

· 论 著 ·

GLP-1 受体激动剂对 2 型糖尿病患者骨折风险影响的 Meta 分析

张岩松¹ 王可可^{1,2} 刘力嘉³ 赵春阳^{1,2} 姜明燕^{1,2*}

1. 中国医科大学附属第一医院药学部, 辽宁 沈阳 110001

2. 中国医科大学药学院, 辽宁 沈阳 110122

3. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016

中图分类号: R969 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 07-0847-09

摘要: 目的 系统评价 GLP-1 受体激动剂 (GLP-1RAs) 对 2 型糖尿病患者骨折风险的影响。方法 系统检索 PubMed、Medline、Embase、Cochrane 图书馆、Web of science、CNKI 及万方数据库。根据纳入排除标准筛选使用 GLP-1RAs 治疗 2 型糖尿病的随机对照试验 (RCT)。利用 RevMan 5.0 及 Stata 12.0 软件进行分析。结果 最终纳入符合标准的 RCT36 篇, Meta 分析结果显示: 利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病患者骨折风险低于对照组, 差异有统计学意义 [$OR = 0.47, 95\% CI(0.24, 0.91), P = 0.024$], 而与对照组相比, GLP-1 RAs [$OR = 0.94, 95\% CI(0.64, 1.37), P = 0.735$]、艾塞那肽 [$OR = 1.81, 95\% CI(0.83, 3.95), P = 0.139$]、度拉鲁肽 [$OR = 1.21, 95\% CI(0.57, 2.58), P = 0.616$]、利西那肽 [$OR = 1.27, 95\% CI(0.50, 3.24), P = 0.617$] 及阿必鲁肽 [$OR = 0.70, 95\% CI(0.25, 2.20), P = 0.515$], 在骨折风险方面差异均无统计学意义。与对照组相比, GLP-1 RAs 治疗对 2 型糖尿病患者骨折骨密度 [$OR = 0.16, 95\% CI(-0.10, 0.42), P = 0.223$] 及血清钙 [$SMD = 0.17, 95\% CI(-0.20, 0.55), P = 0.358$] 水平差异均无统计学意义。结论 应用利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病可降低患者骨折发生风险, 而艾塞那肽等其他 GLP-1 RAs 及 GLP-1 RAs 总体骨折风险程度与对照组相似, 且 GLP-1 RAs 对 2 型糖尿病患者骨密度及血清钙作用与对照组程度相似。

关键词: 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂; 2 型糖尿病; 骨折; Meta 分析

A meta-analysis of GLP-1 receptor agonists for the fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus

ZHANG Yansong¹, WANG Keke^{1,2}, LIU Lijia³, ZHAO Chunyang^{1,2}, JIANG Mingyan^{1,2*}

1. Department of Pharmacy, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

2. School of Pharmaceutical Science, China Medical University, Shenyang 110122, China

3. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

* Corresponding author: JIANG Mingyan, E-mail: syjmy@126.com

Abstract: Objective To evaluate the effect of GLP-1 receptor agonists on the fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** PUBMED, MEDLINE, the Cochrane Library, EMBASE, Web of Science, CNKI, and Wanfang data base were searched. The randomized controlled trials (RCT) of GLP-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus were collected according to the inclusion and exclusion criteria. Meta-analysis was performed using RevMan 5.0 software and Stata 12.0 software. **Results** Thirty-six RCTs were included. The result of meta-analysis showed that the incidence of fracture in liraglutide group was significantly lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($OR = 0.47, 95\% CI 0.24, 0.91, P = 0.024$). No significant difference was shown in the incidence of fracture between control group and GLP-1 receptor agonists group ($OR = 0.94, 95\% CI 0.64, 1.37, P = 0.735$), exenatide ($OR = 1.81, 95\% CI 0.83, 3.95, P = 0.139$), dulaglutide ($OR = 1.21, 95\% CI 0.57, 2.58, P = 0.616$), lixisenatide ($OR = 1.27, 95\% CI 0.50, 3.24, P = 0.617$), and albiglutide ($OR = 0.70, 95\% CI 0.25, 2.20, P = 0.515$), respectively. In the aspects of the risk factors of fracture, bone mineral density and serum calcium, there were no significant differences between GLP-1 receptor agonists group and the control groups ($OR = 0.16, 95\% CI -0.10, 0.42, P = 0.223$ and $SMD = 0.17, 95\% CI -0.20, 0.55, P = 0.358$, respectively).

* 通讯作者: 姜明燕, Email: syjmy@126.com

Conclusion The use of liraglutide reduces fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. However, the use of other antidiabetic drugs or other GLP-1 receptor agonists has similar fracture risk compared with the control group. In addition, the effect of GLP-1 receptor agonists on bone mineral density and serum calcium is similar to that of the control group.

Key words: GLP-1 receptor agonists; Type 2 diabetes mellitus; Fractures; Meta-analysis

糖尿病是一种由于人体内胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗引发的,以血糖升高为主要表现的慢性代谢性疾病,以 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 最为常见^[1]。T2DM 患者机体持续的高血糖水平,会造成体内钙、磷电解质平衡状态被破坏,降低血钙、磷水平,从而刺激甲状旁腺功能亢进,增加甲状旁腺素的分泌,进而激活破骨细胞的溶骨作用,增加患者发生骨质疏松及骨折的风险^[2,3]。目前已有研究表明,多种降糖药物在控制患者血糖水平的同时也可影响患者的骨代谢。二甲双胍可促进骨形成,对骨代谢起正性作用^[4,5];而噻唑烷二酮类药物可降低骨密度,增加骨折风险^[6,7]。胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 是人体进食后肠道细胞分泌的一种具有促进胰岛素分泌作用的肠促激素,发挥降血糖作用的同时还具有增加降钙素分泌,抑制骨吸收的作用^[8,9]。人体分泌的 GLP-1 释放入血后很快被二肽基肽酶 (dipeptidyl peptidase 4, DPP-4) 降解而失去活性,以此为基础研制的新型降糖药物 GLP-1 受体激动剂 (GLP-1 receptor agonists, GLP-1 RAs) 作为 GLP-1 的类似物,不易被 DPP-4 降解,从而延长其生物活性,达到调节血糖的目的^[10]。然而日前 GLP-1 RAs 对于骨代谢影响的研究中,一篇 2014 年的 Meta 分析^[11]结果中 GLP-1 RAs 相比于其他降糖药物不会降低 T2DM 患者骨折风险;而另一篇 2015 年发表的 Meta 分析^[12],针对糖尿病及非糖尿病人群,选择艾塞那肽或利拉鲁肽干预治疗,结果表明总体上相比于其他药物或安慰剂,不能确定两药物对骨折风险有影响,但利拉鲁肽可降低骨折风险,而艾塞那肽增加骨折风险。本研究补充近几年的临床研究,针对 GLP-1 RAs 对于 T2DM 患者骨折风险的影响进行系统评价与分析,旨在明确 GLP-1 RAs 与骨折的关系,为 GLP-1 RAs 应用于临床提供更加全面、有力的依据。

1 材料和方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型: 随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT), 文种不限。

1.1.2 研究对象: 纳入标准: ①符合 1997 年美国糖

尿病协会 (ADA) 糖尿病诊断标准或 WHO 1998 年糖尿病诊断标准的 T2DM 患者; ②年龄 ≥ 18 周岁, 男女不限。

1.1.3 干预措施: 试验组为采用 GLP-1 RAs 治疗, 对照组为安慰剂或其他活性降糖药物, 周期 ≥ 24 周。

1.1.4 结局指标: 骨折发生率、骨密度、血清钙变化值。

1.1.5 排除标准: ①非 RCT 研究; ②非糖尿病人群、1 型糖尿病或其他类型糖尿病患者; ③药代动力学研究、综述; ④数据形式不符, 无法利用、未获得全文的研究。

1.2 检索策略

检索 Pubmed、Medline、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国期刊全文数据库 (CNKI) 及万方数据库。中文数据库检索策略: (GLP-1 受体激动剂 OR 胰高血糖素样肽 1 受体激动剂 OR 艾塞那肽 OR 利拉鲁肽 OR 利西那来 OR 阿必鲁肽 OR 他司鲁肽 OR 索玛鲁肽 OR 索马鲁肽 OR 度拉鲁肽 OR LY2189265) AND (2 型糖尿病 OR T2DM) AND (随机对照研究 OR RCT); 英文数据库检索策略: (glucagon-like peptide 1 receptor agonists OR GLP-1 receptor agonists OR GLP-1 Ra OR glucagon-like peptide 1 OR GLP-1 OR exenatide OR liraglutide OR taspoglutide OR albiglutide OR dulaglutide OR LY2189265 OR semaglutide OR lixisenatide) AND (type 2 diabetes mellitus or T2DM) AND (randomized controlled trials or RCT), 并追溯纳入文献的参考文献, 检索时间范围为从建库至 2017 年 4 月。

1.3 文献筛选与资料提取

由两名评价者根据纳入和排除标准独立对文献进行筛选, 并交叉核对纳入文献。若有分歧, 通过讨论解决, 或请第三人裁定。按照资料提取表格、相关资料信息, 提取信息包括: 作者、发表年份、临床试验编号、研究持续时间、干预措施、研究对象平均年龄、研究患者人数、基础治疗用药及发生骨折例数等。

1.4 偏倚风险评估

由两名研究者根据 Cochrane 风险偏倚评估工

具对纳入的 RCT 研究进行偏倚风险评价,评价指标包括:是否随机分配、是否分配隐藏、是否采用盲法、结果数据的完整性、选择性报告结果及其他偏倚。

1.5 统计学处理

采用 STATA12.0 软件进行统计学分析。计数资料采用比值比(odds ratio, OR)及其 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示,计量资料采用标准化均数差(SMD)及其 95% CI 表示。研究间的异质性采用 I^2 进行评估,若 $P \geq 0.10$, $I^2 \leq 50\%$,提示各研究间同质性好,采用固定效应模式进行分析;若 $P < 0.10$, $I^2 > 50\%$,提示各研究间存在异质性,探究异质性来源,若异质性对结果无实质性影响,采用随机效应模式进行分析。采用敏感性分析检测研究结果的稳定性;采用漏斗图及 Egger 对称性检验评价研究的发表偏倚。检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到中英文文献 4 739 篇,根据纳入排除标准分别对题目、摘要及全文进行筛选,排除不符合的文献 4 703 篇,最终纳入 36 篇 RCT,语种全部为英文。文献筛选流程图见图 1。

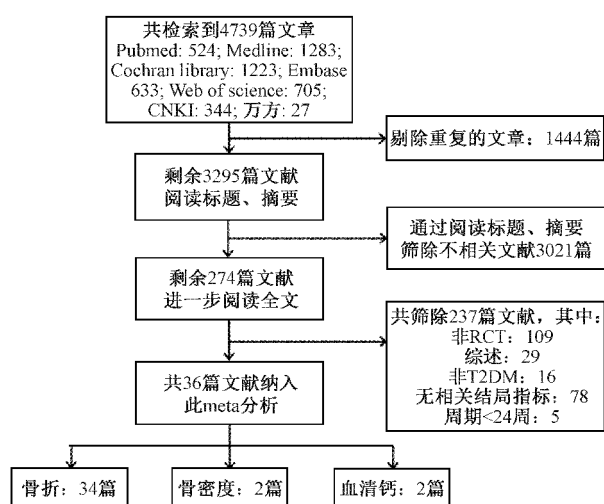


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow chart of the study selection

2.2 纳入研究的基本特征

纳入的 36 篇研究均为随机对照试验,语种均为英文,疗程 24 ~ 156 周不等。共 34 篇 RCT 报道了患者骨折发生情况,其中,GLP-1 受体激动剂共包括 5 种药物,分别为艾塞那肽、利拉鲁肽、度拉鲁肽、利西那肽和阿必鲁肽,其中艾塞那肽 10

篇^[13,15-17,26,27,31,37,44,45],利拉鲁肽 11 篇^[14,18,21,25,28,32,39,41,44-46],度拉鲁肽 7 篇^[22-24,29,31,43,46],利西那肽 7 篇^[20,30,33-36,40],阿必鲁肽 3 篇^[19,38,42]。28 篇研究^[13-40]为 GLP-1 RAs 与其他活性降糖药物或安慰剂对照,3 篇研究^[41-43]对照组包括其他降糖药物及安慰剂,3 篇^[44-46]为 GLP-1 RAs 之间的比较。此外,各 2 篇 RCT 报道了骨密度^[47,48]和血清钙^[21,48]指标。纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 偏倚风险评估

纳入的 36 篇文献中,27 篇文献^[13-16,20-25,27-29,31,33,35,37-42,44-48]明确具体随机化方法,9 篇文献^[17-19,26,30,32,34,36,43]仅提及随机而未表明具体随机化方法,文献风险不清楚;5 篇文献^[16,25,29,40,46]明确了分配隐藏的方法,其余 31 篇^[13-15,17-24,26-28,30-39,41-45,47,48]分配隐藏方法不完善;14 篇文献^[22,30-40,42,43]对受试者、研究人员与结局评价者实施了盲法,其余 22 篇^[13-21,23-29,41,44-48]未实施盲法;所有文献^[13-48]结果数据报告完整且不存在其他偏倚;1 篇^[47]文献无选择性偏倚存在,其余 35 篇^[13-46,48]不能完全排除选择性偏倚的存在,文献风险不清楚。偏倚风险详见图 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 GLP-1 受体激动剂对骨折发生率的影响:31 篇 RCT^[13-43]报道了 GLP-1 RAs 相比于其他活性降糖药物或安慰剂治疗患者发生骨折的例数,共纳入 19514 例患者,GLP-1 RAs 组 11857 例,对照组 7657 例,各研究结果异质性无统计学意义($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.992$),采用固定效应模型进行分析。结果显示两组骨折发生率差异无统计学意义 [$OR = 0.94$, 95% $CI (0.64, 1.37)$, $P = 0.735$],见图 3。表明 GLP-1 RAs 类药物相比于其他降糖药物或安慰剂对 2 型糖尿病患者骨折风险的影响作用不明显。分别选取受试者平均年龄及疗程两因素进行回归分析,结果显示患者年龄及疗程与骨折发生风险均无相关性($P > 0.05$)。

2.4.2 艾塞那肽对骨折发生率的影响:10 篇 RCT^[13,15-17,26,27,31,37,44,45]报道了应用艾塞那肽治疗 2 型糖尿病患者发生骨折的例数,其中 2 篇 RCT^[44,45]为艾塞那肽与利拉鲁肽对照,其余研究对照组包括胰岛素 5 篇^[13,15,17,26,27],格列美脲 1 篇^[16],安慰剂 2 篇^[31,37],共纳入 5640 例患者,艾塞那肽组 2918 例,对照组 2722 例,各研究结果异质性无统计学意义

表1 纳入研究基本特征

Table 1 Characteristics of the included studies

纳入研究	试验编号	治疗周期 (周)	试验组	对照组	平均年龄(岁)	例数 (试验组/对照组)	基础用药	骨折例数 (试验组)	骨折例数 (对照组)
Nauck2007 ^[13]	NCT00082407	52	艾塞那肽 10 mcg BID	门冬胰岛素	58.7 (9.0)	253/248	无	1	0
Charbonnel2013 ^[14]	NCT01296412	26	利拉鲁肽 1.2 mg QD	西格列汀	57.3 (10.4)	324/323	二甲双胍	0	3
Inagaki2012 ^[15]	NCT00935532	26	艾塞那肽 2 mg QW	甘精胰岛素	56.8 (10.80)	213/212	无	2	0
Gallwitz2012 ^[16]	NCT00359762	144	艾塞那肽 10 mcg BID	格列美脲	56.4 (9.60)	505/503	二甲双胍	6	5
Gallwitz2011 ^[17]	NCT00434954	26	艾塞那肽 10 mcg BID	门冬胰岛素	57.1 (9.97)	244/233	无	3	0
Mathieu2014 ^[18]	NCT01388361	26	利拉鲁肽 1.8 mg QD	门冬胰岛素	61.0 (9.2)	87/85	二甲双胍+胰岛素	0	1
Rosenstock2014 ^[19]	NCT00976391	52	阿必鲁泰 30 mg QW	赖脯胰岛素	55.6 (9.01)	285/281	胰岛素	0	3
Rosenstock2016 ^[20]	NCT02058147	30	利西那肽 20 mcg QD	甘精胰岛素	58.4 (9.3)	233/467	无	0	1
Gilbert2016 ^[21]	NCT00294723	104	利拉鲁肽 1.2 mg QD	格列美脲	53.0 (10.9)	251/248	无	4	3
			利拉鲁肽 1.8 mg QD			246/248		3	3
Umpierrez2014 ^[22]	NCT01126580	52	度拉鲁肽 0.75 mg QW	二甲双胍	55.56 (10.38)	270/268	无	0	0
			度拉鲁肽 1.5 mg QW			268/268		0	1
Araki2015 ^[23]	NCT01584232	26	度拉鲁肽 0.75 mg QW	甘精胰岛素	56.83 (10.92)	180/179	OADs	1	1
			度拉鲁肽 0.75 mg QW			271/262		1	0
Giorgino2015 ^[24]	NCT01075282	78	度拉鲁肽 1.5 mg QW	甘精胰岛素	56.66 (9.47)	272/262	二甲双胍+格列美脲	1	0
			利拉鲁肽 1.2 mg QD			221/218		0	1
Pratley2012 ^[25]	NCT00700817	78	利拉鲁肽 1.8 mg QD	西格列汀	55.3 (9.2)	218/218	二甲双胍	0	1
Heine2005 ^[26]	NCT00082381	26	艾塞那肽 10 mcg BID	甘精胰岛素	58.91 (9.13)	282/266	无	0	1
Diamant2014 ^[27]	NCT00960661	30	艾塞那肽 10 mcg BID	赖脯胰岛素	59.5 (9.43)	313/312	二甲双胍+胰岛素	2	0
Kaku2016 ^[28]	NCT01512108	52	利拉鲁肽 0.9 mg QD	OADs **	59.5 (11.1)	240/119	OADs *	0	1
			度拉鲁肽 0.75 mg QW			293/296		2	3
Blonde2015 ^[29]	NCT01191268	52	度拉鲁肽 1.5 mg QW	甘精胰岛素	59.36 (9.21)	295/296	胰岛素	1	3
			利西那肽 20 mcg QD			322/160		3	2
Bolli2011 ^[30]	NCT00763451	112	度拉鲁肽 0.75 mg QW	安慰剂	56.1 (9.3)	280/141	无	0	0
			度拉鲁肽 1.5 mg QW			279/141		0	0
Wysham2014 ^[31]	NCT01064687	26	艾塞那肽 10 mcg BID	安慰剂	55.65 (9.81)	278/141	二甲双胍+吡格列酮	1	0
Ahmann2015 ^[32]	NCT01617434	26	利拉鲁肽 1.8 mg QD	安慰剂	58.4 (10.2)	224/224	二甲双胍+胰岛素	1	1
Seino2015 ^[33]	NCT00866658	24	利西那肽 20 mcg QD	安慰剂	58.4 (10.2)	153/156	无	1	1
Onishi2015 ^[34]	NCT00713830	24	利西那肽 20 mcg QD	安慰剂	57.2 (9.9)	570/284	无	4	1
Pingei2013 ^[35]	NCT00763815	132	利西那肽 20 mcg QD	安慰剂	55.8 (9.5)	321/161	无	2	0
Ahren2013 ^[36]	NCT00712673	24	利西那肽 20 mcg QD	安慰剂	54.7 (9.7)	510/170	无	5	0
Buse, J. B2011 ^[37]	NCT00765817	30	艾塞那肽 10 mcg BID	安慰剂	59.01 (9.41)	137/122	胰岛素+OADs [#]	0	1
			阿必鲁泰 30 mg QW			100/101		1	0
Nauck2016 ^[38]	NCT00849017	156	阿必鲁泰 50 mg QW	安慰剂	52.9 (11.43)	99/101	无	0	0
			利拉鲁肽 1.8 mg QD			210/212		1	0
Davies2015 ^[39]	NCT01272232	56	利拉鲁肽 3.0 mg QD	安慰剂	54.9 (10.5)	422/212	OADs ***	0	0
			利拉鲁肽 0.6 mg QD			242/242		2	1
Riddle2013 ^[40]	NCT00715624	125	利拉鲁肽 1.2 mg QD	格列美脲	57.2 (9.6)	240/242	无	1	1
			利拉鲁肽 1.8 mg QD			242/242		0	1
			利拉鲁肽 0.6 mg QD			242/121		2	2
			利拉鲁肽 1.2 mg QD			240/121		1	2
Nauck2013 ^[41]	NCT00318461	104	利拉鲁肽 1.8 mg QD	安慰剂	56.7 (9.5)	242/121	二甲双胍	0	2
			利拉鲁肽 0.6 mg QD			242/121		0	2
			利拉鲁肽 1.2 mg QD			268/275		3	2
			利拉鲁肽 1.8 mg QD			268/122		3	3
Home2015 ^[42]	NCT00839527	156	阿必鲁泰 30 mg QW	吡格列酮	55.2 (9.46)	300/313	二甲双胍+格列美脲	2	2
			度拉鲁肽 0.75 mg QW			302/313		2	2
Weinstock2015 ^[43]	NCT00734474	104	度拉鲁肽 1.5 mg QW	安慰剂	54.09 (9.85)	300/177	二甲双胍	2	0
			度拉鲁肽 0.75 mg QW			302/177		2	0
Buse2013 ^[44]	NCT01029886	26	艾塞那肽	利拉鲁肽	56.6 (9.51)	461/450	无	1	0
Buse2009 ^[45]	NCT00518882	78	艾塞那肽	利拉鲁肽	56.7 (10.3)	232/235	OADs * * * *	4	0
Dungan2014 ^[46]	NCT01624259	26	度拉鲁肽	利拉鲁肽	56.65 (9.63)	299/300	二甲双胍	1	0
Renyuan2015 ^[47]	NCT01147627	24	艾塞那肽	胰岛素	50.31 (9.40)	20/21	无	-	-
				吡格列酮		20/21		-	-
Bunck2011 ^[48]	NCT00097500	44	艾塞那肽	甘精胰岛素	58.4 (7.8)	36/33	无	-	-

NOTE: BID: 每日两次; QD: 每日一次; QW: 每周一次; OADs: 磺脲类(格列本脲、格列齐特或格列美脲)和/或双胍类(二甲双胍或丁双胍); OADs*: 格列奈类、二甲双胍、 α -葡萄糖苷酶抑制剂或噻唑烷二酮; OAD **: OADs*基础上根据患者个体情况加用口服降糖药物或增加剂量; OADs ***: 二甲双胍、噻唑烷二酮类或磺脲类; OADs ****: 二甲双胍单药或磺脲类单药或联合; OADs #: 其他口服降糖药物

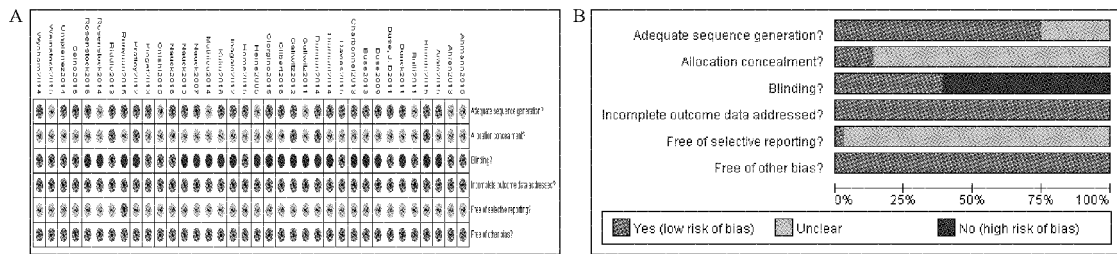


图 2 A. 纳入文献偏倚风险图 B. 纳入文献偏倚风险概述
Fig. 2 (A) Risk of bias of the included studies (B) Risk of bias of summary of the included studies

($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.762$), 采用固定效应模型进行分析。结果显示两组骨折发生率差异无统计学意义 [$OR = 1.81, 95\% CI(0.83, 3.95), P = 0.139$], 见图 4。表明艾塞那肽对 2 型糖尿病患者骨折发生的风险程度与对照组相似。

2.4.3 利拉鲁肽对骨折发生率的影响: 11 篇 RCT^[14, 18, 21, 25, 28, 32, 39, 41, 44-46] 报道了应用利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病患者发生骨折的例数, 其中 2 篇 RCT^[44, 45] 为利拉鲁肽与艾塞那肽对照, 1 篇^[46] 为利拉鲁肽与度拉鲁肽对照, 1 篇 RCT^[41] 对照组为格列美脲及安慰剂, 共纳入 6936 例患者, 利拉鲁肽组 4152 例, 对照组 2784 例, 各研究结果异质性无统计学意义 ($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.963$), 采用固定效应模型进行分析。结果显示利拉鲁肽组患者骨折发生率显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 [$OR = 0.47, 95\% CI(0.24, 0.91), P = 0.024$], 见图 5。结果表明利拉鲁肽与对照组相比可降低 2 型糖尿病患者骨折发生风险。

2.4.4 其他 GLP-1 RAs 对骨折发生率的影响: 其他 GLP-1 RAs 包括度拉鲁肽、利西那肽和阿必鲁肽, 报道 2 型糖尿病患者骨折例数的 RCT 分别为 7 篇^[22-24, 29, 31, 43, 46]、7 篇^[20, 30, 33-36, 40] 和 3 篇^[19, 38, 42], 纳入研究患者总数分别为 5245、3999 和 1521。三者各研究结果均无统计学异质性, 均采用固定效应模型进行分析, 分析结果分别为 [$OR = 1.21, 95\% CI(0.57, 2.58), P = 0.616$]、[$OR = 1.27, 95\% CI(0.50, 3.24), P = 0.617$] 和 [$OR = 0.70, 95\% CI(0.25, 2.20), P = 0.515$], 表明度拉鲁肽、利西那肽、阿必鲁肽相比于对照组对 2 型糖尿病患者骨折风险均具有相似的影响程度。

2.4.5 GLP-1 RAs 对骨密度的影响: 2 篇 RCT^[47, 48] 报道了应用 GLP-1 RA 艾塞那肽治疗对 2 型糖尿病患者骨密度的影响, 共纳入 131 例患者, 试验组 56 例, 对照组 75 例, 其中 1 篇 RCT^[47] 分别与胰岛素及

吡格列酮对照。各研究患者基线骨密度水平无统计学差异 [$SMD = 0.13, 95\% CI(-0.13, 0.39), P = 0.330$]。各研究间异质性无统计学差异 ($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.506$), 采用固定效应模型进行分析。结果显示两组差异无统计学意义 [$OR = 0.16, 95\% CI(-0.10, 0.42), P = 0.223$], 见图 6。表明 GLP-1 RA 艾塞那肽与对照组相比对 2 型糖尿病患者骨密度影响程度不明显。

2.4.6 GLP-1 RAs 对血清钙的影响: 2 篇 RCT^[21, 48] 报道了应用 GLP-1 RAs 治疗对 2 型糖尿病患者血清钙的影响, GLP-1 RAs 组包括艾塞那肽和利拉鲁肽, 对照组分别为胰岛素和格列美脲, 共纳入 105 例患者, 试验组 63 例, 对照组 42 例。各研究患者基线血清钙水平无统计学差异 [$SMD = 0.17, 95\% CI(-0.20, 0.55), P = 0.358$]。各研究间异质性无统计学差异 ($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.975$), 采用固定效应模型进行分析。结果显示两组差异无统计学意义 [$OR = 0.15, 95\% CI(-0.22, 0.52), P = 0.420$], 见图 7。表明 GLP-1 RA 相比于对照组对 2 型糖尿病患者血清钙水平影响程度相似。

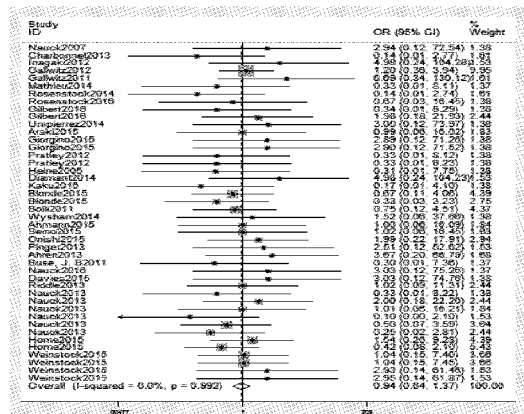


图 3 GLP-1 受体激动剂对骨折风险的影响
Fig. 3 Forest plots of fracture risk for GLP-1 RAs

2.4.7 发表偏倚分析: 以骨折为分析目标作漏斗

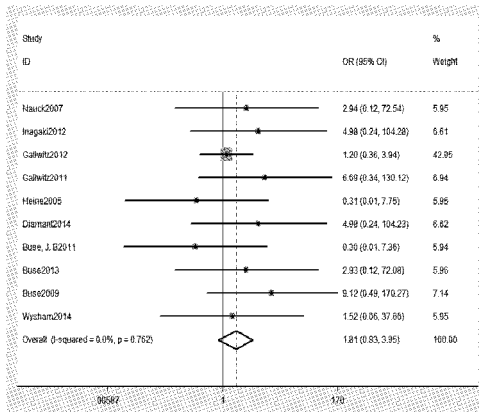


图 4 艾塞那肽对骨折风险的影响

Fig. 4 Forest plots of fracture risk for exenatide

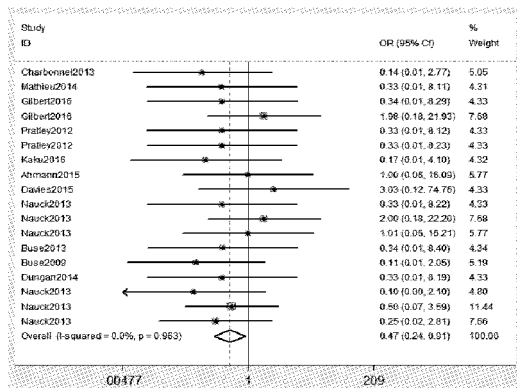


图 5 利拉鲁肽对骨折风险的影响

Fig. 5 Forest plots of fracture risk for liraglutide

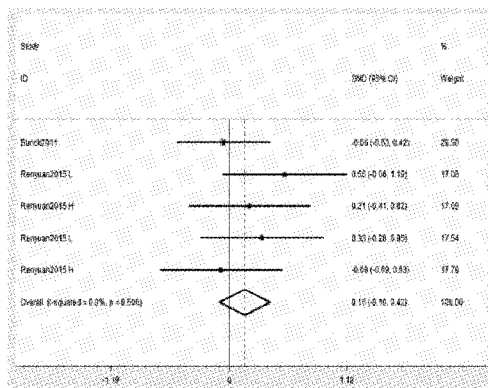


图 6 艾塞那肽对骨密度变化的影响

Fig. 6 Forest plots showing change in bone mineral density for exenatide

图,漏斗图趋势较对称,Egger 对称性检验结果 $P = 0.767$,差异无统计学意义,不存在发表偏倚。骨密度及血清钙指标由于纳入的符合标准的研究较少,发表偏倚无法准确评估。

2.4.8 敏感性分析:对研究骨折的文章进行了敏感

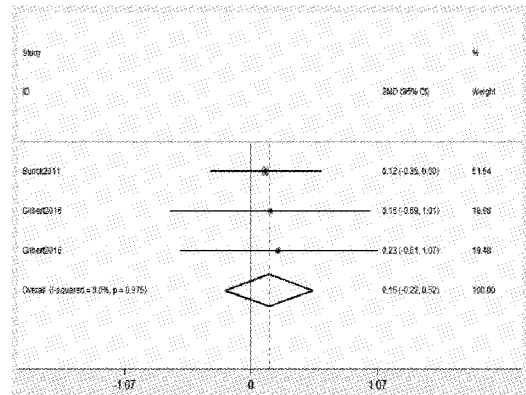


图 7 GLP-1RAs 对血清钙水平的影响

Fig. 7 Forest plots showing change in serum calcium for GLP-1 RAs

性分析,逐一剔除每一个纳入的 RCT 后,新的效应量合并结果与未剔除前的合并结果对比,二者未发生较大变化,说明敏感性较低,提示本研究分析结果较稳定。

3 讨论

本研究系统评价了 GLP-1 受体激动剂对 2 型糖尿病患者骨折发生风险的影响,结果显示利拉鲁肽具有降低患者骨折发生风险的作用,而艾塞那肽等其他 GLP-1RAs 与 2 型糖尿病患者骨折的发生无明显相关性。分析此差异来源,可能与生物药与人体之间的同源性相关,利拉鲁肽是通过对人 GLP-1 分子结构局部修饰加工而成,与人体内 GLP-1 同源性高达 97%^[49]。先前的文献报道,GLP-1 RAs 在有效降低患者血糖水平、显著降低体重及改善三酰甘油和血压的同时,对患者骨吸收作用可能具有一定影响^[8-10,50]。关于 GLP-1 RAs 对骨代谢影响的研究,Mabilleau 等^[11]的 Meta 分析结果表明 GLP-1 RAs 相比于其他降糖药物不会降低 T2DM 患者骨折风险;而 Su 等^[12]于 2015 年发表的 Meta 分析,针对糖尿病及非糖尿病人群,分析结果艾塞那肽和利拉鲁肽总体上相比于其他药物或安慰剂,不能确定两药物对骨折风险有影响,但利拉鲁肽可降低骨折风险,而艾塞那肽增加骨折风险。但两 Meta 分析纳入的研究数量较少,其中 2014 年的分析最终只纳入了 7 篇文章,2015 年的分析纳入了 16 个临床试验。此外,Driessen 等^[51]在 2015 年发表的一项关于 GLP-1 RAs 对比其他降糖药物骨折发生风险的病例对照研究中,研究结果显示 GLP-1RAs 与降低骨折风险无关,同时分别按性别及年龄分层后结果仍无关。因

此,针对 GLP-1 RAs 与糖尿病患者骨折发生风险的影响作用,现有的研究结果尚不完全明确,有必要收集更多的临床证据,为 GLP-1 RAs 应用于糖尿病患者的治疗提供参考。

本研究结果显示利拉鲁肽组与对照组相比,骨折发生率差异有统计学意义 ($P < 0.05$),表明利拉鲁肽相比于其他药物可降低 2 型糖尿病患者骨折发生风险。而其他 GLP-1 RAs 艾塞那肽、度拉鲁肽、利西那肽和阿必鲁肽组相比于对照组,骨折发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),表明 GLP-1 RAs 总体上对 2 型糖尿病患者骨折风险的影响程度与对照组相似,且艾塞那肽、度拉鲁肽、利西那肽及阿必鲁肽与对照组对 2 型糖尿病患者骨折发生风险影响程度相似。同时本研究针对骨折的危险因素骨密度及血清钙水平两个指标进行评价,GLP-1 RAs 组与对照组相比在骨密度及血清钙水平上,两者差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),但由于符合的 RCT 文章数较少,各指标仅纳入 2 篇 RCT 进行分析,样本量相对较少,尚有待进一步针对 GLP-1 RAs 对 2 型糖尿病患者骨密度及血清钙水平作用进行系统评价与分析。

本研究仍存在一定的局限性。首先,纳入的 RCT 中,22 篇 RCT 未针对受试者、研究人员或结局评价者实施盲法,可能影响本 Meta 分析的证据强度;其次,药物对骨组织结构产生影响可能需要一段较长的时间历程,而大多数 RCT 以针对药物疗效及安全性评价为主要研究目的而非研究患者因药物作用影响骨折发生的情况,试验周期以 26~52 周为多数,骨折发生例数较少;同时,由于骨折事件发生例数较少,本 Meta 分析暂时无法针对 GLP-1RAs 对受试者不同部位骨折风险的影响进行系统分析,如不同的试验中出现的手部骨折、下肢骨折及踝关节骨折等。

综上,GLP-1 RA 利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病时,患者发生骨折的风险显著低于其他降糖药物,而艾塞那肽等其他 GLP-1 RAs 及 GLP-1 RAs 总体分析对 2 型糖尿病患者骨折发生的影响与对照组药物相比风险相似,同时 GLP-1 RAs 对 2 型糖尿病患者骨密度及血清钙指标水平的作用同样与其他降糖药物作用程度相似。关于 GLP-1 RAs 对 2 型糖尿病患者骨折风险影响这一研究方向准确结论的得出,尚需更多设计良好的高质量随机对照试验数据的支持。

致谢: 特别感谢辽宁省科学技术计划项目“基于 CAP 国际认证的新药临床评价共性技术及应用”

(No. 2014226033);中国医科大学附属第一医院院内基金(FSFH201718)对本研究的大力支持。

【参 考 文 献】

- [1] 范伟, 刘强, 田红旗. 糖尿病药物研发的新进展. 中国新药杂志, 2013(21):2503-2509.
Fan W, Liu Q, Tian HQ. New progress in the research and development of anti-diabetic drugs. Chinese Journal of New Drugs, 2013(21):2503-2509. (in Chinese)
- [2] 冯正平, 邓华聪. 糖尿病性骨质疏松发病机制的研究进展. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(3):281-285.
Feng ZP, Deng HQ. The research progress in the mechanism of the development of diabetic osteoporosis. Chin J Osteoporos, 2012, 18(3):281-285. (in Chinese)
- [3] Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. American Journal of Epidemiology, 2007, 166(5):495.
- [4] Cortizo AM, Sedlinsky C, McCarthy AD, et al. Osteogenic actions of the anti-diabetic drug metformin on osteoblasts in culture. Eur J Pharmacol. 2006, 536(1-2):38-46.
- [5] 刘冬梅, 刘建民. 二甲双胍对骨代谢的影响. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2010, 03(2):133-136.
Liu DM, Liu JM. Effects of metformin on bone metabolism. Chin J Osteoporos Bone Miner Res, 2010, 3(2):133-136. (in Chinese)
- [6] Chen HH, Horng MH, Yeh SY, et al. Glycemic control with thiazolidinedione is associated with fracture of T2DM patients. Plos One, 2015, 10(8):e0135530.
- [7] Billington EO, Grey A, Bolland MJ. The effect of thiazolidinediones on bone mineral density and bone turnover: systematic review and meta-analysis. Diabetologia, 2015, 58(10):2238-2246.
- [8] 刘平, 马秀才, 傅德皓. 胰高血糖素样肽-1 对骨质疏松症骨代谢影响的研究进展. 中国医院药学杂志, 2015, 35(12):1155-1157.
Liu P, Ma XC, Fu DH. Researches on effects of glucagon-like peptide-1 on bone metabolism in patients with osteoporosis. Chin Hosp Pharm J, 2015, 35(12):1155-1157. (in Chinese)
- [9] Muscogiuri G, Cignarelli A, Giorgino F, et al. GLP-1: benefits beyond pancreas. Journal of Endocrinological Investigation, 2014, 37(12):1143-1153.
- [10] 朱延华, 翁建平. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂类药物的临床应用. 中国实用内科杂志, 2014, 34(10):942-946.
Zhu YH, Weng JP. The clinical experience of GLP-1 receptor agonist drugs. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2014, 34(10):942-946. (in Chinese)
- [11] Mabileau G, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: A meta-analysis of randomized clinical trials. Journal of Diabetes, 2014, 6(3):260-266.
- [12] Su B, Sheng H, Zhang M N, et al. Risk of bone fractures

- associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*, 2015, 48(1): 107-115.
- [13] Nauck MA, Duran S, Kim D, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia*, 2007, 50(2): 259-267.
- [14] Charbonnel B, Steinberg H, Eymard E, et al. Efficacy and safety over 26 weeks of an oral treatment strategy including sitagliptin compared with an injectable treatment strategy with liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: a randomised clinical trial. *Diabetologia*, 2013, 56(7): 1503-1511.
- [15] Inagaki N, Atsumi Y, Oura T, et al. Efficacy and safety profile of exenatide once weekly compared with insulin once daily in Japanese patients with type 2 diabetes treated with oral antidiabetes drug(s): results from a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, multicenter, noninferiority study. *Clinical Therapeutics*, 2012, 34(9): 1892-1908.
- [16] Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2012, 379(9833): 2270-2278.
- [17] Gallwitz B, Bohmer M, Segiet T, et al. Exenatide twice daily versus premixed insulin aspart 70/30 in metformin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized 26-week study on glycemic control and hypoglycemia. *Diabetes Care*, 2011, 34(3): 604-606.
- [18] Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, et al. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (Begin: Victoza Add-on). *Diabetes Obesity & Metabolism*, 2014, 16(7): 636-644.
- [19] Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, et al. Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro. *Diabetes Care*, 2014, 37(8): 2317-2325.
- [20] Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of lixilan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the lixilan randomized trial. *Diabetes Care*, 2016, 39(11): 2026-2035.
- [21] Gilbert MP, Marre M, Holst JJ, et al. Comparison of the long-term effects of liraglutide and glimepiride monotherapy on bone mineral density in patients with type 2 diabetes. *Endocrine Practice*, 2016, 22(4): 406-411.
- [22] Umpierrez G, Povedano ST, Manghi FP, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*, 2014, 37(8): 2168-2176.
- [23] Araki E, Inagaki N, Tanizawa Y, et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide in combination with sulphonylurea and/or biguanide compared with once-daily insulin glargine in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, open-label, phase III, non-inferiority study. *Diabetes Obesity & Metabolism*, 2015, 17(10): 994-1002.
- [24] Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care*, 2015, 38(12): 2241-2249.
- [25] Pratley RE, Nauck MA, Bailey T, et al. Efficacy and safety of switching from the DPP-4 inhibitor sitagliptin to the human GLP-1 analog liraglutide after 52 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, open-label trial. *Diabetes Care*, 2012, 35(10): 1986-1993.
- [26] Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes - A randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 2005, 143(8): 559-569.
- [27] Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2014, 37(10): 2763-2773.
- [28] Kaku K, Kiyosue A, Ono Y, et al. Liraglutide is effective and well tolerated in combination with an oral antidiabetic drug in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, 52-week, open-label, parallel-group trial. *Journal of Diabetes Investigation*, 2016, 7(1): 76-84.
- [29] Blonde L, Jendle J, Gross J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet*, 2015, 385(9982): 2057-2066.
- [30] Bolli GDS, Niemoeller E, Boka G, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily versus placebo in patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled on metformin (GetGoal-F1). *Diabetologia*, 2011, 54: S316-S317.
- [31] Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care*, 2014, 37(8): 2159-2167.
- [32] Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obesity & Metabolism*, 2015, 17(11): 1056-1064.
- [33] Seino Y, Ikeda Y, Niemoeller E, et al. Efficacy and safety of lixisenatide in Japanese patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with basal insulin +/-sulfonylurea: a subanalysis of

- the GetGoal-L-Asia study. *Horm Metab Res*, 2015, 47 (12): 895-900.
- [34] Onishi Y, Niemoeller E, Ikeda Y, et al. Efficacy and safety of lixisenatide in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by sulfonylurea with or without metformin: Subanalysis of GetGoal-S. *Journal of Diabetes Investigation*, 2015, 6(2): 201-209.
- [35] Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P). *Diabetes Obesity & Metabolism*, 2013, 15(11): 1000-1007.
- [36] Ahren B, Leguizamo DA, Miossec P, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily morning or evening injections in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin (GetGoal-M). *Diabetes Care*, 2013, 36(9): 2543-2550.
- [37] Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2011, 154(2): 103-112.
- [38] Nauck MA, Stewart MW, Perkins C, et al. Efficacy and safety of once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 2): 52 week primary endpoint results from a randomised, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetologia*, 2016, 59(2): 266-274.
- [39] Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the scale diabetes randomized clinical trial. *JAMA*. 2015, 314(7): 687-699.
- [40] Riddle MC, Aronson R, Home P, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care*, 2013, 36(9): 2489-2496.
- [41] Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. *Diabetes Obesity & Metabolism*, 2013, 15(3): 204-212.
- [42] Home PD, Shamanna P, Stewart M, et al. Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5. *Diabetes Obesity & Metabolism*, 2015, 17(2): 179-187.
- [43] Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, et al. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. *Diabetes Obesity & Metabolism*, 2015, 17(9): 849-858.
- [44] Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet*, 2013, 381(9861): 117-124.
- [45] Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*, 2009, 374(9683): 39-47.
- [46] Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*, 2014, 384(9951): 1349-1357.
- [47] Li R, Xu W, Luo S, et al. Effect of exenatide, insulin and pioglitazone on bone metabolism in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Acta Diabetologica*, 2015, 52(6): 1083-1091.
- [48] Bunck MC, Eliasson B, Cornér A, et al. Exenatide treatment did not affect bone mineral density despite body weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obesity & Metabolism*, 2011, 13(4): 374.
- [49] 杨懿, 高新, 宋海峰. GLP-1 受体激动剂的临床研究进展. *中国新药杂志*, 2015, 24(19): 2203-2208.
Yang Y, Gao X, Song HF. Clinical research progress of GLP-1 agonists. *Chinese Journal of New Drugs*, 2015, 24(19): 2203-2208. (in Chinese)
- [50] Alan JG. AACE Comprehensive diabetes management algorithm. *Endocr Pract*, 2013, 19: 327-336.
- [51] Driessen J, van Onzenoort H, Starup-Linde J, et al. Use of glucagon-like-peptide 1 receptor agonists and risk of fracture as compared to use of other anti-hyperglycemic drugs. *Calcified Tissue International*, 2015, 97(5): 506-515.

(收稿日期: 2017-11-20; 修回日期: 2018-02-28)

更正说明

我刊 2018 年第 5 期刊发的李文惠、韩雪、贾为宗、张静、孙增鑫的文章《老年肌肉减少与离心抗阻训练研究进展》中韩雪的单位由于排校失误, 由刊登的沧州医学高等专科学校医学系内科教研室更改为沧州医学高等专科学校医学系内科教研室, 特此说明。