

Analysis of Influencing Factors Based on Type 2 Diabetes Complicated with Cardiovascular Disease

Xiangren Gu

First People's Hospital of Yongding District, Zhangjiajie, Hunan, 427000, China

Abstract

This study examined the analysis of factors affecting cardiovascular disease and type 2 diabetes, and the effect of kanarijing on the treatment of type 2 diabetes in patients with cardiovascular disease. Changes in HbA1c, body weight, and systolic blood pressure were assessed through a meta-analysis of data from four phase 3 studies. Assess safety based on adverse event reports. It was found that carnarnet reduced the risk of HbA1c, body weight, and systolic blood pressure in type 2 diabetic patients with cardiovascular disease, without leading to adverse events. It was concluded that the efficacy and safety of kanarianjing were basically the same in patients with type 2 diabetes mellitus with different degrees of cardiovascular disease, and were generally well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus. Because CV disease is a heavy burden for patients with type 2 diabetes, there is a great clinical demand for patients with type 2 diabetes and CV disease to seek safe and effective treatment strategies. The results of this study provide some guidance for the treatment of patients with type 2 diabetes and CV disease.

Keywords

type 2 diabetes; cardiovascular disease; Net Kanari

Fund Project

Scientific Research Project of Hunan Provincial Department of Education (Project No.:18C1166).

基于 2 型糖尿病并发心血管疾病的影响因素分析

谷祥任

湖南省张家界市永定区第一人民医院, 中国·湖南 张家界 427000

摘要

本研究探讨了心血管疾病和 2 型糖尿病患者之间影响因素的分析, 并探讨了卡那列净对于患有心血管疾病的 2 型糖尿病患者的治疗效果。通过对四个 3 期研究的数据进行汇总分析, 评估 HbA1c, 体重和收缩压等指标的变化。根据不良事件的发生情况报告评估安全性。结果发现卡那列净可降低患有心血管疾病的 2 型糖尿病患者的 HbA1c, 体重和收缩压, 且不会导致不良事件发生的概率。得出结论, 卡那列净的疗效和安全性在 2 型糖尿病合并不同程度的心血管疾病的患者中效果基本一致, 在 2 型糖尿病患者中普遍耐受良好。由于 CV 疾病对于 2 型糖尿病患者是很重的负担, 为 2 型糖尿病和 CV 疾病的患者寻求安全有效的治疗策略具有极大的临床需求, 本文的研究结果对于 2 型糖尿病和 CV 疾病患者的治疗提供了一定的指导意义。

关键词

2 型糖尿病; 心血管疾病; 卡那列净

基金项目

湖南省教育厅科学研究项目 (项目编号: 18C1166)。

1 引言

在过去的 40 年中, 已经观察到在糖尿病和非糖尿病患者中由心血管 (CV) 和冠心病 (CHD) 引起的死亡事件的概率已降低了约 70%, 推测是源于在心血管风险因素管理和介入心脏病学方面得到了重大发展^[1]。此外, 在过去的几十年中, 患有糖尿病患者的死亡率降低, 预期寿命也得到显著提高^[2]。匹兹堡糖尿病并发症流行病学研究两个不同糖尿病诊断时期

(1950–1964 年与 1965–1980 年) 群体的比较, 发现预期寿命增加了约 14 年^[3]。然而, 与没有糖尿病的人相比, 患有糖尿病的人的 CV 总体风险在男性中增加了 2 到 3 倍, 在女性中增加了 3 到 5 倍^[4]。

目前, 2 型糖尿病影响全球约 4 亿成年人, 每年造成 500 万人死亡。这些死亡中的大多数是由于心血管 (CV) 并发症引起的^[1]。2 型糖尿病患者 CV 风险增加的其他主要因素包括

并发症,例如高血压和血脂异常^[5]。这些并发症的存在以及伴随用药的相关要求可能在治疗2型糖尿病和具有CV病史或CV危险因素的患者中造成在较大的隐患^[6],某些药物可能不适用于患有2型糖尿病和CV疾病的患者。例如,磺脲类药物格列吡嗪^[7]和格列本脲^[8]的处方信息包括可能增加心血管死亡风险的警告,吡格列酮的处方信息包括可能造成充血性心力衰竭^[9]。此外,美国糖尿病协会的指南建议不要在2型糖尿病和冠心病患者中使用与低血糖症相关的药物。总之,需要在患有2型糖尿病和CV病史/风险因素的人群中使用有效且耐受性良好的降血糖药;理想的此类药物不仅可以提供好的血糖控制,还可以对CV危险因素(例如体重,高血压和血脂异常)产生有利影响^[10]。

卡那列净是一种钠葡萄糖共转运蛋白2(SGLT2)抑制剂,已被批准用于治疗成人2型糖尿病,卡那列净可降低肾脏的葡萄糖阈值,从而促进了尿葡萄糖排泄(UGE),并导致轻度的渗透性利尿和热量损失^[11]。卡那列净的作用机制独立于胰岛素,并且与其他降血糖药互补,造成低血糖的内在风险较低。在3期临床试验中,卡那列净已被证明可通过单药治疗和与其他降血糖药联合使用在2型糖尿病患者中改善血糖控制,并降低体重和血压(BP)^[12]。本文基于CV病史和CV危险因素评估了卡那列净在2型糖尿病患者中的疗效和安全性^[13]。

2 资料与方法

2.1 一般资料

基于四项为期26周的关于2型糖尿病患者使用100和300mg卡那列净的随机三期研究的汇总数据进行分析。这些研究包括在饮食和运动控制不足的2型糖尿病患者中评估卡那列净与安慰剂相比的疗效^[14],以及联合二甲双胍治、磺脲类药物和二甲双胍加吡格列酮的疗效。在26周的双盲核心治疗期间,患者随机接受卡格列净100或300mg或安慰剂治疗,每天一次,持续26周^[15]。

2.2 纳入标准

研究的主要纳入标准见表1。

表1 主要纳入标准

研究	纳入标准		
	年龄	HbA1c (%)	eGFR (mL/min)
单项研究	20-70	7.0-10.0	≥50
联合研究	20-70	7.0-10.5	≥55

关键排除标准包括:预处理阶段的重复禁食血浆葡萄糖(FPG)通常≥15.0mmol/L。糖尿病酮症酸中毒或1型糖尿病的病史;筛查后3个月内有心肌梗塞,不稳定型心绞痛,血运重建过程或脑血管意外的病史;不受控制的高血压;筛查时丙氨酸氨基转移酶水平>正常值上限的2倍或正常或总胆红素>正常值上限的1.5倍^[16]。

2.3 实验设计

接受方案指定降血糖药治疗的合格患者进入2周安慰剂磨合期。未接受方案规定的降血糖药治疗的患者在安慰剂磨合期之前进入8至12周的调整/剂量稳定期。安慰剂磨合期结束后,将患者随机(1:1:1)服用卡那列净100或300mg或安慰剂。

所有研究均根据赫尔辛基宣言中的道德原则进行,并符合良好临床规范和适用的法规要求。参与中心的机构审查委员会和独立道德委员会已获得批准,参与前所有患者均已提供书面知情同意书。

2.4 评估标准

对研究结果进行分析,将在四个临床试验中接受卡那列净100或300mg或安慰剂的患者数据汇总并在四个不同的亚组中进行分析:(1)CV病史;(2)高血压病史;(3)基线使用他汀类药物;(4)基线时(0-1或≥2)的心血管危险因素数量,因素包括吸烟,2型糖尿病病史≥10年,基线高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)<39mg/dL,基线白蛋白与肌酐之比≥30mg/g),并筛查收缩压>140mmHg。在第26周评估的每个亚组的标准包括HbA1c,体重和收缩压的相对于基线的变化。各个亚组的安全性评估包括不良事件的总体发生率,导致停药的不良事件,与研究药物有关的不良事件,严重的不良事件和死亡情况^[17]。

2.5 统计学分析

使用SPSS20.0软件进行统计学分析。数据表示为平均值±SD。单向方差分析(ANOVA)用来分析比较多组数据的差异值。Dunnnett的测试法用来比较每组实验组数据与对照的差异。以P<0.05表示差异显著,具有统计学意义。

3 结果与讨论

3.1 一般情况

本研究共纳入2451名患者,其中176例有CV病史,

1347例有高血压病史，有1140例在基线使用他汀类药物；CV危险因素为0或1的患者为1842名，CV ≥ 2的患者为609。在总体人群中，各治疗组之间的患者人口统计学特征和疾病特征总体上是平衡的。

通常，心血管风险较高的患者的基线体重和收缩压值较高，在所有亚组中，卡那列净100和300 mg的HbA1c从基线到第26周的平均变化均大于安慰剂；在所有亚组中，使用卡那列净100和300 mg时，从基线到第26周的平均体重变化和收缩压也大于安慰剂。

3. 2 卡那列净的安全性评估

卡那列净100和300 mg在具有CV病史或CV危险因素的病人之间显示普遍耐受。卡那列净100和300 mg和安慰剂组的总体不良事件，导致停药的不良事件和严重不良事件的发生率相似（表2-4）。

表2 对于有CV疾病病史病人的安全性评估结果

不良事件(%)	有CV疾病			无CV疾病		
	安慰剂	卡那列净100 mg	卡那列净300 mg	安慰剂	卡那列净100 mg	卡那列净300 mg
不良事件	62.5	56.2	64.8	55.6	61.8	59.4
导致停药的不良事件	0	6.5	6.2	3.2	4.8	3.6
与研究药物有关的不良事件	11.5	15.2	13.5	16.8	18.2	17.5
严重不良事件	4.6	5.2	6.2	4.4	3.2	5.1
死亡	0	0	1.1	0.5	0	0

表3 对于有高血压病史病人的安全性评估结果

不良事件(%)	有高血压			无高血压		
	安慰剂	卡那列净100 mg	卡那列净300 mg	安慰剂	卡那列净100 mg	卡那列净300 mg
不良事件	63.5	62.5	58.6	54.3	69.2	61.8
导致停药的不良事件	3.3	4.6	2.8	6.2	5.1	3.9
与研究药物有关的不良事件	14.6	19.2	21.5	18.2	17.6	14.9
严重不良事件	4.5	4.8	2.3	1.1	1.8	0.9
死亡	0.5	0	0.2	0	0	1.5

表4 对于基线他汀类药物的使用病人的安全性评估结果

不良事件(%)	使用基线他汀类药物			不使用基线他汀类药物		
	安慰剂	卡那列净100 mg	卡那列净300 mg	安慰剂	卡那列净100 mg	卡那列净300 mg
不良事件	66.2	71.2	59.6	62.8	64.8	58.6
导致停药的不良事件	6.5	3.8	4.2	4.9	5.2	3.4
与研究药物有关的不良事件	11.8	14.6	14.2	16.2	13.8	17.2
严重不良事件	1.2	4.4	6.1	5.2	3.4	3.9
死亡	0	0	0.9	1.0	0.3	0.2

3. 3 讨论

糖尿病属于常见的内分泌紊乱性疾病。随着我国人民生活水平的提高，患有糖尿病的人数也越来越多，而2型糖尿病能够引起严重的心血管疾病，严重威胁着患者的生活与健康。2型糖尿病又名成人发病型糖尿病，多在35~40岁之后发病，占糖尿病患者90%以上。2型糖尿病患者体内产生胰岛素的能力并非完全丧失，有的患者体内胰岛素甚至产生过多，但胰岛素的作用效果较差。通过数据分析和分析，可以看出2型糖尿病可以直接导致心血管疾病，同时影响肾衰竭，皮肤症状和低血糖症。这不仅与患者的年龄和生活方式有关，而且还归因于个人体质的差异。心血管疾病对2型糖尿病患者的健康构成最大的威胁，尤其对老年患者更威胁生命，常见并发症包括严重出血和神经病。同时，心血管疾病的发生与病程长短直接相关，如果不及时治疗，将给以后的治疗带来很大困难，甚至有些患者会因糖尿病而截肢或失明^[18]。

考虑到在过去的几十年中，HbA1c水平、高血压和血脂异常反映了2型糖尿病患者的血管危险因素，本研究从卡格列净的四项为期26周的研究中收集数据。这些分析的结果表明，无论是否存在CV病史，高血压病史，基线他汀类药物使用或CV危险因素的数量，使用卡格列净治疗都能显著降低HbA1c，体重、收缩压、高血压和血脂水平。在所有亚组中两种剂量的卡格列净通常耐受性良好，安全性与临床试验报道一致。不良事件发生情况在卡格列净组和安慰剂组中相似。

鉴于CV疾病对于2型糖尿病患者来说是很重的负担，一些研究建议采用多因素管理2型糖尿病的方法。卡格列净已被证明可在包括患心血管疾病的风险较高的老年人(≥65岁和≥75岁)的2型糖尿病患者中造成HbA1c，体重和血脂的显著改善。为了改善血脂异常，欧洲心脏病学会建议对所有40岁以上的2型糖尿病患者和某些CV疾病风险较高的年轻患者使用他汀类药物治疗，但只有不到50%的患者在基线时使用他汀类药物。研究表明，他汀类药物可造成2型糖尿病患者HbA1c水平升高。在本研究中，无论是否使用基线他汀类药物，卡格列净治疗均能为2型糖尿病患者的HbA1c提供有意义的临床改善。

对于有CV病史和CV危险因素的2型糖尿病患者，降

血糖药的选择可能会受到限制, 因为有数据表明某些药物会增加 CV 阴性结果的风险^[9-11]。越来越多的证据表明, SGLT2 抑制剂可以提供超越血糖控制的代谢益处, 基于这些结果, 美国食品药品监督管理局最近批准了卡格列净用于降低 2 型糖尿病和已确诊 CV 病患者 CV 死亡的风险。其作用机制推测是由于通过诱导轻度的渗透性利尿, 增加了利尿钠和净血脂, 改善了血糖情况, 从而使卡格列净产生了心脏保护的效果。

4 结论

使用卡那列净 100 和 300 mg 可以使 HbA1c, 体重和收缩压持续降低, 并且无论 CV 病史或 CV 危险因素如何, 2 型糖尿病患者在 26 周的治疗中普遍耐受良好。由于 CV 疾病对于 2 型糖尿病患者是很重的负担, 为 2 型糖尿病和 CV 疾病的患者寻求安全有效的治疗策略具有极大的临床需求, 本文的研究结果对于 2 型糖尿病和 CV 疾病患者的治疗提供了一定的指导意义。

5 致谢

本课题受到湖南省教育厅科学研究项目(18C1166)资助。

参考文献

- [1]International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 7th ed. Brussels: International Diabetes Federation,2015.
- [2]Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*,2010(9733):2215-22.
- [3]Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*,1999(05):937.
- [4]Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus—mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation*,2016(24):2459.
- [5]Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Hantel S, Espadero RM, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diabetes Vasc Dis Res*,2015(02):90-100.
- [6]Johansen OE. Cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus: a multifaceted symbiosis. *Scand J Clin Lab Invest*,2007(08):786-800.
- [7]Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*,2015.
- [8]Wami WM, Buntinx F, Bartholomeeusen S, Goderis G, Mathieu C, Aerts M. Influence of chronic comorbidity and medication on the efficacy of treatment in patients with diabetes in general practice. *Br J Gen Pract*,2013.
- [9]GLUCOTROL (glipizide) TABLETS [package insert]. New York: Roerig,2008.
- [10]Glynase PresTab (micronized glyburide tablets) [package insert]. New York: Pharmacia & Upjohn Company,2010.
- [11]ACTOS (pioglitazone) tablets for oral use [package insert]. Deerfield: Takeda Pharmaceuticals America, Inc,2013.
- [12]Sha S, Devineni D, Ghosh A, Polidori D, Chien S, Wexler D, Shalayda K, Demarest K, Rothenberg P. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab*,2011.
- [13]Polidori D, Sha S, Ghosh A, Plum-Morschel L, Heise T, Rothenberg P. Validation of a novel method for determining the renal threshold for glucose excretion in untreated and canagliflozin-treated subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*,2013.
- [14]Rosenthal N, Meininger G, Ways K, Polidori D, Desai M, Qiu R, Alba M, Vercruysse F, Balis D, Shaw W, et al. Canagliflozin: a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*,2015.
- [15]Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, Canavatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin

- monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab*,2013.
- [16]Lavalle-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia*,2013.
- [17]Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, Gonzalez-Galvez G, Mathieu C, Vercruysse F, Usiskin K, Law G, Black S, Canovatchel W, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract*,2013.
- [18]Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, Yee J, Vijapurkar U, Meininger G, Stein P. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obes Metab*,2014(05):467.