

2 型糖尿病的药物治

郭立新

(卫生部北京医院 国家老年医学中心 内分泌科, 北京 100730)

【摘要】2 型糖尿病的治疗已取得巨大进展。随着人们对 2 型糖尿病机制的不断探索, 针对不同机制的新药层出不穷, 最大限度地满足着患者的需求。笔者简述了当前 2 型糖尿病治疗药物的发展史, 重点描述当前以胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 受体激动剂, DPP-4 抑制剂和钠葡萄糖共转运蛋白-2 (SGLT-2) 抑制剂为代表的新型降糖药物的发现和研究热点。

【关键词】2 型糖尿病; 治疗; 发展史

【中图分类号】 R977.15

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015) 003-0018-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.03.005

Medication treatment for type 2 diabetes

GUO Li-xin

(Department of Endocrinology, National Center of Geriatric Medicine, Beijing Hospital, Ministry of Health, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Tremendous progress has been made in type 2 diabetes treatment. Medication for different mechanisms continues as the pathogenesis of type 2 diabetes has been explored, maximally meeting the needs of patients. This article describes the development of medication treatment for type 2 diabetes, focusing on the discovery and research hotspots of new antidiabetic medication like GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors and SGLT-2 inhibitors.

【Keywords】 type 2 diabetes; treatment; development

据国际糖尿病联盟 (IDF) 最新报告显示, 全球已有 3.82 亿糖尿病患者, 预计到 2035 年可能增至 5.92 亿。中国是全球糖尿病患者数最多的国家, 但中国 2 型糖尿病患者血糖达标率不足 1/3^[1]。据世界卫生组织估计, 2005—2015 年, 中国由于糖尿病及相关心血管疾病导致的经济损失达 5 577 亿美元^[2]。患病率高、达标率低、负担沉重是中国糖尿病的突出特点。2 型糖尿病的发病机制复杂, 不仅局限于胰岛 β 细胞功能的缺陷和胰岛素抵抗, 近年来糖尿病发病的“八重奏”学说逐渐被大家认识^[3]。2 型糖尿病的管理也不再仅仅是血糖的控制, 而是一个综合管理的过程治疗中要平衡获益与风险, 在良好控制血糖的同时, 控制血压、血脂, 体重等心血管疾病的高危因素, 减少低血糖发生率, 减少糖尿病并发症发生发展, 降低病死率和致残率均已成为 2 型糖尿病治疗的主要目标^[4]。现代生物医学技术出现之前人们对糖尿病虽有粗浅认识, 但治疗手

段有限。自 20 世纪 20 年代至今, 已有 40 多种抗糖尿病药物获准用于糖尿病治疗。正确认识药物才能合理使用药物, 笔者将目前已经上市的降糖药物分为口服降糖药物、胰岛素和固定剂量复方制剂, 分别阐述其发展史。

1 非胰岛素类降糖药物发展史

非胰岛素类降糖药物包括口服降糖药物和胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂和类似物。口服降糖药物根据作用机制不同, 又分为胰岛素促泌剂 (磺脲类和格列奈类)、胰岛素增敏剂 (噻唑烷二酮类)、双胍类、 α -糖苷酶抑制剂、钠葡萄糖共转运蛋白-2 (SGLT-2) 抑制剂和肠促胰素类。

1.1 磺脲类

1942 年, 法国研究者 Janbon 和 Loubatiere 发现磺胺类抗生素具有降低血糖的作用。1955 年, 第一个磺脲类药物氨磺丁脲应用于临床研究, 但由

【收稿日期】2015-04-23

【作者简介】郭立新, 男, 主任医师、教授, 研究方向: 糖尿病血管病变的发病机制及干预、老年内分泌代谢疾病, Tel: (010) 85137556, E-mail: glx1218@163.com

于副作用较大很快退市。1956 年甲苯磺丁脲作为第一个安全又有效的磺脲类药物在临床上得到广泛应用。之后 10 年内氯磺丙脲、醋磺己脲和妥拉磺脲陆续上市, 以上 4 种药物被称为第一代磺脲类^[5]。由于降糖作用弱, 低血糖风险高、可能出现肝功能受损等严重不良反应, 第一代磺脲类药物目前在临床上已很少使用。1969 年第二代磺脲类药物格列本脲应用于临床, 格列吡嗪、格列喹酮、格列齐特等也陆续上市, 与第一代相比, 第二代磺脲类药物具有降糖作用强、不良反应少、失效率低等优势。格列美脲于 1995 年在美国上市, 由于其对受体的选择性高, 可以更快更有效的刺激胰岛素分泌, 低血糖发生率和严重程度相对其他二代磺脲类低, 在临床上应用日益广泛。虽然新型口服降糖药物层出不穷, 磺脲类仍然是治疗 2 型糖尿病的主要药物之一。关于磺脲类的心血管安全性和对 β 细胞功能的影响是学术界关注的话题之一, 需要大型、有针对性的临床研究来证实^[6]。

1.2 双胍类

20 世纪 50 年代, 苯乙双胍和二甲双胍陆续上市用于治疗 2 型糖尿病。由于乳酸中毒风险较高, 苯乙双胍已于 70 年末在部分国家退市^[7]。二甲双胍早在 1920 年即被发现具有降糖作用, 直到 1957 年才进入市场, 应用之初人们对于二甲双胍酮症酸中毒风险顾虑颇多^[8]。加拿大和欧洲多年的临床实践和多项研究都证实了二甲双胍使用的获益远大于风险, 1995 年二甲双胍于正式被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市^[9]。1998 年具有划时代意义的里程碑式研究——英国糖尿病前瞻性研究 (UKPDS)^[10] 结果证实, 二甲双胍具有心血管保护作用, 这在循证医学上将二甲双胍推向了新的高度。基于 UKPDS 研究等的大型循证医学证据, 2005—2007 年, IDF、欧洲糖尿病研究学会 (EASD)、美国糖尿病学会 (ADA)、中国 2 型糖尿病防治指南等主要国内外指南均推荐二甲双胍作为 2 型糖尿病的一线 and 基础治疗药物。近期研究^[8] 还发现, 二甲双胍在糖尿病前期、HIV 相关糖尿病、多囊卵巢综合征、癌症等领域也发挥重要作用。

1.3 格列奈类

格列奈类是国内常用的非磺脲类促泌剂, 问世于 20 世纪 90 年代末, 中国已上市的药物包括瑞格列奈、那格列奈和米格列奈。与磺脲类不同, 格

列奈类降糖作用短而快, 主要用于控制餐后血糖。针对中国 2 型糖尿病患者的系统评价显示, 在降低糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 方面瑞格列奈优于安慰剂及磺脲类药物, 与 α -糖苷酶抑制剂、那格列奈、二甲双胍、噻唑烷二酮类相当^[2]。《中国 2 型糖尿病防治指南》2013 年版中将格列奈类与磺脲类一同作为一线备选药物。而国外糖尿病指南较少提及格列奈类, 如 2014 年《ADA 糖尿病诊疗标准》和 2013 年《老年 2 型糖尿病管理全球指南》均未明确提及格列奈类药物。原因可能是格列奈类需要 1 天 3 次用药, 造成患者使用不便, 影响了其在临床实践中的应用^[11]。

1.4 胰岛素增敏剂

噻唑烷二酮 (TZD) 类药物通过激活过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ ($PPAR\gamma$), 改善胰岛素抵抗, 增加胰岛素敏感性发挥降糖作用。TZD 类在糖尿病治疗中的应用可谓一波三折。1997 年第一个 TZD 类药物曲格列酮上市, 但很快就因严重的肝脏毒性而退市^[12]。1999 年罗格列酮和吡格列酮被 FDA 批准用于治疗 2 型糖尿病。8 年后, 《新英格兰医学杂志》发表的研究报告显示, 罗格列酮显著增加心肌梗死风险^[13]。同年, FDA 以黑框警告其存在心力衰竭风险, 限制其作为二线治疗药物使用, 并禁用于心衰患者。2010 年 9 月, 欧洲药品管理局 (EMA) 建议暂停该药及其复方制剂的上市许可。同日, FDA 发布信息, 严格限制罗格列酮的使用。然而, 2013 年 6 月 FDA 专家小组再次对罗格列酮进行审查, 投票结果支持该药继续在临床使用; 同年 11 月 FDA 宣布解除对罗格列酮及其复方制剂的应用限制。另一重要的 TZD 类药物吡格列酮也因其是否增加膀胱癌风险而受到质疑^[14]。

1.5 α -糖苷酶抑制剂

20 世纪 80 年代, 多项临床研究发现, 餐后血糖与心血管疾病关系密切, 餐后血糖的重要性得到普遍认可。专门针对餐后血糖的 α -糖苷酶抑制剂 (AGI) 应运而生。目前已上市的 AGI 类药物主要有阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇。由于东方人饮食结构的不同, 中国人餐后血糖升高更为显著, AGI 类在中国市场得到广泛应用, 并被《中国 2 型糖尿病防治指南》推荐为一线备选治疗药物。在国内进行的“阿卡波糖和二甲双胍对糖耐量低减 (IGT) 人群糖尿病预防效果”研究发现, 阿卡波糖可以显

著降低 IGT 人群糖尿病发生率。阿卡波糖成为首个获得 IGT 适应证的降糖药。阿卡波糖在我国进行了多项大型临床研究, MARCH 研究表明, 阿卡波糖作为新诊断 2 型糖尿病患者的初始用药非劣效于二甲双胍^[15]; 针对 IGT 合并心血管疾病患者的阿卡波糖心血管评估 (ACE) 研究正在进行中, 其结果将为心血管病患者的 2 型糖尿病预防干预提供循证证据^[16]。

1.6 肠促胰素类药物

早在 1964 年, 人们就发现了“肠促胰素效应”, 即口服葡萄糖引起的胰岛素分泌的量明显大于静脉注射所引起的胰岛素释放。随后, 两种人类肠促胰素——胰高糖素样肽-1 (GLP-1) 和促胰岛素分泌多肽 (GIP) 相继分离。其中, GLP-1 能够葡萄糖依赖性的促进胰岛素分泌, 降低血糖, 但其在体内的半衰期较短, 极易被体内的二肽基肽酶 IV (DPP-4 酶) 降解。针对这种特点, 为提高 GLP-1 的降糖作用, 研究者们找到了两种解决方案: 其一, 对 GLP-1 进行结构修饰, 使其不易被 DPP-4 酶降解, 即 GLP-1 类似物或 GLP-1 受体激动剂; 其二, 抑制 DPP-4 酶, 延长内源性 GLP-1 的作用时间, 即 DPP-4 酶抑制剂。

目前在中国上市的有 GLP-1 受体激动剂艾塞那肽和 GLP-1 类似物利拉鲁肽, 二者均需皮下注射给药。GLP-1 受体激动剂或类似物具有延缓胃排空、抑制食欲的作用, 在降低患者体重方面独树一帜, 特别适用于肥胖糖尿病患者。已有研究^[17]证实, 艾塞那肽降糖作用与甘精胰岛素相当, 低血糖发生率相似, 且应用艾塞那肽餐后血糖波动更小, 且显著降低患者体重。

DPP-4 抑制剂包括西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀和利格列汀。DPP-4 抑制剂兼顾疗效与安全性, 多为 1 天 1 次, 用药方便, 在糖尿病指南中的地位逐渐提升。目前, 已有多项研究将 DPP-4 抑制剂与磺脲类进行对比, 以沙格列汀为例, 一项持续 104 周的随机对照研究表明, 沙格列汀降糖疗效与格列吡嗪相似, 低血糖和体重增加风险更低^[18]; 关于患者依从性的研究也发现, 使用 DPP-4 抑制剂的患者依从性显著高于磺脲类和噻唑烷二酮类^[19]。此外, 大型心血管临床研究 SAVOR 和 EXAMINE 证实了 DPP-4 抑制剂不增加心血管风险^[20-21]。另有 TECOS 等 DPP-4 抑制剂的大型心

血管临床研究结果尚未揭晓。肠促胰素类药物治疗 2 型糖尿病的获益与风险需要更大型、更长期的临床研究加以验证。

1.7 SGLT-2 抑制剂

肾脏通过控制葡萄糖的重吸收, 在维持体内葡萄糖稳态中扮演重要角色。2 型糖尿病患者肾脏重吸收葡萄糖的能力增强, 进一步加剧高血糖的发生。而大部分葡萄糖的重吸收通过钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (SGLT-2) 进行^[22]。SGLT-2 抑制剂主要通过抑制肾脏对葡萄糖的重吸收来增加尿液葡萄糖的排泄, 进而降低体内血糖水平, 其降糖作用独立于胰岛素分泌途径, 故能使低血糖风险降低。研究表明, SGLT-2 抑制剂无论单用或与其他降糖药联用均能显著降低 HbA_{1c}, 减轻体重, 降低血压尤其是收缩压, 且低血糖发生率低, 患者耐受性良好。在其他治疗药物失效的情况下, 加用 SGLT-2 抑制剂仍可有效发挥降糖作用。SGLT-2 抑制剂常见不良反应为生殖器和泌尿系统感染, 一般为轻到中度, 常规抗菌治疗即可控制, 较少导致停药^[23]。2015 年 ADA-EASD 联合声明中, 已经将 SGLT-2 抑制剂列为二线治疗药物, 并明确该类药物治疗可用于 2 型糖尿病治疗的任何阶段, 即使在患者胰岛素分泌功能显著下降之后也可使用^[4]。

达格列净是一个高选择性的 SGLT-2 抑制剂, 2012 年在欧洲上市, 2014 年在美国上市。随后, 坎格列净、恩格列净等相继上市。研究^[24]表明, 达格列净单药治疗初诊亚洲 2 型糖尿病患者 24 周, 显著降低 HbA_{1c} 达 1.04%, 降低空腹血糖达 1.39 mmol/L, 体重降低达 1.64 kg, 收缩压和舒张压降低达 1.2 和 1.3 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 且患者耐受性好, 不增加肾脏事件发生率, 低血糖风险低。二甲双胍失效后, 与加用格列吡嗪组相比较, 加用达格列净组降低患者体重更优, 降低 HbA_{1c} 作用与格列吡嗪相似, 且疗效可保持 4 年之久, 有利于患者长期血糖控制^[23,25]。使用胰岛素 $\geq 30\text{U}\cdot\text{d}^{-1}$ 治疗血糖仍控制不佳的患者, 加用达格列净治疗 104 周后, 不仅可以显著改善患者血糖控制, 还可以减少胰岛素用量, 减少胰岛素带来的体重增加, 同时不增加低血糖风险^[26]。除此之外, 达格列净还可以显著改善患者的胰岛素敏感性和 β 细胞功能^[27]。DECLARE 研究是一项随机、双盲、全球多中心研究, 旨在评估达格列净的心血管风险。该研究预计于 2019 年

结束,但纳入 19 项随机对照研究的荟萃分析显示,达格列净不增加心血管风险。SGLT-2 抑制剂在临床应用的时间较短,尽管其疗效已得到临床医生的广泛肯定,但其安全性和耐受性仍需更多的循证医学证据支持。

2 胰岛素发展史

1921 年,加拿大科学家 Banting 和 Best 首次发现并提取了胰岛素,奠定了胰岛素在糖尿病治疗中的里程碑地位。1923 年胰岛素在北美和欧洲广泛应用。1970 年以前,市场上可以获得的胰岛素多为动物胰岛素,从猪或牛的胰腺中提取得到,应用于人体易出现过敏反应。随着科学技术的不断进步,20 世纪 80 年代初,人们利用半合成技术以及 DNA 重组技术合成了人胰岛素。与动物胰岛素相比,人胰岛素免疫原性降低、生物活性显著提高。20 世纪 90 年代,随着基因工程的发展成熟,胰岛素类似物研发上市,由于与人胰岛素的药代动力学不同,它们具有起效更快或作用更持久、低血糖发生率更低的优点。几十年来,多种类型胰岛素不断的推陈出新,满足着不同患者的需求,但由于需要多次注射胰岛素给患者带来诸多不便。研究者们一直致力于开发一种使用更方便的胰岛素,2006 年胰岛素吸入剂 Exubera 获 FDA 批准上市,由于成本高、吸入装置较大,携带不方便,Exubera 上市 1 年便退市。之后,又经过研究者们不断的努力,2014 年,速效吸入型胰岛素 Afrezza 上市,它携带方便,避免了皮下注射的痛苦。有专家推测,吸入型胰岛素相对于目前的皮下注射胰岛素具有依从性高等优势。口服胰岛素制剂一直是研究的热点,但进展缓慢,其降糖作用已得到证实,相信能够临床应用的口服胰岛素必将为更多的糖尿病患者所接受^[28]。其他胰岛素给药方法如无针注射装置也提高了胰岛素治疗的接受度。

3 固定剂量复方制剂的发展

随着糖尿病进展,常需要多种药物的联合治疗,多药联合可能会导致漏用、错用药物的情况发生,影响患者使用便利性和依从性,固定剂量复方制剂(FDC)的出现有助于解决上述问题。FDC 具有使用方便、疗效好、耐受性好、更经济和患者心理接受度高的优点^[29]。目前已上市糖尿病治疗 FDC

主要在口服药方面,例如达格列净/二甲双胍、阿格列汀/吡格列酮、吡格列酮/格列美脲等,沙格列汀/达格列净 FDC III 期临床已取得积极成果;除此之外,胰岛素与 GLP-1 受体激动剂的 FDC 也已经上市,2015 年 1 月,德谷胰岛素/利拉鲁肽的复方制剂 Xultophy (IdegLira) 在瑞士首次上市,Xultophy 是一种每日一次的单针注射制剂,适用于口服降糖药单药或联用基础胰岛素血糖控制不佳的 2 型糖尿病成年患者。研究报告显示,该复方制剂可以显著改善患者的血糖控制,并且低血糖风险较低^[30]。胰岛素联合胰岛素的复方制剂,如德谷门冬双胰岛素 FDC,也已完成 III 期临床研究,即将上市。

复方制剂也存在一定的局限性,固定剂量组合对于需要剂量滴定的药物或患者使用受限;对复方中任一成分禁忌的患者,无法使用复方制剂。复方制剂的出现符合糖尿病患者的治疗需求,其长期疗效和安全性有待临床实践的验证。

糖尿病治疗药物的发展史,是人们对糖尿病疾病知识不断认识的历史,也是生物医药激素不断发展的历史,更是人们对糖尿病综合管理理念不断完善的历史。“老药”仍以其明确降糖作用及应用经验而发挥作用,“新药”多具有独特的作用机制和联系病理机制的治疗优势,未来“新药”能否发挥更大作用而独领风骚,仍需要长期的临床实践来证明。当然,科技的发展也使得我们对“更新的新药”和治疗理念充满期待。

【参考文献】

- [1] Ji L N, Lu J M, Guo X H, et al. Glycemic control among patients in China with type 2 diabetes mellitus receiving oral drugs or injectables [J]. BMC Public Health, 2013, 13:602.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8):2-42.
- [3] DeFronzo R A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes, 2009,58(4):773-795.
- [4] Inzucchi S E, Bergenstal R M, Buse J B, et al. 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 [J]. Diabetes Care, 2015, 38(1):140-149.
- [5] Feldman J M. Glyburide: a second-generation sulfonylurea hypoglycemic agent. History, chemistry, metabolism, pharmacokinetics,

- clinical use and adverse effects [J]. *Pharmacotherapy*, 1985, 5(2):43-62.
- [6] 刘超, 王昆. 磺脲类降糖药的发展历史 [J]. *药品评价*, 2011, 8(23):6-8.
- [7] Kwong S C, Brubacher J. Phenformin and lactic acidosis: a case report and review [J]. *J Emerg Med*, 1998, 16(6): 881-886.
- [8] Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Metformin: Current knowledge [J]. *J Res Med Sci*, 2014, 19(7):658-664.
- [9] Campbell R K, White J R Jr, Saulie B A. Metformin: a new oral biguanide [J]. *Clin Ther*, 1996, 18(3):360-371.
- [10] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) [J]. *Lancet*, 1998, 352(9131):854-865.
- [11] 李娟, 童南伟. 格列奈类促泌剂的临床认识 [J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34(10):959-961.
- [12] Lalloyer F, Staels B. Fibrates, glitazones, and peroxisome proliferator-activated receptors [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(5):894-899.
- [13] Nissen S E, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(24):2457-2471.
- [14] Neumann A, Weill A, Ricordeau P, et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population based cohort study [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(7):1953-1962.
- [15] Yang W, Liu J, Shan Z, et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(1):46-55.
- [16] Holman R R, Bethel M A, Chan J C, et al. Rationale for and design of the Acarbose Cardiovascular Evaluation (ACE) trial [J]. *Am Heart J*, 2014, 168(1):23-29.
- [17] Barnett A H, Burger J, Johns D, et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial [J]. *Clin Ther*, 2007, 29(11):2333-2348.
- [18] Göke B, Gallwitz B, Eriksson J G, et al. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial [J]. *Int J Clin Pract*, 2013, 67(4):307-316.
- [19] Farr A M, Sheehan J J, Curkendall S M, et al. Retrospective analysis of long-term adherence to and persistence with DPP-4 inhibitors in US adults with type 2 diabetes mellitus [J]. *Adv Ther*, 2014, 31(12):1287-1305.
- [20] White W B, Cannon C P, Heller S R, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14):1327-1335.
- [21] Scirica B M, Bhatt D L, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14):1317-1326.
- [22] Vivian E M. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a growing class of antidiabetic agents [J]. *Drugs Context*, 2014, 3:212-264.
- [23] Moses R G, Colagiuri S, Pollock C. SGLT2 inhibitors: new medicines for addressing unmet needs in type 2 diabetes [J]. *Australas Med J*, 2014, 7(10):405-415.
- [24] Ji L, Ma J, Li H, et al. Dapagliflozin as monotherapy in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, blinded, prospective phase III study [J]. *Clin Ther*, 2014, 36(1):84-100.
- [25] Nauck M A, Del Prato S, Meier J J, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(9):2015-2022.
- [26] Wilding J P, Woo V, Rohwedder K, et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(2):124-136.
- [27] Merovci A, Mari A, Solis C, et al. Dapagliflozin lowers plasma glucose concentration and improves beta cell function [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, Fed 24:jc20143472. [Epub ahead of print]
- [28] Sousa F, Castro P, Fonte P, et al. How to overcome the limitations of current insulin administration with new non-invasive delivery systems [J]. *Ther Deliv*, 2015, 6(1):83-94.
- [29] Kalra S. Aggressive treatment in newly diagnosed diabetes with fixed dose combinations [J]. *Medicine Update*, 2012, 22:249-253.
- [30] Kumar A. Insulin degludec/liraglutide: innovation-driven combination for advancement in diabetes therapy [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2014, 14(6):869-878.