转运蛋白1(sodium-glucose Cotransporter 1, SGLT-1)重吸收。SGLT-2抑制剂通过抑制肾脏近曲小管SGLT-2的活性,减少肾脏对葡萄糖的重吸收,增加尿中葡萄糖排泄,从而降低血糖。目前,上市的SGLT-2抑制剂有达格列净、坎格列

净及恩格列净3种,这3种药物在分子结构以及对SGLT-2的选择性方面均存在差异,恩格列净的SGLT-2/SGLT-1选择性分别是达格列净和坎格列净的2倍和10倍^[7]。目前,在SGLT-2抑制剂中,EMA仅批准达格列净和索格列净作为胰岛素的辅助疗法,用于单用最优剂量胰岛素控制血糖不佳的1型糖尿病患者(BMI≥27 kg/m²);日本仅批准伊格列净L-脯氨酸用于1型糖尿病的辅助治疗。

恩格列净目前在国内批准主要适用于治疗2型糖尿病,尚未推荐用于1型糖尿病患者或用于治疗糖尿病酮症酸中毒,国内也尚未开展恩格列净应用于1型糖尿病人群的相关研究,因此本次纳入的文献均为英文文献。由于目前恩格列净用于1型糖尿病患者的研究尚少,而本次研究仅纳入了随机对照试验,提取数据过程中,发现各研究的干预措施和终点指标不尽相同,因此仅在此基础上作描述性的系统评价。上述纳入研究人群大多来自西方国家,其中一项研究^[2]中的人群来自日本,研究中提到日本人群中的PK/PD数据与非日本受试者相当。上述研究结果中均证实恩格列净能够有效降低1型糖尿病患者的FPG、HbA1c、体质量以及每日胰岛素的用量。

在研究过程中发现,恩格列净有多个剂量组,分别为2.5、10和25 mg/d,我国说明书中目前推荐的剂量是10 mg/d,空腹或进食后给药;在耐受本品的患者

中,剂量可以增加至25 mg/d。上述研究中患者使用25 mg/d的恩格列净,并没有增加药物相关不良反应,且UGE的增加、FPG及体质量的下降均呈剂量依赖性,提示恩格列净25 mg/d的给药剂量是安全有效的。

有研究^[6]提示恩格列净具有降低动脉硬化的特殊功效,可能有助于预防糖尿病心血管并发症,这一结果也可以支持其在其他大型临床研究中观察到的恩格列净的心脏保护作用^[8-9]。恩格列净改善动脉硬化作用可能与多重因素有关,例如减重、减少胰岛素用量和一定程度的利尿作用。恩格列净和二甲双胍对内皮功能的影响相似,而对动脉硬化参数的影响不同,恩格列净相比二甲双胍,除了能改善PWV外还能改善β硬度,而其与二甲双胍联用可能会产生协同作用。另外,部分研究^[2,5]中也提到了收缩压降低作用,是否与动脉硬化改善有关也有待进一步研究。既往有研究^[10-11]中还观察到在正常血糖条件下的收缩压下降,而在高血糖条件下则无变化,这也进一步提示高血糖本身对血压可能也有一定的影响。也有研究表明,口服降糖药降低血压的作用是通过血糖控制来实现的^[12],上述研究结果也印证了这一结论。

综上,通过循证评价发现恩格列净能够有效降低1型糖尿病患者的FPG、HbA1c、体质量及每日胰岛素用量;能够有效增加24 h UGE及血糖达标持续时间;

表2 不同研究中相对安慰剂组恩格列净组各项血糖相关参数的变化情况

纳入研究	24 h UGE (g/24 h)	糖化血红蛋白 (%)	空腹血糖 (mmol/L)	体质量(kg)	平均胰岛素总剂量 (U·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	血糖达标持续时间 (h/d)
Shimada等2018 ^[2]						
2.5 mg/d组	65.10*	-0.20*	-0.79*	-1.37*	-0.08*	2.7~4 ^Δ
0 mg/d组	81.19*	-0.35*	-2.42*	-1.47*	-0.10*	
25 mg/d组	98.11*	-0.20*	-3.31*	-1.70*	-0.09*	
Pieber等2015 ^[3]						
2.5 mg/d组	78.8*	-0.35*	-1.25*	-1.40*	-0.07*	-
10 mg/d组	114.7*	-0.36*	-1.71*	-1.60*	-0.09*	-
25 mg/d组	109.2*	-0.49*	-1.96*	-1.70*	-0.08*	-
Rosenstock等2018 ^[5]						
2.5 mg/d组	-	-0.28*	-	-1.80*	-6.4% ^{*Δ}	+1.0 ^Δ
10 mg/d组	-	-0.54*	-	-3.00*	-13.3% ^{*Δ}	+2.9 ^Δ
25 mg/d组	-	-0.53*	-	-3.40*	-12.7% ^{*Δ}	+3.1 ^Δ

注:24 h UGE表示24 h尿葡萄糖排泄量;*代表P<0.05;Δ代表文中未列出置信区间;-表示无数据

恩格列净能够改善动脉硬化及内皮功能;常见的不良反应有低血糖、疲劳和生殖器感染。恩格列净在单用最优剂量胰岛素控制血糖不佳的1型糖尿病患者中疗效显著,不良反应小,值得临床进一步开展研究。

【参考文献】

- [1] 张瑜,廖晓阳,赵茜,等. 钠-葡萄糖转运体2抑制剂辅助治疗成年人1型糖尿病的研究进展[J]. 中国全科医学, 2021, 24(6): 753-758.
- [2] Shimada A, Hanafusa T, Yasui A, et al. Empagliflozin as adjunct to insulin in Japanese participants with type 1 diabetes: Results of a 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(9):2190-2199.
- [3] Pieber T R, Fa Mulla S, Eilbracht J, et al. Empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: a 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(10):928-935.
- [4] Famulla S, Pieber T R, Eilbracht J, et al. Glucose exposure and variability with Empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: continuous glucose monitoring data from a 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1)[J]. *Diabetes Technol The*, 2016, 19(1):49-60.
- [5] Rosenstock J, Marquard J, Laffel L M, et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: the EASE trials [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(12):2560-2569.
- [6] Lunder M, Janic M, Japelj M, et al. Empagliflozin on top of metformin treatment improves arterial function in patients with type 1 diabetes mellitus [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(153):1-8.
- [7] 翁建平. 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂研究新进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8(11):645-648.
- [8] Zinman B, Wanner C, Lachin J M, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22):2117-2128.
- [9] Butler J, Zannad F, Fitchett D, et al. Empagliflozin improves kidney outcomes in patients with or without heart failure [J]. *Circ:Heart Fail*, 2019, 12(6):e005875.
- [10] Cherney D, Perkins B A, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2014, 129(5):587-597.
- [11] Cherney D Z, Perkins B A, Soleymanlou N, et al. The effect of Empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13:28.
- [12] Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. *Ann Med*, 2012, 44(4): 375-393.

收稿日期:2021-04-09

本文编辑:李君肇