

甘精胰岛素对比预混胰岛素治疗2型糖尿病疗效与安全性的Meta分析

陈开杰^{1*}, 俞惠翻¹, 房光萃¹, 林越群², 陈锦珊^{1#}(1.解放军第175医院/厦门大学附属东南医院,福建漳州363000;2.福建中医药大学药学院,福州 350001)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)03-0354-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.03.23

摘要 目的:系统评价甘精胰岛素对比预混胰岛素治疗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、中国期刊全文数据库、万方数据库和中文科技期刊数据库,收集甘精胰岛素(试验组)对比预混胰岛素(对照组)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,并采用改良后的Jadad量表进行质量评价,采用Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。结果:共纳入10项RCT,合计1 655例患者。Meta分析结果显示,甘精胰岛素在降低糖化血红蛋白水平[MD=-0.41,95%CI(-0.64,-0.18), $P<0.001$]、空腹血糖水平[MD=-0.51,95%CI(-0.99,-0.02), $P=0.04$]方面均优于预混胰岛素,两组比较差异均有统计学意义,而在降低餐后2h血糖水平[MD=-0.56,95%CI(-1.21,0.09), $P=0.09$]、体质量指数[MD=-0.52,95%CI(-1.52,0.48), $P=0.31$]方面,差异均无统计学意义;甘精胰岛素组患者的低血糖发生率[RR=0.65,95%CI(0.46,0.90), $P=0.01$]低于预混胰岛素组,差异有统计学意义。结论:甘精胰岛素治疗2型糖尿病的疗效与安全性优于预混胰岛素。

关键词 甘精胰岛素;预混胰岛素;2型糖尿病;Meta分析;疗效;安全性

Efficacy and Safety of Insulin Glargine versus Premixed Insulin in Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-analysis

CHEN Kaijie¹, YU Huifan¹, FANG Guangcui¹, LIN Yuequn², CHEN Jinshan¹(1.The 175th Hospital of PLA/the Affiliated Dongnan Hospital of Xiamen University, Fujian Zhangzhou 363000, China; 2.College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of insulin glargine versus premixed insulin in treatment of type 2 diabetes, and provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, CJFD, Wanfang Database and VIP Database, the randomized controlled trials (RCT) about the efficacy and safety of premixed insulin versus insulin glargine in the treatment of type 2 diabetes were collected. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.0 statistics software after extracting data and evaluating quality by modified Jadad. RESULTS: A total of 10 RCTs were enrolled, involving 1 655 patients. Results of Meta-analysis showed that insulin glargine was better than premixed insulin on reducing glycosylated hemoglobin [M=-0.41, 95% CI(-0.64, -0.18), $P<0.001$] and fasting blood glucose [MD=-0.51, 95% CI(-0.99, -0.02), $P=0.04$], there were significantly differences between 2 groups, and there were no significantly differences in reducing 2 h postprandial blood glucose [MD=-0.56, 95% CI(-1.21, 0.09), $P=0.09$] and body mass index [MD=-0.52, 95% CI(-1.52, 0.48), $P=0.31$]; the incidence of hypoglycemia in insulin glargine group was significantly lower than premixed insulin, there were significantly differences between 2 groups [RR=0.65, 95% CI(0.46, 0.90), $P=0.01$]. CONCLUSIONS: The efficacy and safety of insulin glargine are better than premixed insulin in the treatment of type 2 diabetes.

KEYWORDS Insulin glargine; Premixed insulin; Type 2 diabetes; Meta-analysis; Efficacy; Safety

随着人们生活方式的改变和社会经济的发展,全球糖尿病患者数目日益增加。据了解,2013年全球成人糖尿病发病率为8.3%;我国2010年糖尿病患病率高达9.7%,预计到2035年,我国将有1.4亿左右的患病人群,成为全球糖尿病患者数目最多的国家^[1-2]。糖尿病特别是其并发症严重影响患者的生活质量,因此对于糖尿病应做到积极主动地预防与治疗。糖尿病的治疗主要是对生活方式干预联合口服降糖药物,当血糖控制不达标时即加用胰岛素治疗。甘精胰岛素是一种

新型长效人胰岛素类似物,能平稳长效地降低患者血糖水平^[3-4];预混胰岛素可以为患者同时提供餐时胰岛素和基础胰岛素,二者均可作为起始胰岛素。多项研究比较了两药的降糖效果,但各研究样本量较小、质量不高,所得结论参考价值有限。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价了甘精胰岛素对比预混胰岛素治疗2型糖尿病的疗效与安全性,以为临床提供更可靠的循证医学证据。

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),无论是否采用盲法均纳入研究。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 符合1999年世界卫生组织(WHO)制定的2

*药师。研究方向:治疗药物监测。电话:0596-2975694。

E-mail:ck_sincerely@163.com

#通信作者:主管药师。研究方向:医院药事管理与临床药学。

E-mail:cjs1223@sohu.com

型糖尿病诊断标准,年龄、性别、种族均不限。糖尿病病史3年以上;入选前糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平 $\geq 7\%$ 且空腹血糖(FPG) ≥ 7 mmol/L;排除有1型糖尿病病史,严重心脑血管病变,严重肝功能、肾功能损害,急性糖尿病并发症,妊娠试验阳性或哺乳、妊娠期妇女以及对低血糖反应迟钝的患者。

1.1.3 干预措施 两组患者均口服降糖药,如格列奈类降糖药(MEG)、 α -葡萄糖苷酶抑制剂(CIGE)、二甲双胍(MET)、磺酰脲类降糖药(SU)。在此基础上,对照组患者给予预混胰岛素治疗,试验组患者给予甘精胰岛素(GLA)或加用谷赖胰岛素(GLU)治疗。两组剂量不限,疗程 ≥ 8 周。

1.1.4 结局指标 主要指标包括:①HbA_{1c}水平;②FPG水平;③低血糖发生率。次要指标包括:④餐后2 h血糖(2 h PG)水平;⑤体质指数(BMI)^[6]。

1.1.5 排除标准 ①动物实验;②回顾性分析或综述性研究;③样本资料描述不清,结局指标较少或无法计算所需统计指标的文献;④重复发表的文献。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、中国期刊全文数据库、万方数据库和中文科技期刊数据库,检索时限均从各数据库建库起至2014年12月。中文关键词包括“甘精胰岛素”“来得时”“预混胰岛素”“2型糖尿病”;英文关键词包括“Glargine”“Insulin glargine”“Lantus”“Premixed insulin”“Mixed insulin”“Type 2 diabetes mellitus”“Type 2 diabetic”“T2DM”。

1.3 资料提取

制作文献登记表,由两位研究者独立纳入和提取资料,提取的信息包括研究题目、作者、发表年份、研究设计等基本资料以及试验组与对照组治疗前后患者基线数据与结局指标和不良反应发生情况。两位研究者将纳入的资料进行交叉核对,如有分歧则通过讨论解决。

1.4 质量评价

两位研究者参考改良后的Jadad评价量表对纳入的研究进行质量评价^[6],如有分歧通过讨论或征求第三方意见解决。具体内容包括:1)随机化方法。恰当2分;不清楚1分;不恰当0分。2)分配隐藏。恰当2分;不清楚1分;不恰当0分。3)盲法。恰当2分;不详细1分;非盲法0分。4)失访与退出。报告失访与退出理由与例数1分;未报告0分。总分为1~7分,其中1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。二分类变量采用相对危险度(RR)为效应分析统计量;连续性变量采用均数差(MD)为效应分析统计量,区间估计采用95%置信区间(CI)。用 χ^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($P > 0.05, I^2 \leq 50\%$),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,并分析异质性来源,如不同的试验设计、不同研究人群等,进而对可能导致异质性的因素进行亚组分析。采用Stata 12.0统计软件检测发表偏倚,用Egger回归检验分析漏斗图对称性。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式进行检索,共检索到英文文献73篇,中文文献142篇,通过阅读文献摘要与全文后,按照排除标准,排除明显与主题不符、无结局指标、重复的文献,最终纳入10篇(项)RCT^[7-16],合计1 655例患者,其中中文文献7篇^[7-13],英文文献3篇^[14-16]。纳入的10项RCT均对两组患者的年龄、性别、BMI等信息进行统计学处理,结果差异均无统计学意义($P > 0.05$)。纳入研究基本信息见表1。

2.2 方法学质量评价结果

表1 纳入研究基本信息($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Basic information of included studies($\bar{x} \pm s$)

第一作者及发表年份	组别	n	疗程,周	年龄,岁	干预措施	合用口服降糖药	结局指标
刘巧玲(2012) ^[7]	试验组	72	52	80.49 \pm 8.75	GLA,每晚使用,保持FPG \leq 7.0 mmol/L	MEG+CIGE	①②③④
	对照组	54		81.28 \pm 5.95			
祁志云(2013) ^[8]	试验组	55	12	56 \pm 9	GLA,每晚使用,起始剂量为10 U/d	CIGE	①②④
	对照组	55					
张金红(2012) ^[9]	试验组	42	12	56 \pm 8	GLA,每晚使用,起始剂量为8 U/d	CIGE	①②③④⑤
	对照组	38					
邱云霞(2013) ^[10]	试验组	58	12	62.4 \pm 2.3	GLA,每晚使用,起始剂量为8 U/d	CIGE	①②③④⑤
	对照组	58					
王丽敏(2012) ^[11]	试验组	119	12	55.6 \pm 13.9	GLA,每晚使用,起始剂量0.2 U/(kg·d)	CIGE	①②③④⑤
	对照组	120					
时 婵(2013) ^[12]	试验组	60	12	61.3 \pm 13.0	GLA,每晚使用,起始剂量为10 U/d	CIGE	①②③④
	对照组	60					
曹 瑛(2011) ^[13]	试验组	30	15	56.8 \pm 16.5	GLA,每晚使用,起始剂量未知,保持FPG \leq 6.0 mmol/L	CIGE	①②③④⑤
	对照组	30		57.2 \pm 17.2			
Hans U(2005) ^[14]	试验组	177	24	60.9 \pm 8.7	GLA,每晚使用,起始剂量为10 U	SU+MET	①②③
	对照组	187		60.4 \pm 9.1			
Hans U(2007) ^[15]	试验组	67	24	69.3 \pm 2.8	GLA,每晚使用,起始剂量未知,保持FPG \leq 5.6 mmol/L	SU+MET	①②
	对照组	63		69.6 \pm 4.1			
Fritschel A(2010) ^[16]	试验组	153	52	60.2 \pm 7.5	GLA+GLU,每晚使用,起始剂量未知,保持FPG \leq 5.5 mmol/L	MET	①②③
	对照组	157		60.9 \pm 7.8			

纳入的10项研究中,3项研究采用计算机产生随机号的方法^[14-16],其余研究的随机方法不清楚;3项研究分配隐藏方法恰当^[14-16],其余研究分配隐藏方法不清楚;10项RCT均未采用盲法^[7-16],原因是胰岛素剂量随着血糖控制情况而变化;2项研

究^[13-14]报道了退出与失访情况,其余研究未报道。10项研究中,7项为低质量研究^[7-13],3项为高质量研究^[14-16]。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 HbA_{1c}水平 10项研究报道了HbA_{1c}水平^[7-16],合计

1 655 例患者,各研究间有统计学异质性($P < 0.001, I^2 = 78\%$),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,试验组患者HbA_{1c}水平显著低于对照组,差异有统计学意义[MD = -0.41, 95% CI (-0.64, -0.18), $P < 0.001$]。

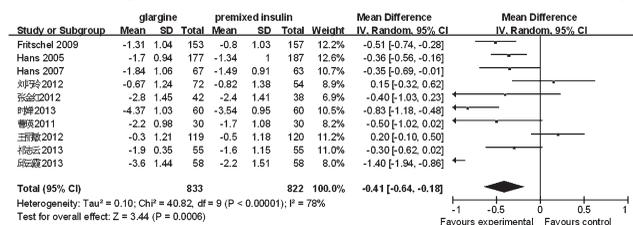


图1 两组患者HbA_{1c}水平的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of HbA_{1c} level in 2 groups

2.3.2 FPG水平 10项研究报道了FPG水平^[7-16],合计1 655例患者,各研究间有统计学异质性($P < 0.05, I^2 = 83\%$),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,试验组患者FPG水平显著低于对照组,差异有统计学意义[MD = -0.51, 95% CI (-0.99, -0.02), $P = 0.04$]。

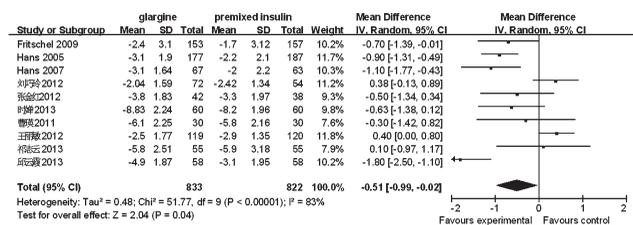


图2 两组患者FPG水平的Meta分析森林图

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

2.3.3 2 h PG水平 7项研究报道了2 h PG水平^[7-13],合计851例患者,各研究间有统计学异质性($P < 0.05, I^2 = 72\%$),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组患者2 h PG水平比较差异无统计学意义[MD = -0.56, 95% CI (-1.21, 0.09), $P = 0.09$]。

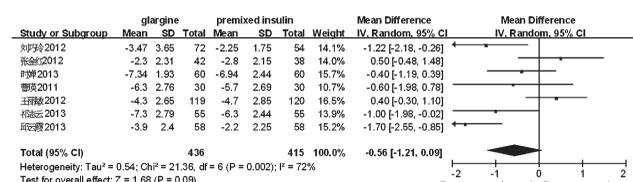


图3 两组患者2 h PG水平的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of 2 h PG level in 2 groups

2.3.4 BMI 3项研究报道了BMI^[9-11],合计435例患者,各研究间有统计学异质性($P < 0.05, I^2 = 92\%$),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组患者BMI比较差异无统计学意义[MD = -0.52, 95% CI (-1.52, 0.48), $P = 0.31$]。

2.3.5 低血糖发生率 10项研究报道了低血糖发生率^[7-16],合计1 655例患者,但Hans U等^[15]研究只报道了每例患者每年低血糖发病率,王丽敏等^[11]研究仅报道了低血糖发病次数,故不纳入分析。剩余各研究间有统计学异质性($P < 0.05, I^2 = 73\%$),采用随机效应模型合并效应量分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者低血糖发生率显著低于对照组,两组

比较差异有统计学意义[RR = 0.65, 95% CI (0.46, 0.90), $P = 0.01$]。

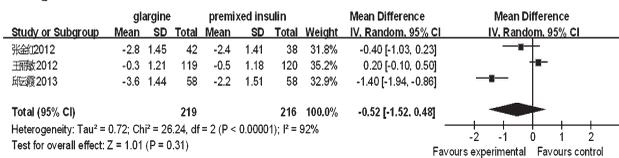


图4 两组患者BMI的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of BMI in 2 groups

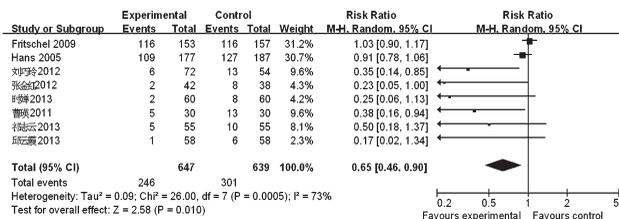


图5 两组患者低血糖发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of hypoglycemia in 2 groups

2.4 发表偏倚分析结果

选取HbA_{1c}水平为指标绘制倒漏斗图,详见图6。结果,倒漏斗图显示不对称,提示纳入的文献可能存在发表偏倚。

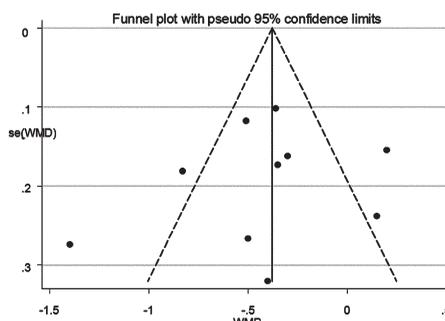


图6 HbA_{1c}水平的倒漏斗图

Fig 6 Funnel plot of HbA_{1c}

3 讨论

本研究分别从HbA_{1c}、FPG、2 h PG水平和BMI方面比较了甘精胰岛素对比预混胰岛素治疗2型糖尿病的疗效,从低血糖发生率方面比较了两药的安全性。本系统评价共纳入10项RCT,合计1 655例患者。Meta分析结果显示,甘精胰岛素在降低HbA_{1c}、FPG水平方面显著优于预混胰岛素,两组比较差异有统计学意义,说明甘精胰岛素具有更好的降血糖优势,特别是能显著降低2型糖尿病患者的HbA_{1c}水平,而HbA_{1c}水平高低与微血管及大血管并发症有关^[17],且是长期血糖控制的监控指标;在改善2 h PG水平和降低BMI方面,甘精胰岛素与预混胰岛素比较差异无统计学意义,说明两者在改善餐后血糖和降低体质量方面作用相当;在低血糖发生率方面,甘精胰岛素组患者的低血糖发生率显著低于预混胰岛素组,说明甘精胰岛素不易导致低血糖,安全性较好。

本次Meta分析存在一些局限性:(1)纳入的10项研究中,仅3项为高质量研究,其余7项为低质量研究,其中低质量研究均为国内文献。由于低质量研究占比较高,在一定程度上降低了本研究的质量和证据强度。(2)纳入研究在疗程、用药剂量、干预措施、人群类别、样本量等方面存在一定的差异,各

研究间临床异质性较大,存在发表偏倚,可能会影响结论的强度。(3)本研究采用随机效应模型,研究倾向保守估计综合效应值,因此甘精胰岛素实际治疗效果可能优于本研究结论。综上所述,甘精胰岛素治疗2型糖尿病的疗效与安全性优于预混胰岛素。

参考文献

- [1] 中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心.中国慢性病及其危险因素监测报告[M].2010版.北京:军事医学科学出版社,2012:50-65.
- [2] International Diabetes Federation. Diabetes atlas(Sixth edition)[EB/OL]. [2013-10-21]. http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf.
- [3] Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, nph insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro[J]. *DIABETES*, 2000, 49(12): 2142.
- [4] Owens DR, Coates PA, Luzio SD, et al. Pharmacokinetics of 125I-labeled insulin glargine (hoe901) in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites[J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(6):813.
- [5] 张兰,欧阳晓波,何继东.双相门冬胰岛素30每日3次注射治疗2型糖尿病的系统综述[J].中国循证医学杂志, 2012, 12(7):822.
- [6] Banares R, Albillos A, Rincon D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis[J]. *HEPATOLOGY*, 2002, 35(3):609.
- [7] 刘巧玲,孟云霞.不同胰岛素联合口服降糖药对老年糖尿

病患者疗效及生存质量影响的比较[J].实用医学杂志, 2012, 28(11):1 835.

- [8] 祁志云.甘精胰岛素联合阿卡波糖治疗2型糖尿病的疗效观察[J].中国医药科学, 2013, (11):68.
- [9] 张金红,邓红玲.甘精胰岛素联合阿卡波糖治疗2型糖尿病疗效观察[J].河北医药, 2012, 34(3):333.
- [10] 邱云霞.甘精胰岛素联合阿卡波糖治疗2型糖尿病临床疗效观察[J].医学综述, 2013, 19(6):1 125.
- [11] 王丽敏,张春玲,袁慧娟,等.甘精胰岛素与预混胰岛素治疗2型糖尿病的比较[J].河南医学研究, 2012, 21(1):83.
- [12] 时婵.重组甘精胰岛素联合口服药治疗糖尿病的临床疗效[J].中国城乡企业卫生, 2013, 12(6):46.
- [13] 曹瑛,张倩,薛耀明,等.动态血糖监测系统对两种胰岛素治疗方案的疗效及安全性评价[J].南方医科大学学报, 2011, 31(1):151.
- [14] Hans U, Gerd P, Matthew CR, et al. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2005, 2(28):254.
- [15] Janka HU, Plewe G, Busch K. Combination of oral anti-diabetic agents with basal insulin versus premixed insulin alone in randomized elderly patients with type 2 diabetes mellitu[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2007, 55(2):182.
- [16] Fritsche A, Larbig M, Owens D, et al. Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the ginger study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(2):115.
- [17] 邱奇.检测糖化血红蛋白对糖尿病治疗方案及疗效评价的意义探讨[J].中国实用医药, 2008, 3(7):61.

(收稿日期:2015-05-13 修回日期:2015-10-15)

(编辑:刘明伟)

国家食品药品监督管理总局食品安全总监郭文奇主持召开会议研究推进食品药品行政处罚案件信息公开工作

本刊讯 2015年12月17日,国家食品药品监督管理总局食品安全总监郭文奇在合肥市主持召开座谈会,了解各地行政处罚案件信息公开的进展情况,以及工作中存在的问题和困难,研究推进食品药品行政处罚案件信息公开工作。

郭文奇指出,食品药品监管总局认真落实国务院工作部署,积极推进行政处罚案件信息公开工作。各地行政处罚案件信息公开意识不断加强,工作取得了一定进展。目前,全国省级食品药品监管部门全部设立了行政处罚案件信息公开网址,一半以上的市县局建立了信息公开网站或其他公开渠道,及时通过信息公开专栏公布行政处罚案件信息。同时,为进一步回应公众关切,食品药品监管部门通过在网站发布通告,召开新闻发布会等各种形式,向社会及时发布重大案件信息。

郭文奇强调,行政处罚案件信息公开对于促进依法行政、

震慑违法行为、保护消费者具有重要作用,要持续大力推进。一要高度重视,充分认识行政处罚案件信息公开的重要意义,形成“公开是常态,不公开是例外”的共识。二要切实贯彻落实国务院和总局关于行政处罚案件信息公开的工作部署,严格执行案件信息公开工作的要求和规范,按照要求的内容、时限和方式公开。三要扎实做好《食品药品行政处罚案件信息公开实施细则(试行)》修订工作,细化工作措施,进一步增强指导性和可操作性。四要进一步加大对行政处罚案件信息公开工作的监督和考核力度。

总局稽查局,河北、内蒙古、浙江、安徽、福建、山东、河南、甘肃8省(区)食品药品监督管理局的分管负责同志和稽查部门负责人同志,以及安徽省部分市县食品药品监督管理局负责同志参加了座谈。