

# 甘精胰岛素对比地特胰岛素治疗2型糖尿病的Meta分析<sup>△</sup>

范 峥\*, 郭桂明, 李文喆, 薛 颖, 王宏蕾, 李璐暘, 肖 薇<sup>#</sup>(首都医科大学附属北京中医医院药学部, 北京100010)

中图分类号 R977.1\*5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)18-2524-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.18.26

**摘要** 目的:系统评价甘精胰岛素对比地特胰岛素治疗2型糖尿病的疗效与安全性,以为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMbase、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,收集甘精胰岛素对比地特胰岛素治疗2型糖尿病疗效与安全性的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行资料提取,采用Cochrane系统评价员手册5.1.0进行质量评价,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入18项RCT,合计3 638例患者。Meta分析结果显示,两组患者糖化血红蛋白水平比较,差异无统计学意义[MD=0.08,95%CI(-0.01,0.17), $P=0.09$ ];甘精胰岛素组患者空腹血糖水平显著低于地特胰岛素,差异有统计学意义[MD=0.15,95%CI(0.03,0.27), $P=0.02$ ]。两组患者低血糖发生率比较,差异无统计学意义[OR=0.97,95%CI(0.91,1.03), $P=0.25$ ];地特胰岛素组患者体质量增加程度显著低于甘精胰岛素组[MD=-0.95,95%CI(-1.06,-0.85), $P=0.003$ ],但注射部位反应发生率显著高于甘精胰岛素组[OR=2.28,95%CI(1.16,4.50), $P=0.02$ ],差异均有统计学意义。结论:甘精胰岛素治疗2型糖尿病的疗效优于地特胰岛素,注射部位反应发生率低于地特胰岛素,但体质量增加程度高于地特胰岛素。

**关键词** 甘精胰岛素;地特胰岛素;2型糖尿病;Meta分析;疗效;安全性

## Insulin Glargine versus Insulin Detemir in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-analysis

FAN Zheng, GUO Guiming, LI Wenzhe, XUE Ying, WANG Honglei, LI Luyang, XIAO Wei(Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to the Capital University of Medical Science, Beijing 100010, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of insulin glargine versus insulin detemir in the treatment of type 2 diabetes, and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, EM-Base, Cochrane Library, CBM, CJFD, VIP and Wanfang database, randomized controlled trials (RCT) about the clinical efficacy and safety of insulin glargine versus insulin detemir in the treatment of type 2 diabetes were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 software after data extraction and quality evaluation by Cochrane 5.1.0. RESULTS: A total of 18 RCTs, involving 3 638 patients were included. Results of Meta-analysis showed there was no significant difference in reducing glycosylated hemoglobin[MD=0.08, 95% CI (-0.01, 0.17),  $P=0.09$ ]; fasting blood glucose level in insulin glargine group was significantly lower than insulin detemir, the difference was statistically significant [MD=0.15, 95% CI(0.03, 0.27),  $P=0.02$ ]. And there was no significant difference in the incidence of hypoglycemia [OR=0.97, 95% CI(0.91, 1.03),  $P=0.25$ ]; the degree of body mass gain in insulin detemir was significantly lower than insulin glargine group [MD=-0.95, 95%CI(-1.06, -0.85),  $P=0.003$ ], but the incidence of injection site reactions was significantly higher than insulin glargine group [OR=2.28, 95%CI(1.16, 4.50),  $P=0.02$ ], the differences were statistically significant. CONCLUSIONS: The insulin glargine has better efficacy, than insulin detemir with lower incidence of injection site reactions but higher degree of body mass gain than insulin detemir in the treatment of type 2 diabetes.

**KEYWORDS** Insulin glargine; Insulin detemir; Type 2 diabetes; Meta-analysis; Efficacy; Safety

糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病,高血糖则由胰岛素分泌缺陷和/或其生物作用受损引起。高血糖可导致各组织,特别是眼、肾、心脏、血管、神经的慢性损害与功能障碍<sup>[1]</sup>。流行病学调查显示,我国20岁以上的成年人糖尿病患病

率为9.7%,总数达9 240万,可能已成为世界上2型糖尿病患者人数最多的国家<sup>[2]</sup>。治疗2型糖尿病的首要目标是将血糖水平降至正常范围,同时避免低血糖的发生<sup>[3]</sup>。相关指南推荐,如果两种口服降糖药联合治疗后血糖水平仍未能降至正常范围的患者,则可加用基础胰岛素,如果基础胰岛素联合口服降糖药治疗后血糖水平仍未降至正常范围的患者,则应将治疗方案调整为基础胰岛素联合餐时胰岛素<sup>[2]</sup>。甘精胰岛素与地特胰岛素均为长效胰岛素类似物,属基础胰岛素,但国内未见有两药治疗2型糖尿病的疗效与安全性的系统评价。因此,本

<sup>△</sup> 基金项目:国家科技支撑计划子课题(No.2013BAI06B04)

\* 主治医师,硕士。研究方向:临床药学。电话:010-52176559。

E-mail:13366467386@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:

010-52176652。E-mail:ycb\_6652@163.com

研究采用Meta分析的方法,系统评价甘精胰岛素对比地特胰岛素治疗2型糖尿病的疗效与安全性,以为临床提供循证医学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(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。

1.1.2 研究对象 2型糖尿病患者,均符合《中国2型糖尿病防治指南》(2010年版)<sup>[2]</sup>中的相关诊断标准:具有糖尿病症状(高血糖所导致的多饮、多食、多尿、体质量下降、皮肤瘙痒、视力模糊等急性代谢紊乱);随机血糖 $\geq 11.1$  mmol/L或空腹血糖(FPG) $\geq 7.0$  mmol/L或负荷后2 h血糖 $\geq 11.1$  mmol/L。两组患者年龄、性别、种族、国籍均不限。

1.1.3 干预措施 甘精胰岛素组患者给予甘精胰岛素,每晚睡前皮下注射;地特胰岛素组患者给予地特胰岛素,每晚睡前皮下注射;如果FPG $> 6.0$  mmol/L,则于早晨皮下注射一次。两组患者可同时加用其他治疗措施或药物,如门冬胰岛素、口服降糖药物。两组疗程 $\geq 12$ 周。

1.1.4 结局指标 主要指标包括:①糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)。次要指标包括:②FPG;③低血糖发生率;④体质量增加程度;⑤注射部位反应发生率。

1.1.5 排除标准 ①合并急性并发症、严重心肺疾病、严重肝肾功能不全、严重感染、精神疾病或严重神经官能症;②妊娠期或哺乳期妇女;③未公开发表或仅有摘要或数据不完整的RCT。

### 1.2 检索策略

计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,检索时限均从各数据库建库起至2013年7月。英文检索词包括“Glargine”“Iantus”“Diabetes mellitus”“Random”;中文检索词包括“甘精胰岛素”“地特胰岛素”“2型糖尿病”“随机”。

### 1.3 资料提取和质量评价

由两位研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献,对每一篇符合纳入标准的文献进行资料提取和质量评价,并交叉核对,如遇分歧,通过讨论或与第三位研究者协助裁定。如研究报道的资料不全,则进一步与作者联系获取,若最终未获得相关数据,则剔除该项研究。根据Cochrane系统评价员手册5.1.0文献质量评价方法对纳入的研究进行质量评价,共包括7个方面:1)是否采用随机方法;2)是否分配隐藏;3)结果评价者是否对组别分配采用盲法;4)医疗服务提供者是否采用盲法;5)受试者是否采用盲法;6)是否报道退出和失访;7)是否选择性报道结果。针对每篇纳入文献,对上述7项作出“是”“否”和“未提及”。若1)~6)判断为“是”,7)判断为“否”,则为高质量研究;若1)~7)中至少有一项判断为“未提及”则为中等质量研究;若1)~6)至少有一项判断为“否”,或7)判断为“是”则为低质量研究。

### 1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.2统计软件进行分析。计数资料采用相对危险度(RR)或比值比(OR)为效应分析统计量;计量资料采用均数差(MD)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)。采用 $\chi^2$ 检验对纳入研究进行异质性检验,若各研究间无统计学异质性( $P > 0.1, I^2 \leq 50\%$ ),则采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。此外,分析异质性来源,对可能导致异质性的因素进行亚组分析;当仅有统计学异质而无临床异质性时,则仅采用描述性分析。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,共检出文献3 201篇,其中英文文献1 654篇,中文文献1 547篇,去除重复后获得文献1 311篇,阅读题目和摘要后去除治疗方案或者结局指标不一致的文献1 286篇,阅读全文后去除7篇,最终纳入18篇(项)RCT<sup>[4-21]</sup>,合计3 638例患者,其中甘精胰岛素组1 694例、地特胰岛素组1 944例。两组疗程12~52周。

### 2.2 方法学质量评价结果

纳入研究方法学质量评价结果见表1。

表1 纳入研究方法学质量评价结果

Tab 1 Evaluation results of methodological quality for included studies

第一作者及发表年份	是否采用随机方法	是否分配隐藏	结果评价者是否对组别分配采用盲法	医疗服务提供者是否采用盲法	受试者是否采用盲法	是否报道退出和失访	是否选择性报道结果	质量等级
Hollander P(2008) <sup>[6]</sup>	是	是	是	是	是	未提及	否	中等质量
Raskin P(2009) <sup>[9]</sup>	是	是	是	是	是	未提及	否	中等质量
Rosenstock J(2008) <sup>[6]</sup>	是	是	是	是	是	是	否	高质量
Swinen SG(2010) <sup>[7]</sup>	是	是	是	是	是	是	否	高质量
Meneghini L(2013) <sup>[8]</sup>	是	是	是	是	是	是	否	高质量
廖勤(2010) <sup>[9]</sup>	是	未提及	未提及	未提及	未提及	是	否	低质量
郑骄阳(2010) <sup>[10]</sup>	是	未提及	未提及	未提及	未提及	否	否	低质量
刘美云(2012) <sup>[11]</sup>	是	未提及	未提及	未提及	未提及	否	否	低质量
杨颖(2012) <sup>[12]</sup>	是	未提及	未提及	未提及	未提及	否	否	低质量
桑艳红(2012) <sup>[13]</sup>	是	未提及	未提及	未提及	未提及	否	否	低质量
罗惠辛(2012) <sup>[14]</sup>	是	未提及	未提及	未提及	未提及	否	否	低质量
甘华侠(2012) <sup>[15]</sup>	是	未提及	未提及	未提及	未提及	否	否	低质量
丘红梅(2011) <sup>[16]</sup>	是	未提及	未提及	未提及	未提及	否	否	低质量
张彦彬(2011) <sup>[17]</sup>	是	未提及	未提及	未提及	未提及	否	否	低质量
徐东红(2011) <sup>[18]</sup>	是	未提及	未提及	未提及	未提及	是	否	低质量
庞家莲(2013) <sup>[19]</sup>	是	未提及	未提及	未提及	未提及	未提及	否	低质量
阿米娜(2013) <sup>[20]</sup>	是	未提及	未提及	未提及	未提及	否	否	低质量
傅嘉颖(2012) <sup>[21]</sup>	是	未提及	未提及	未提及	未提及	否	否	低质量

## 2.3 Meta分析结果

2.3.1 HbA<sub>1c</sub>水平 18项研究(3 638例患者)报道了HbA<sub>1c</sub>水平<sup>[4-21]</sup>,各研究间有统计学异质性( $P=0.002, I^2=56%$ ),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图1。Meta分析结果显示,两组患者HbA<sub>1c</sub>水平比较,差异无统计学意义[MD=0.08, 95%CI(-0.01, 0.17),  $P=0.09$ ]。根据联合用药方案的不同将患者分为4个亚组,各亚组Meta分析结果见表2。

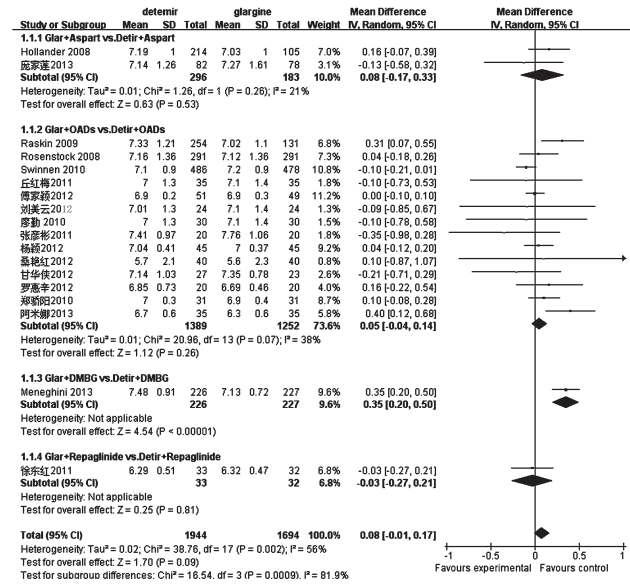


图1 两组患者HbA<sub>1c</sub>水平的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of HbA<sub>1c</sub> level in 2 groups

表2 两组患者HbA<sub>1c</sub>水平的Meta分析亚组结果

Tab 2 Subgroupresults of Meta-analysis of HbA<sub>1c</sub> level in 2 groups

联合药物	纳入研究数	MD(95%CI)	P
门冬胰岛素	2 <sup>[4,19]</sup>	0.08(-0.17,0.33)	0.53
口服降糖药	14 <sup>[5-7,9-17,20-21]</sup>	0.04(-0.04,0.14)	0.26
二甲双胍	1 <sup>[8]</sup>	0.35(0.20,0.50)	<0.001
瑞格列奈	1 <sup>[18]</sup>	-0.03(-0.27,0.21)	0.81

2.3.2 FPG水平 18项研究(3 638例患者)报道了FPG水平<sup>[4-21]</sup>,各研究间有统计学异质性( $P=0.04, I^2=41%$ ),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图2。Meta分析结果显示,甘精胰岛素组患者FPG水平显著低于地特胰岛素组,两组比较差异有统计学意义[MD=0.15, 95%CI(0.03, 0.27),  $P=0.02$ ]。根据联合用药方案的不同将患者分为4个亚组,各亚组Meta分析结果见表3。

2.3.3 不良反应 不良反应发生情况的Meta分析结果见表4。

## 2.4 发表偏倚分析结果

选取HbA<sub>1c</sub>水平、FPG水平为指标绘制倒漏斗图,详见图3、图4。结果,漏斗图基本对称,提示纳入文献存在的发表偏倚较小,可能与研究质量高低、研究设计差异、样本含量大小及治疗效应量是否有统计学意义有关。

## 3 讨论

本系统评价共纳入18项研究,合计3 638例患者。Meta分析结果显示,两组患者的HbA<sub>1c</sub>水平比较差异无统计学意义;甘精胰岛素组患者FPG水平显著低于地特胰岛素组,差异有统计学意义。两组患者低血糖发生率比较,差异无统计学意义。地特胰岛素组患者体质量增加程度显著低于甘精胰岛素组,但注射部位反应发生率显著高于甘精胰岛素组,差异均有统计学意义。

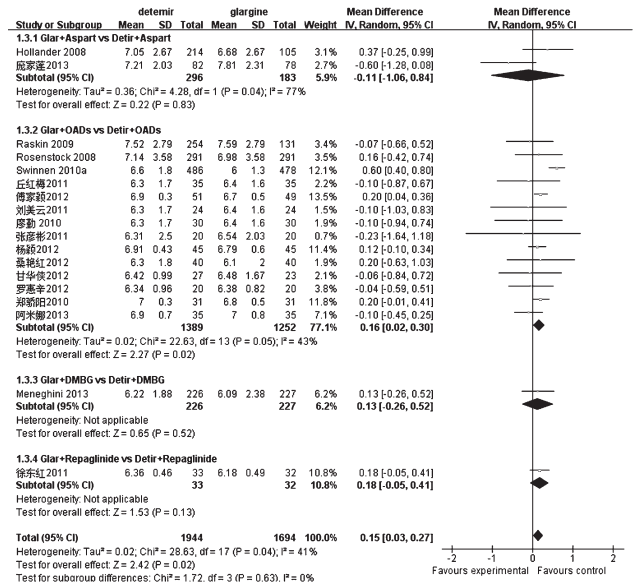


图2 两组患者FPG水平的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of FPG level in 2 groups

表3 两组患者FPG水平的Meta分析亚组结果

Tab 3 Subgroupresults of Meta-analysis of FPG level in 2 groups

联合药物	纳入研究数	MD(95%CI)	P
门冬胰岛素	2 <sup>[4,19]</sup>	-0.11(-1.06,0.84)	0.83
口服降糖药	14 <sup>[5-7,9-17,20-21]</sup>	0.16(0.02,0.30)	0.02
二甲双胍	1 <sup>[8]</sup>	0.13(-0.26,0.52)	0.52
瑞格列奈	1 <sup>[18]</sup>	0.18(-0.05,0.41)	0.13

表4 不良反应发生情况的Meta分析结果

Tab 4 Meta-analysis results of incidence of adversereactions

指标	纳入研究个数	I <sup>2</sup> , %	采用模型	OR/MD(95%CI)	P
低血糖发生率	18 <sup>[4-21]</sup>	0	固定效应模型	0.97(0.91,1.03)	0.25
体质量增加程度	12 <sup>[4-9,11-12,14,16-18]</sup>	61	随机效应模型	-0.95(-1.06,-0.85)	0.003
注射部位反应发生率	5 <sup>[4-6]</sup>	2	固定效应模型	2.28(1.16,4.50)	0.02

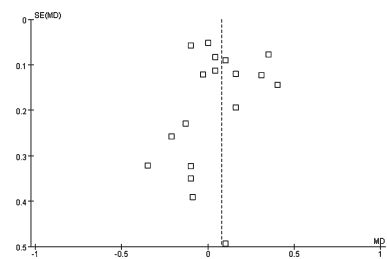


图3 HbA<sub>1c</sub>水平的倒漏斗图

Fig 3 Funnel plot of HbA<sub>1c</sub>

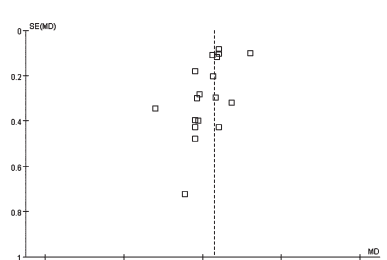


图4 FPG水平的倒漏斗图

Fig 4 Funnel plot of FPG

本Meta分析的局限性:(1)由于纳入研究的患者年龄主要集中在45~70岁之间,均有至少5年的糖尿病史,因此研究结

果对于青少年和老年人及新诊断的糖尿病患者不一定适用,对于这几类人群的临床疗效比较尚需进一步研究;(2)由于在各研究中无相关经济学评价,无法对其进行经济学分析,需相关研究来评价各药物的经济性;(3)部分纳入文献质量较低,多数文献均未详细描述随机方法和分配隐藏情况,这均会导致试验的选择性偏倚风险增加,且部分研究的样本量较小,因此结果存在一定的不稳定性。

综上所述,甘精胰岛素治疗2型糖尿病的疗效优于地特胰岛素,注射部位不良反应发生率低于地特胰岛素,但体质量增加程度高于地特胰岛素。

## 参考文献

[1] 陆再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:4-880.

[2] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南2010年版[J].中国糖尿病杂志,2012,20(1):s1.

[3] Buse JB, Tan MH, Prince MJ, et al. The effects of oral antihyperglycaemic medications on serum lipid profiles in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2004,6(2):133.

[4] Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, et al. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes[J]. *Clinical Therapeutics*, 2008,30(11):1976.

[5] Raskin P, Gylvin T, Weng W, et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009,25(6):542.

[6] Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al. A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2008,51(3):408.

[7] Swinnen SG, Dain MP, Aronson R, et al. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs[J]. *Diabetes Care*, 2010,33(6):1176.

[8] Meneghini L, Kesavadev J, Demissie M, et al. Once-daily

ly initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes *Diabetes[J]. Obesity and Metabolism*, 2013,15(8):729.

[9] 廖勤,梁泽容,屈春梅.两种基础胰岛素类似物-地特胰岛素与甘精胰岛素治疗2型糖尿病临床效果比较[J].实用医院临床杂志,2010,7(4):42.

[10] 郑骄阳,石勇铨,冯晓云,等.血糖控制不佳的2型糖尿病患者加用地特胰岛素或甘精胰岛素的临床研究[J].中国糖尿病杂志,2010,18(11):809.

[11] 刘美云.两种基础胰岛素类似物治疗2型糖尿病临床效果比较[J].实用糖尿病杂志,2012,8(1):63.

[12] 杨颖,田源,高凌.口服降糖药血糖控制不佳的2型糖尿病加用地特胰岛素或甘精胰岛素的疗效比较[J].实用药物与临床,2012,15(3):140.

[13] 桑艳红,王彦,崔明,等.口服降糖药联合地特胰岛素/甘精胰岛素对2型糖尿病患者血糖控制的比较[J].中国伤残医学,2012,20(9):25.

[14] 罗惠辛,宋淑萍.基础胰岛素联合口服降糖药治疗2型糖尿病的临床疗效观察[J].中国糖尿病杂志,2012,20(7):518.

[15] 甘华侠,刘建英,尚姝.地特胰岛素治疗口服降糖药疗效不佳的2型糖尿病[J].广东医学,2012,33(11):3481.

[16] 丘红梅,沈国清,李薇,等.地特胰岛素与甘精胰岛素治疗老年2型糖尿病临床疗效对比[J].实用糖尿病杂志,2011,7(5):24.

[17] 张彦彬,张耀芬.地特胰岛素与甘精胰岛素治疗2型糖尿病患者的临床疗效比较[J].临床荟萃,2011,26(24):2130.

[18] 徐东红,宋春青,邵海琳,等.地特胰岛素与甘精胰岛素治疗2型糖尿病患者的疗效比较[J].临床荟萃,2011,26(13):1160.

[19] 庞家莲,蒙光义,张萍,等.地特胰岛素和甘精胰岛素治疗2型糖尿病临床疗效比较的研究[J].世界最新医学信息文摘,2013,13(5):117.

[20] 阿米娜.藏族2型糖尿病患者在口服降糖药物基础上加用地特胰岛素或甘精胰岛素的临床研究[J].中国糖尿病杂志,2013,21(1):51.

[21] 傅嘉颖.2型糖尿病患者口服降糖联合地特胰岛素或甘精胰岛素的临床效果研究[J].海峡药学,2012,24(2):155.

(收稿日期:2015-10-14 修回日期:2016-04-08)

(编辑:刘明伟)