

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.24.019

德谷胰岛素对比甘精胰岛素治疗 2 型糖尿病疗效与安全性的 Meta 分析

金 津, 杨 洋, 王丽亮, 袁恒杰[△]
(天津医科大学总医院药剂科 300052)

[摘要] **目的** 系统评价德谷胰岛素和甘精胰岛素治疗 2 型糖尿病(T2DM)的疗效与安全性,为临床提供循证参考。**方法** 计算机检索 PubMed、EMBASE、The Cochrane Library、Web of Science、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库及维普信息资源系统(VIP),收集比较德谷胰岛素与甘精胰岛素治疗 T2DM 的疗效与安全性的随机对照试验(RCT),检索时限均为建库至 2018 年 9 月。对符合纳入标准的文献进行资料提取,并对纳入研究进行质量评价,采用 Rev Man 5.3 统计软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 10 项 RCTs,共 13 119 例患者。Meta 分析结果显示,德谷胰岛素降低空腹血糖(FPG)水平优于甘精胰岛素[WMD=-0.30,95%CI(-0.47~-0.13),P=0.000 6],但对糖化血红蛋白(HbA1c)达标(<7%)影响,二者差异无统计学意义[RR=0.97,95%CI(0.91~1.03),P=0.36]。甘精胰岛素与德谷胰岛素在低血糖发生率[RR=0.93,95%CI(0.86~1.01),P=0.08]、主要不良心血管事件(MACE)发生率[RR=0.92,95%CI(0.80~1.06),P=0.23]方面比较,差异均无统计学意义;德谷胰岛素的夜间低血糖发生率[RR=0.79,95%CI(0.71~0.87),P<0.01]、严重低血糖发生率[RR=0.73,95%CI(0.62~0.85),P=0.000 1]均低于甘精胰岛素。**结论** 德谷胰岛素治疗 T2DM 的疗效与安全性优于甘精胰岛素。

[关键词] 德谷胰岛素;甘精胰岛素;糖尿病,2 型;治疗结果;安全性;Meta 分析

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)24-4219-07

Efficacy and safety of insulin degludec versus insulin glargine in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis

JIN Jin, YANG Yang, WANG Liliang, YUAN Hengjie[△]

(Department of Pharmacy, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

[Abstract] **Objective** To systematically review the efficacy and safety of insulin degludec versus insulin glargine in the treatment of type 2 diabetes (T2DM) and provide evidence-based references for clinical treatment. **Methods** Retrieved from PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, Web of Science, CNKI, CBM, Wanfang database and VIP database, randomized controlled trials (RCTs) about the clinical efficacy and safety of insulin degludec versus insulin glargine in the treatment of T2DM were collected from inception to September 2018. The data were extracted from the literatures according to the inclusion criteria. The quality of the included studies was evaluated. Meta-analysis was performed by using the Rev Man 5.3 software. **Results** A total of 10 RCTs involving 13 119 patients were included. Compared with insulin glargine, insulin degludec was more effective in reducing levels of FPG [WMD=-0.30, 95%CI(-0.47~-0.13), P=0.000 6], while there was no significant difference in achieving the HbA1c target (<7%) between the insulin glargine group and the insulin degludec group [RR=0.97, 95%CI(0.91~1.03), P=0.36]. There was no significant difference in the incidence of hypoglycemia [RR=0.93, 95%CI(0.86, 1.01), P=0.08] and MACE [RR=0.92, 95%CI(0.80~1.06), P=0.23] between the insulin glargine group and the insulin degludec group, while the incidence of nocturnal hypoglycemia [RR=0.79, 95%CI(0.71~0.87), P<0.01] and severe hypoglycemia [RR=0.73, 95%CI(0.62~0.85), P=0.0001] in the insulin degludec group were significantly lower than those in the insulin glargine group. **Conclusion** In the treatment of type 2 diabetes, insulin degludec is better than insulin glargine in efficacy and safety.

[Key words] insulin degludec; insulin glargine; diabetes mellitus, type 2; treatment outcome; safety; meta-analysis

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是以血糖升高为特征,由多种病因引起代谢紊乱的慢性疾病。近年来,DM 发病率在全世界迅速上升,已成为继肿瘤和心血管疾病之后的第三大疾病。2 型糖尿病(T2DM)

患者胰岛 β 细胞功能受损,血糖升高,血脂代谢异常,诱发血栓形成、动脉硬化和血管病变等严重并发症。胰岛素补充或替代疗法是控制血糖升高的有效手段^[1]。其中,长效胰岛素类似物能模拟生理胰岛素分泌^[2],临床上常用作基础胰岛素,主要包括甘精胰岛素和地特胰岛素,其中甘精胰岛素应用范围更广,是全球销量第一,也是我国市场占有率最高的胰岛素品种之一^[3-4]。德谷胰岛素为新型长效胰岛素类似物,其氨基酸序列与人胰岛素具有很高的同源性^[5],作用时间长^[6],释放缓慢,血药浓度平稳^[7],给药时间和给药部位灵活^[8-9],药物代谢不受年龄和肝肾功能的影响^[10-12]。Meta 分析显示,德谷胰岛素与甘精胰岛素疗效相当,低血糖发生率明显降低^[13-14]。但以上研究均就 1 型糖尿病(T1DM)和 T2DM 进行对比,并且 ZHANG 等^[14]纳入了德谷胰岛素注射频率为每周 3 次的研究,但德谷胰岛素在我国的适应证为治疗成人 T2DM,给药频次为每天 1 次。因此,本研究关注德谷胰岛素与甘精胰岛素对 T2DM 的治疗效果与安全性,旨在为我国德谷胰岛素临床合理用药提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、Web of Science、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库和维普信息资源系统(VIP),检索时限从建库至 2018 年 9 月,采用主题词与自由词相结合的方式检索。中文检索词包括“德谷胰岛素”“甘精胰岛素”“2 型糖尿病”“随机对照试验”;英文检索词包括“insulin degludec”“insulin glargine”“diabetes mellitus,type 2”“randomized controlled trial”。

1.2 方法

1.2.1 文献纳入标准 (1)研究对象为年龄 ≥ 18 岁并符合 1999 年世界卫生组织(WHO)诊断标准的 T2DM 患者。(2)研究设计为国内外公开发表的随机对照试验(randomized controlled trial,RCT),无论是否采用盲法或分配隐藏均纳入研究,语种限定为中文和英文。(3)干预措施:试验组采用德谷胰岛素治疗,对照组采用甘精胰岛素治疗,2 组注射频率均为 1 天/次,疗程 ≥ 12 周,是否合并用药及给药剂量均不限。(4)结局指标。疗效评价指标包括:①治疗后空腹血糖(FPG)水平变化;②治疗后糖化血红蛋白(HbA1c)达标率($< 7\%$)。安全性评价指标包括:①低血糖发生率;②夜间低血糖发生率;③严重低血糖发生率;④主要不良心血管事件(MACE)发生率。

1.2.2 文献排除标准 (1)妊娠期或哺乳期妇女;(2)样本量小于 100 例;(3)未公开发表或仅有摘要或数据不完整的文献;(4)重复发表的文献。

1.2.3 文献筛选与资料提取 由 2 名评价员按照纳入与排除标准独立筛选文献和提取数据,如遇分歧,通过讨论或请第三方参与裁决。采用自制的资料提取表提取资料,提取内容包括:(1)纳入研究的基本情

况,即作者、发表时间、研究设计等;(2)研究对象,即样本量、各组例数、年龄、性别比及基线生理指标等;(3)干预措施,即每组用药情况及疗程;(4)研究结果,即治疗后 FPG 水平变化、治疗后 HbA1c 达标率及低血糖发生率等。

1.2.4 纳入研究的方法学质量评价 采用 Cochrane 系统评价手册推荐的,针对 RCT 的偏倚风险评估工具评价纳入研究的方法学质量,包括:(1)是否采用正确的随机化方法;(2)是否实施分配隐藏;(3)对研究对象及方案实施者是否采用盲法;(4)对研究结果测量者是否采用盲法;(5)结果数据报告是否完整;(6)是否存在选择性报告研究结果;(7)是否存在其他偏倚风险。由 2 名评价员分别对纳入研究进行偏倚风险评估,如遇分歧,通过讨论或请第三方参与裁决。

1.3 统计学处理 采用 Rev Man5.3 软件进行统计分析。计量资料(治疗后 FBG 水平变化)采用加权均数差(WMD)及其 95%CI 为效应分析统计量,计数资料(治疗后 HbA1c 达标率、低血糖发生率、夜间低血糖发生率、严重低血糖发生率、MACE 发生率)采用相对危险度(RR)及其 95%CI 为效应分析统计量。采用 χ^2 检验分析各研究结果间是否有统计学异质性,并结合 I^2 定量判断异质性的来源。当 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$ 时,可认为各研究结果间具有同质性,选用固定效应模型进行 Meta 分析;当 $P < 0.1$ 和(或) $I^2 > 50\%$ 时,可认为各研究结果间具有异质性,选用随机效应模型进行 Meta 分析,并分析异质性来源,采用亚组分析等方法进行处理。若异质性过大,则只进行描述性分析。逐一剔除文献进行敏感性分析,检测结果稳定性。

2 结 果

2.1 文献检索结果 初检出相关文献 331 篇,经逐层筛选后,最终纳入 10 项 RCT^[15-24],共 13 119 例患者。文献筛选流程及结果见图 1。

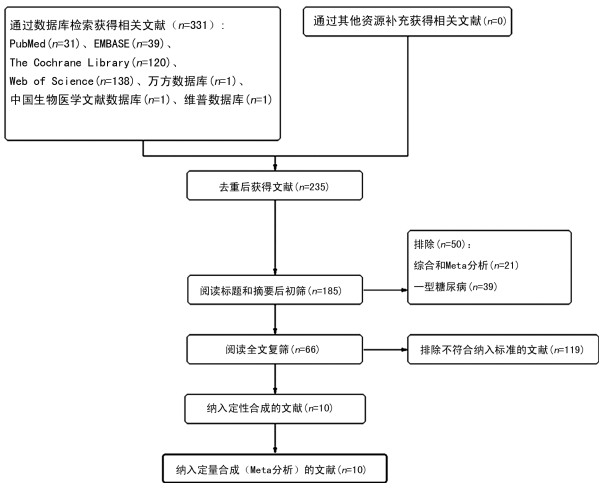


图 1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的基本特征 纳入研究的基本情况见表 1。其发表时间为 2011—2017 年;试验设计类型分为平行试验和交叉试验,10 项研究^[15-24]均为多中心试

验,其中 8 项^[15-21,24]为跨国多中心试验;治疗时间均在 12 周以上;研究结局指标包括治疗后 FPG 水平变化、治疗后 HbA1c 达标率及低血糖发生率等临床指标。各纳入研究的详细情况见表 2。10 项研究^[15-24]共纳入 13 119 例患者。各研究的试验组与对照组的的基本情况如性别、年龄、病程等基本一致,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	年份(年)	研究设计	疗程(周)	研究国家或地区	结局指标
GOUGH 等 ^[15]	2013	多中心、随机、开放、平行试验	26	加拿大、法国、爱尔兰、俄罗斯、南非、乌克兰、英国和美国	①②③④⑤⑥
HOLLANDER 等 ^[16]	2015	多中心、随机、开放、平行试验	78	保加利亚、德国、中国香港、爱尔兰、意大利、罗马尼亚、俄罗斯、斯洛伐克、南非、西班牙、土耳其和美国	①②③④⑤⑥
MARSO 等 ^[17]	2017	多中心、随机、双盲、平行试验	104	加拿大、美国、墨西哥、巴西、阿根廷、英国、西班牙、阿尔及利亚、克罗地亚、波兰、罗马尼亚、希腊、意大利、俄罗斯、印度、南非、韩国、日本、泰国和马来西亚	⑤⑥
MENEGHINI 等 ^[18]	2013	多中心、随机、开放、平行试验	26	阿根廷、芬兰、匈牙利、印度、以色列、马来西亚、墨西哥、挪威、马其顿共和国、俄罗斯、塞尔维亚和黑山、南非、中国台湾和英国	①②③④⑤
ONISHI 等 ^[19]	2013	多中心、随机、开放、平行试验	26	中国香港、日本、马来西亚、韩国、中国台湾和泰国	①②③④⑤
PAN 等 ^[20]	2016	多中心、随机、开放、平行试验	26	巴西、加拿大、中国、南非、乌克兰和美国	①②③④⑤⑥
RODBARD 等 ^[21]	2013	多中心、随机、开放、平行试验	104	奥地利、比利时、加拿大、捷克共和国、丹麦、芬兰、法国、德国、挪威、塞尔维亚和黑山、西班牙和美国	①②③④⑤⑥
WARREN 等 ^[22]	2017	多中心、随机、开放、交叉试验	32	美国的 28 个地区	②③④⑤
WYSHAM 等 ^[23]	2017	多中心、随机、双盲、交叉试验	64	美国的 152 个地区	③④⑤⑥
ZINMAN 等 ^[24]	2011	多中心、随机、开放、平行试验	16	加拿大、印度、南非和美国	①③④⑤

①:治疗后 FPG 水平变化;②:治疗后 HbA1c 达标率;③:低血糖发生率;④:夜间低血糖发生率;⑤:严重低血糖发生率;⑥:MACE 发生率(MACE 包括心脏骤停、急性冠状动脉综合征、脑卒中与心血管死亡)

表 2 纳入研究的详细情况

纳入研究	年份 (年)	干预 措施	样本量 (<i>n</i>)	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	病程 ($\bar{x}\pm s$,年)	HbA1c ($\bar{x}\pm s$,%)	FPG ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)
GOUGH 等 ^[15]	2013	IDeg	228	119/109	57.8±9.0	8.4±6.7	8.3±1.0	9.6±2.9
		IGlar	229	124/105	57.3±9.4	8.0±5.6	8.2±0.9	9.7±2.6
HOLLANDER 等 ^[16]	2015	IDeg	744	405/339	59.2±9.1	13.6±7.4	8.3±0.8	9.2±3.0
		IGlar	248	133/115	58.1±10.0	13.4±6.9	8.4±0.9	9.2±3.2
MARSO 等 ^[17]	2017	IDeg	3 818	2396/1422	64.9±7.3	16.6±8.8	8.4±1.6	9.4±3.9
		IGlar	3 819	2 382/1 437	65.0±7.5	16.2±8.9	8.4±1.7	9.6±3.9
MENEGHINI 等 ^[18]	2013	IDeg	229	135/94	56.2±10.3	10.8±6.9	8.5±1.0	9.0±2.6
		IDeg	228	124/104	56.5±9.6	10.3±6.7	8.4±0.9	8.8±2.8
		IGlar	230	111/119	56.7±8.8	10.6±6.4	8.4±0.9	9.0±2.8
ONISHI 等 ^[19]	2013	IDeg	289	158/131	58.8±9.8	11.8±6.5	8.4±0.8	8.4±2.1
		IGlar	146	75/71	58.1±10.1	11.1±6.5	8.5±0.8	8.6±1.9
PAN 等 ^[20]	2016	IDeg	555	299/256	55.9±9.7	7.55±5.28	8.3±0.9	9.4±2.4
		IGlar	278	132/146	56.6±9.2	8.26±5.45	8.3±0.8	9.4±2.5
RODBARD 等 ^[21]	2013	IDeg	773	471/302	59.3±9.7	9.4±6.3	8.2±0.8	9.6±2.6
		IGlar	257	167/90	58.7±9.9	8.6±5.7	8.2±0.8	9.7±2.6
WARREN 等 ^[22]	2017	IDeg	73	42/31	54.7±10.2	12.1±6.7	8.0±1.1	7.5±3.2
		IGlar	72	48/24	55.8±9.0	12.1±7.9	8.3±1.4	8.5±4.1
WYSHAM 等 ^[23]	2017	IDeg	360	191/169	61.5±10.7	14.2±8.3	7.6±1.1	7.7±3.0
		IGlar	360	191/169	61.2±10.3	13.9±8.0	7.6±1.1	7.5±2.9
ZINMAN 等 ^[24]	2011	IDeg	60	33/27	55.3±8.7	7.3±5.2	8.6±1.2	9.9±3.2
		IDeg	61	39/22	53.9±8.5	7.2±4.4	8.7±1.1	10.6±3.6
		IGlar	62	37/25	53.1±10.2	6.7±5.0	8.7±1.1	9.8±3.1

IDeg:德谷胰岛素;IGlar:甘精胰岛素

2.3 纳入研究的方法学质量评价 纳入研究的整体质量较好,纳入研究的方法学质量评价见图 2。

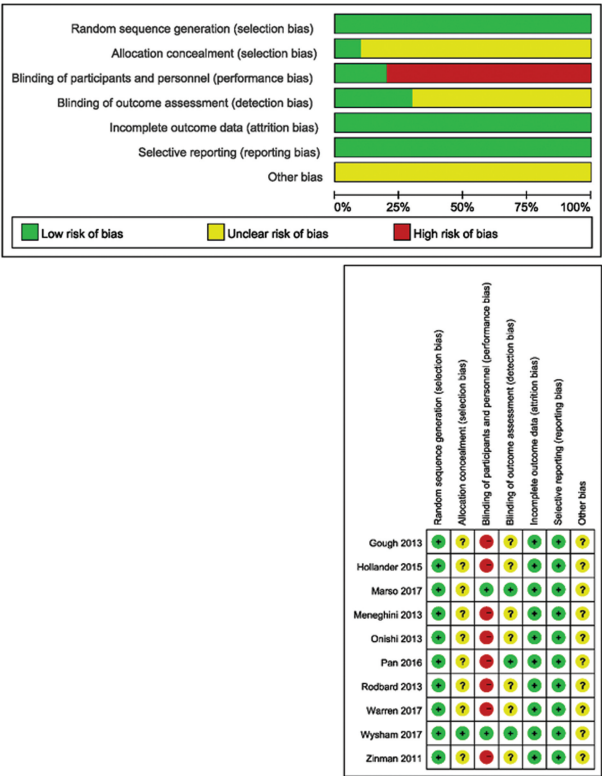


图 2 纳入研究的方法学质量评价

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 治疗后 FPG 水平变化 共纳入 7 项研究^[15-16,18-21,24],共 4 617 例患者,各研究间无统计学异质性($P=0.57, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行

Meta 分析。结果显示,德谷胰岛素在降低 FPG 水平方面优于甘精胰岛素,差异有统计学意义 $[WMD=-0.30, 95\%CI(-0.47\sim-0.13), P=0.0006]$,见图 3。

2.4.2 治疗后 HbA1c 达标率比较 共纳入 7 项研究^[15-16,18-22],共 4 716 例患者,各研究间无统计学异质性($P=0.42, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组患者 HbA1c 达标率比较,差异无统计学意义 $[RR=0.97, 95\%CI(0.91\sim1.03), P=0.36]$,见图 4。

2.4.3 低血糖发生率比较 共纳入 9 项研究^[15-16,18-24],共 6 230 例患者,各研究间有统计学异质性($P=0.07, I^2=44\%$),按照疗程的不同分为两个亚组(疗程 ≤ 64 周,疗程 >64 周),采用随机效应模型进行 Meta 分析。亚组分析结果显示,当疗程 ≤ 64 周时,德谷胰岛素低血糖发生率低于甘精胰岛素 $[RR=0.88, 95\%CI(0.82\sim0.96), P=0.002]$;当疗程 >64 周时,两组患者低血糖发生率比较,差异无统计学意义 $[RR=1.00, 95\%CI(0.94\sim1.07), P=0.91]$ 。总体分析结果显示,两组患者低血糖发生率比较,差异无统计学意义 $[RR=0.93, 95\%CI(0.86\sim1.01), P=0.08]$,见图 5。

2.4.4 夜间低血糖发生率比较 共纳入 9 项研究^[15-16,18-24],共 6 230 例患者,各研究间无统计学异质性($P=0.76, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,德谷胰岛素夜间低血糖发生率低于甘精胰岛素,差异有统计学意义 $[RR=0.79, 95\%CI(0.71\sim0.87), P<0.01]$,见图 6。

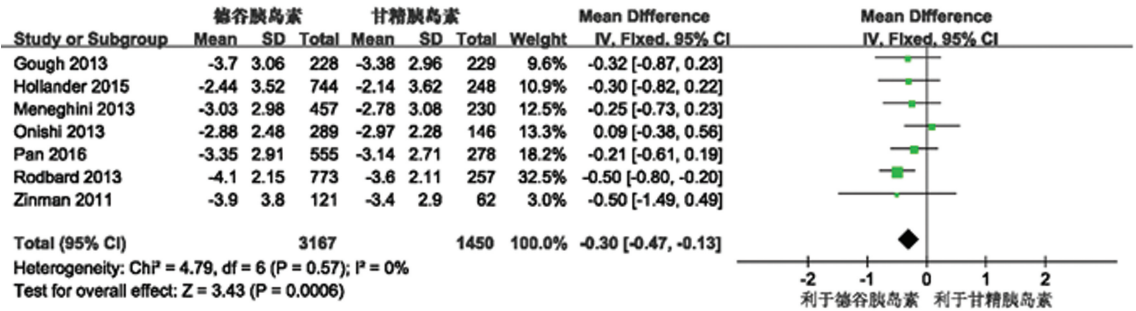


图 3 两组治疗后 FPG 水平变化的 Meta 分析

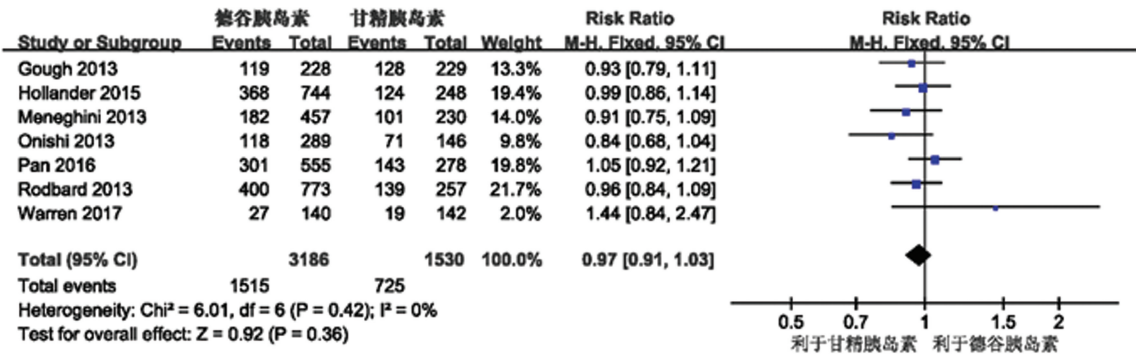


图 4 两组治疗后 HbA1c 达标率的 Meta 分析

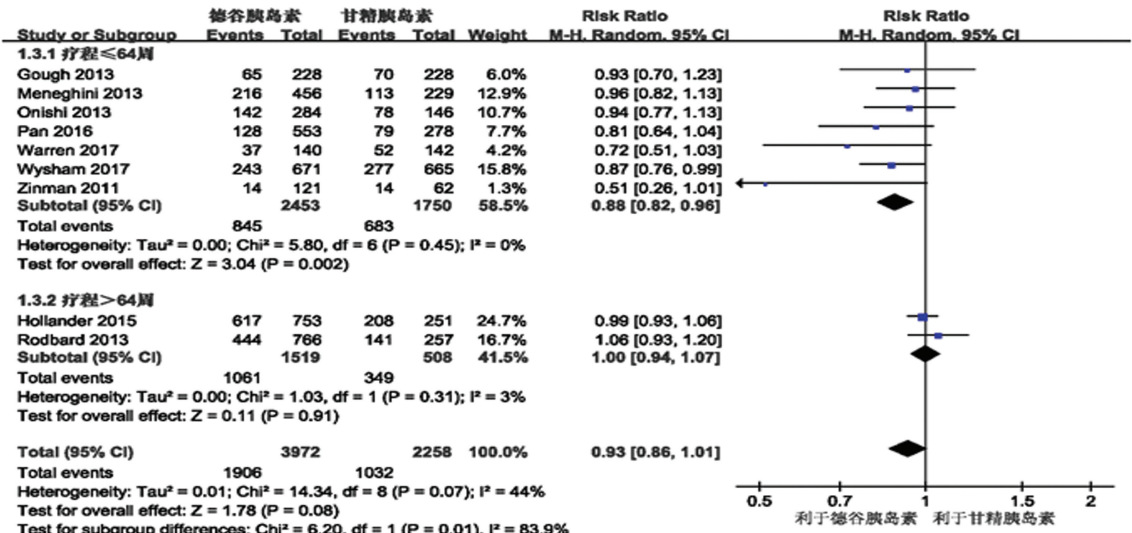


图 5 两组低血糖发生率的 Meta 分析

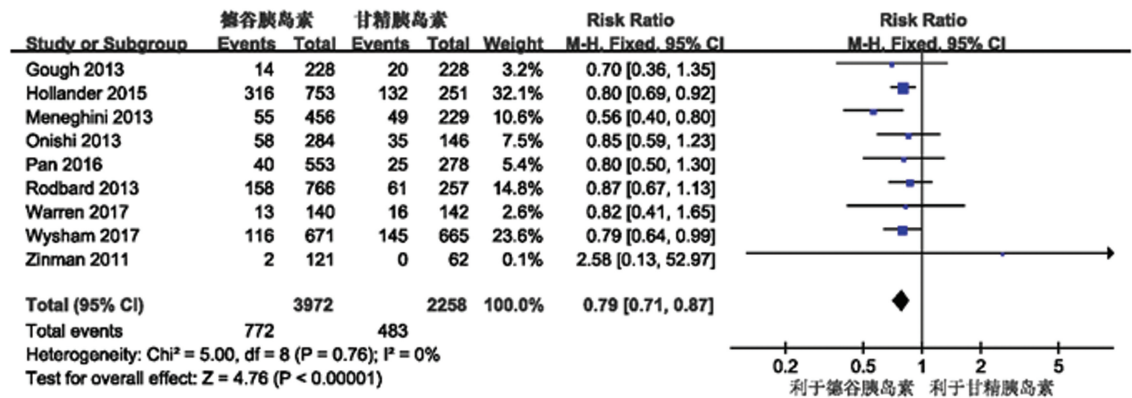


图 6 两组夜间低血糖发生率的 Meta 分析

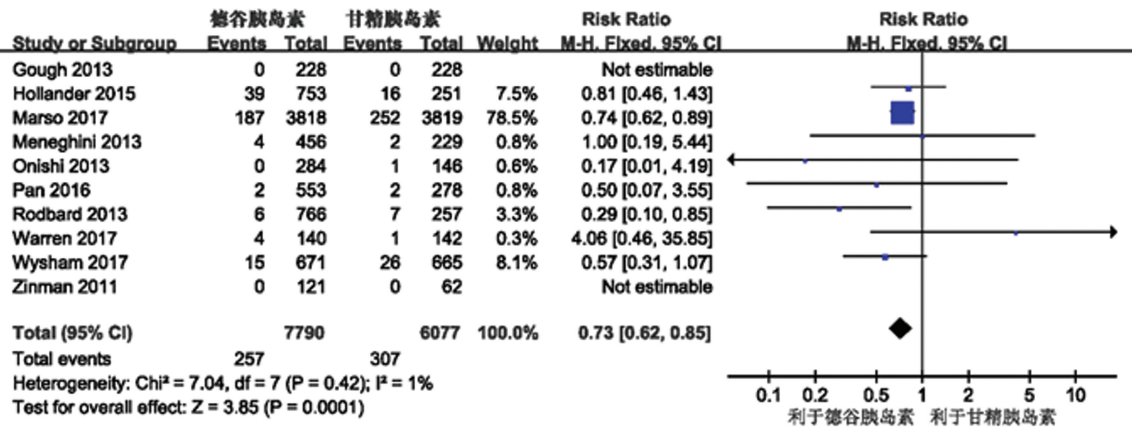


图 7 两组严重低血糖发生率的 Meta 分析

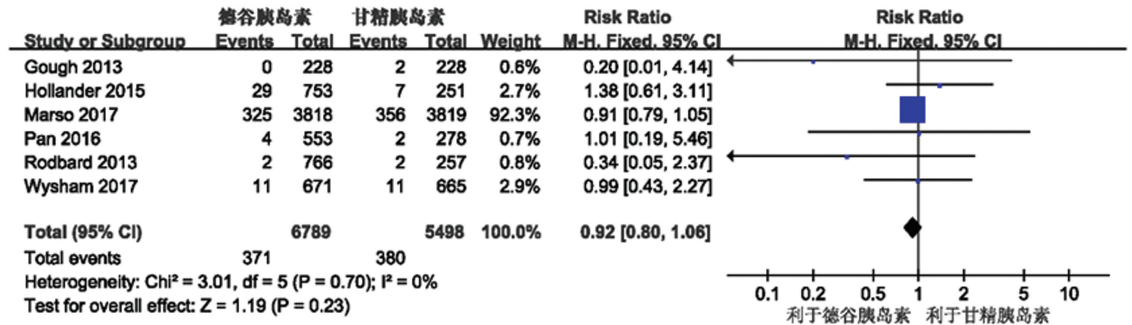


图 8 两组 MACE 发生率的 Meta 分析

2.4.5 严重低血糖发生率比较 共纳入 10 项研究^[15-24],共 13 867 例患者,各研究间无统计学异质性($P=0.42, I^2=1\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,德谷胰岛素严重低血糖发生率低于甘精胰岛素,差异有统计学意义 $[RR=0.73, 95\%CI(0.62\sim0.85), P=0.000 1]$,见图 7。

2.4.6 MACE 发生率比较 共纳入 6 项研究^[15-17,20-21,23],共 12 287 例患者,各研究间无统计学异质性($P=0.70, I^2=0$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组患者 MACE 发生率比较,差异无统计学意义 $[RR=0.92, 95\%CI(0.80\sim1.06), P=0.23]$,见图 8。

2.5 敏感性分析 对各指标的合并结果进行敏感性分析,逐一剔除文献后,总结果变化不大,故认为结果较稳健。

3 讨论

T2DM 患者在生活方式和口服降糖药联合治疗的基础上,若血糖控制仍不能达标,需要尽早开始使用胰岛素控制高血糖,减少糖尿病并发症的发生风险。德谷胰岛素和甘精胰岛素为长效胰岛素类似物,是最常用的基础胰岛素,能保持两餐间和夜间血糖的稳定,减少低血糖发生。本研究纳入的 10 篇文献均为多中心 RCT,对两种长效胰岛素类似物治疗 T2DM 的疗效和安全性进行循证医学研究。质量评价结果显示,纳入研究的整体质量较好,分析结果可靠。

FPG 可以有效反映患者即刻血糖值,是诊断糖尿病和疗效判断的主要依据,但 FPG 易受到情绪因素、饮食因素和药物因素等多种因素的影响。与 HbA1c 相比,FPG 虽能反映患者当时血糖水平,但不能有效评价患者近期血糖平均控制情况。HbA1c 可以有效反映患者 2~3 个月内血糖平均水平,是临床评估血糖控制情况的可靠指标,与糖尿病长期并发症发生具有明显相关性。因此,FPG 和 HbA1c 联合应用在 T2DM 的诊断、治疗监测、疗效判断及预后评估中具有重要意义。本研究显示,德谷胰岛素在降低 FPG 水平方面优于甘精胰岛素,在治疗后 HbA1c 达标方面与甘精胰岛素相似。低血糖是胰岛素治疗的常见不良反应,也是影响糖尿病患者血糖控制达标的重要因素^[25]。低血糖可能引发认知功能障碍、癫痫和凝血功能异常等多种不良后果。其中夜间低血糖常因得不到及时处理,造成心血管系统、神经系统和眼球损伤,甚至由可逆性昏迷转为不可逆性昏迷,导致患者死亡^[26]。严重低血糖能明显增加大血管事件、微血管事件、血管事件原因死亡和非血管事件原因死亡(包括癌症、消化呼吸系统和皮肤异常)的风险^[27-28]。LIU 等^[13]的 Meta 分析结果显示,使用德谷胰岛素的低血

糖发生率明显低于甘精胰岛素,但其部分研究未纳入疗程延长后的数据,未能对不同疗程的低血糖发生率进行亚组研究。本研究显示,当疗程小于或等于 64 周时,德谷胰岛素低血糖发生率低于甘精胰岛素;当疗程大于 64 周时,两组患者低血糖发生率无明显差异。德谷胰岛素夜间低血糖发生率和严重低血糖发生率明显低于甘精胰岛素。

本 Meta 分析中存在一定的不足:(1)未对长期疗效和安全性进行评价,纳入研究中最长的治疗周期为 104 周,最短的仅为 16 周,尚需要更长疗程的研究来对结果进行验证;(2)检索文献时语种限定为中文和英文,所选取文献范围不够广泛;(3)纳入研究多为跨国多中心试验,不同人种之间存在差异,尚需纳入更多亚裔人种的研究来证实;(4)纳入研究的患者年龄主要集中在 46~70 岁,研究结果对于青少年糖尿病患者不一定适用。尽管如此,基于目前临床研究证据,本研究仍能给临床用药提供一定循证医学研究的理论依据。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344.
- [2] PONTIROLI A E, MIELE L, MORABITO A. Metabolic control and risk of hypoglycaemia during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14(5):433-446.
- [3] 米立. 糖尿病用药需求旺盛[N]. 医药经济报, 2016. (2016-04-25)[2019-02-21].
- [4] 赵舒. 甘精胰岛素一路高歌[N]. 医药经济报, 2016. (2016-09-19)[2019-02-21].
- [5] 黄玉普, 张勤, 王兰昕, 等. 新型超长效胰岛素类似物——德谷胰岛素[J]. 药学服务与研究, 2013, 13(1):6-8.
- [6] HAAHR H, HEISE T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance[J]. Clin Pharmacokinet, 2014, 53(9):787-800.
- [7] HEISE T, HOVELMANN U, NOSEK L, et al. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2015, 11(8):1193-1201.
- [8] NOSEK L, COESTER H V, ROEPSTORFF C, et al. Glucose-lowering effect of insulin degludec is independent of subcutaneous injection region[J]. Clin Drug Investig, 2014, 34(9):673-679.
- [9] KADOWAKI T, JINNOUCHI H, KAKU K, et al. Efficacy and safety of once-daily insulin degludec dosed flexibly at convenient times vs fixed dosing at the same time each day in a Japanese cohort with type 2 diabetes: a random-

- ized, 26-week, treat-to-target trial[J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(5): 711-717.
- [10] KUPCOVA V, AROLD G, ROEPSTORFF C, et al. Insulin degludec: pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment[J]. *Clin Drug Investig*, 2014, 34(2): 127-133.
- [11] KISS I, AROLD G, ROEPSTORFF C, et al. Insulin degludec: pharmacokinetics in patients with renal impairment[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2014, 53(2): 175-183.
- [12] KORSATKO S, DELLER S, MADER J K, et al. Ultra-long pharmacokinetic properties of insulin degludec are comparable in elderly subjects and younger adults with type 1 diabetes mellitus[J]. *Drugs Aging*, 2014, 31(1): 47-53.
- [13] LIU W, YANG X, HUANG J. Efficacy and safety of insulin degludec versus insulin glargine: a systematic review and meta-analysis of fifteen clinical trials[J]. *Int J Endocrinol*, 2018(2018): 8726046.
- [14] ZHANG X W, ZHANG X L, XU B, et al. Comparative safety and efficacy of insulin degludec with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55(5): 429-441.
- [15] GOUGH S C, BHARGAVA A, JAIN R, et al. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(9): 2536-2542.
- [16] HOLLANDER P, KING A B, DEL P S, et al. Insulin degludec improves long-term glycaemic control similarly to insulin glargine but with fewer hypoglycaemic episodes in patients with advanced type 2 diabetes on basal-bolus insulin therapy[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(2): 202-206.
- [17] MARSO S P, MCGUIRE D K, ZINMAN B, et al. Efficacy and safety of Degludec versus Glargine in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(8): 723-732.
- [18] MENEGHINI L, ATKIN S L, GOUGH S C, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(4): 858-864.
- [19] ONISHI Y, IWAMOTO Y, YOO S J, et al. Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, Pan-Asian, treat-to-target trial[J]. *J Diabetes Investig*, 2013, 4(6): 605-612.
- [20] PAN C, GROSS J L, YANG W, et al. A multinational, randomized, open-label, treat-to-target trial comparing insulin degludec and insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Drugs R D*, 2016, 16(2): 239-249.
- [21] RODBARD H W, CARIOU B, ZINMAN B, et al. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial[J]. *Diabet Med*, 2013, 30(11): 1298-1304.
- [22] WARREN M L, CHAYKIN L B, JABBOUR S, et al. Insulin Degludec 200 units/mL is associated with lower injection frequency and improved patient-reported outcomes compared with insulin Glargine 100 units/mL in patients with type 2 diabetes requiring high-dose insulin[J]. *Clin Diabetes*, 2017, 35(2): 90-95.
- [23] WYSHAM C, BHARGAVA A, CHAYKIN L, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: the SWITCH 2 Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2017, 318(1): 45-56.
- [24] ZINMAN B, FULCHER G, RAO P V, et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, once a day or three times a week versus insulin glargine once a day in patients with type 2 diabetes: a 16-week, randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(9769): 924-931.
- [25] SONNE D P, HEMMINGSEN B. Comment on American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2017[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(Suppl 1): S1-135.
- [26] AUER R N. Progress review: hypoglycemic brain damage[J]. *Stroke*, 1986, 17(4): 699-708.
- [27] PATEL A, MACMAHON S, CHALMERS J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2560-2572.
- [28] GERSTEIN H C, MILLER M E, BYINGTON R P, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2545-2559.

(收稿日期: 2019-04-02 修回日期: 2019-08-13)