

G·V·M·M·F  
血糖波动监测与管理论坛



# 第八届血糖波动监测与管理论坛

Glucose Variability Monitoring and Management Forum

2020年12月19-20日

## 论文汇编

专业为先  
彰显卓越





## 邀请函

尊敬的各位同道：

近年来，随着血糖检测技术与理念的发展，对糖尿病慢性并发症机制的研究深入，血糖波动与糖尿病慢性并发症的关系越来越受到重视。为了分享血糖波动监测与血糖管理的最新进展与成功经验，进一步推动和发展我国血糖波动监测和管理事业，“第八届血糖波动监测与管理论坛”将于2020年12月19-20日盛大召开。

血糖波动监测与管理论坛已走过7年的风雨历程，与会人数和学术影响与日俱增，成为内分泌领域独具特色、理念先进、探索血糖波动监测和糖尿病精细化管理的学术交流平台。本届论坛在历届论坛成功举办的基础上，在会议组织、传播方式、学术载体和内容等方面都有很大的创新。大会首次以线上+线下的形式，全程进行同步云直播授课。

同时，大会将邀请母义明教授、朱大龙教授、杨文英教授等多位权威专家作精彩演讲，并就血糖波动监测和管理中的前沿技术、最新研究、热点问题进行专题研讨。努力在广大医生中打造一个先进的、科学的、严谨的学术交流平台。力争全面提高基层医务工作者对血糖波动监测和管理认识、评价、诊治和服务能力，帮助广大糖尿病患者及早干预、规范诊治并发症，减轻疾病负担。

在此，我们谨代表第八届血糖波动监测与管理论坛组委会，诚挚邀请您的参与，共同分享血糖波动监测和管理的宝贵经验和科研成果，同心携手推动内分泌学术领域的进一步交流与发展！

第八届血糖波动监测与管理论坛组委会

2020年12月

# 会议日程

12月19日（星期六）			
时间	讲题	讲者	主持
08:00-08:15	开幕式	院领导及专家	杨国庆
08:15-08:30	合影		
08:30-09:00	青春期发育评价	母义明	罗国春
09:00-09:30	指南制定中不同级别循证证据的价值	陆菊明	
09:30-10:00	“连点成线”再谈血糖管理新维度	陈 丽	母义明
10:00-10:30	追本溯源 -- 从指南更新探讨 GLP-1RA 治疗的多重获益	母义明	朱大龙
10:30-11:00	甲状腺消融术的利弊及术后管理	吕朝晖	陈道雄
11:00-12:00	大咖谈临床：内分泌激素检测结果“正常”与“不正常”	杨文英、陆菊明、朱大龙 母义明、姬秋和	
12:00-13:00	午餐		
13:00-13:30	血糖波动与胰岛功能	马建华	姬秋和
13:30-14:00	甲状旁腺机能亢诊治进展	薛耀明	时立新
14:00-14:30	旁通曲畅，心路“利”成——利拉鲁肽的抗动脉粥样硬化作用	朱 筠	杨国庆
14:30-15:00	变革之源：多角度解析 SGLT2i “心”路旅程	全会标	余学锋
15:00-15:30	维生素 D 抵抗与代谢性骨病	余学锋	陈开宁
15:30-16:00	垂体瘤混合瘤处理得失谈（3 例随访分析）	庞 萍	
16:00-16:30	任重致远，择优而选——从基础胰岛素研发看追求血糖管理的卓越之路	李 焱	时立新



# 第八届血糖波动监测与管理论坛

Glucose Variability Monitoring and Management Forum

16:30-17:00	GnRH 泵治疗 IHH	李一君	尹士男
17:00-17:30	家族性低尿钙高血钙病例	裴育	李贵湘
17:30-18:00	难治性垂体瘤的内科管理	李延兵	薛耀明

## 12月20日(星期日)

时间	讲题	讲者	主持
08:00-08:30	原醛症诊治的常见误区	陈丽	余学锋
08:30-09:00	甲状腺结节的恶性风险评估	武晓泓	马建华
09:00-09:30	表现为高甲状腺激素的特殊病例	关海霞	武晓泓
09:30-10:00	葡萄糖激酶(GK)在血糖稳态调节中的作用及研究进展	李焱	朱大龙
10:00-10:30	特殊类型糖尿病—MODY12	肖海英	陈丽
10:30-11:00	高PTH血症的临床应对	李焱	全会标
11:00-11:30	双侧肾上腺占位临床诊断	杨国庆	张丽
11:30-12:00	糖尿病“手”诊治	符茂雄	王海凤
12:00-12:10	闭幕式	杨国庆	
12:10-13:00	午餐		
13:00-15:00	解放军总医院海南医院参观交流		

# 专家介绍



## 杨文英

主任医师、博士生及博士后导师

曾任中日友好医院内分泌代谢病中心主任，大内科主任，大内科教研主任，医院学术委员会主任

曾任中华医学会糖尿病分会主任委员、亚洲糖尿病学会副主席，曾任大内科教研室主任

《中华糖尿病杂志》主编，现任荣誉主编

2012 年获得北京市科技进步一等奖、中华医学会科技进步二等奖、2012 年度全国卫生系统先进个人、2013 年获首届亚洲糖尿病学会（AASD）糖尿病流行病学奖、2015 年中华医学会糖尿病分会科学贡献奖

近几年已发表在国内、外核心期刊论文 450 多篇，包括：NEJM, The Lancet diabetes & endocrinology, BMJ Circulation, European Heart of Journal, Diabetes Care 等



陆菊明

解放军总医院内分泌科主任医师

中国老年医学学会内分泌代谢分会副会长

中国妇幼健康研究会妇女儿童肥胖控制专业委员会名誉主任委员

北京高血压防治协会副会长

中华糖尿病杂志副总编，中国糖尿病杂志副总编

负责编写 2007 年版、2010 年版、2013 年版和 2017 年版《中国 2 型糖尿病防治指南》

1998 年获吴阶平 - 杨森医学研究奖，享受政府特殊津贴



## 母义明

主任医师、教授，博士生导师，清华大学医学院教授、博士生导师，南开大学医学院教授、博士生导师

现任解放军总医院第一医学中心内分泌科主任

中华医学会内分泌学分会第十届委员会主任委员

中国医师协会内分泌代谢分会候任会长

北京市医学会内分泌学分会主任委员

解放军医学会内分泌专业委员会主任委员

《中华内科杂志》、《中华内分泌代谢杂志》、《中国医学前沿杂志》和《实用内科杂志》副主编；《药品评价》、《国际糖尿病》主编

发表 SCI 论文 220 余篇，承担国家重大科技研究项目 3 项和国家自然科学基金 4 项

2008 年获得全军杰出青年基金，2012 年和 2018 年被中华医学会授予杰出贡献奖



## 朱大龙

医学博士，二级主任医师，教授，南京大学、北京协和医学院、南京医科大学博士生导师，博士后导师

南京鼓楼医院内分泌科主任，享受国务院政府特殊津贴

中华医学会糖尿病学分会主任委员

中国医师协会内分泌代谢科医师分会副会长

J Diabetes 副主编、Endocrine Reviews 中文版主编及 Diabetes Care 中文

版、Diabetes 中文版、中华糖尿病杂志副主编，在 Lancet Diabetes Endocrinol、J Hepatol、Diabetes Care、Diabetes、Diabetologia、JCEM 等杂志以第一及通讯作者发表 SCI 论文 76 篇，总影响因子 318.6 分

研究成果获江苏省科学技术奖二等奖、中华医学科技奖三等奖、江苏医学科技奖二等奖、江苏医学新技术引进奖二等奖、中国胰岛素分泌研究组胰岛素分泌研究成就奖、2012 及 2014 年度中国糖尿病十大研究最具影响力奖

荣获国之名医·卓越建树、十大医学促进专家荣誉称号、江苏医师奖等



## 姬秋和

主任医师、教授、博士研究生导师，空军军医大学西京医院内分泌代谢科

中华医学会糖尿病学分会副主任委员

陕西省医学会糖尿病学分会名誉主任委员

全军内分泌代谢疾病专业委员会副主任委员

中国医师学会内分泌代谢医师分会常务委员

《中华糖尿病杂志》、《国际内分泌代谢杂志》副总编辑、《中华内分泌代谢杂志》、《中国糖尿病杂志》、《解放军医学杂志》、《药品评价》、《Diabetes/Metabolism Research and Reviews》等编委



陈丽

主任医师、二级教授、博士生导师

现任山东大学齐鲁医院内分泌科主任，山东大学内分泌与代谢研究所所长

山东大学杰出医学专家，山东大学及山东省卫生系统杰出学科带头人，山东省泰山领军人才

中华医学会糖尿病学分会副主任委员

中国医师协会内分泌代谢再生医学专业委员会主任委员

中国女医师协会糖尿病专业委员会副主任委员

中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会副主任委员

山东省医学会糖尿病学分会主任委员

共承担课题 41 项，其中国家科技部科技支撑项目 2 项，国家重点研发计划项目 2 项，国家科技部“863”项目子课题 1 项，国家自然科学基金面上项目 3 项

以第一或通讯作者在国内外核心杂志发表学术论文 214 篇，其中 SCI 收录 74 篇，获山东省科技进步二等奖 2 项，三等奖 2 项，获中华医学会“中国胰岛素分泌研究终身成就奖”



## 时立新

教授、博士生导师，贵州医科大学附属医院内分泌科主任

中华医学会糖尿病学分会常委兼秘书长

中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组组长

中国医师协会内分泌代谢科医师分会常委

贵州省医学会内分泌暨糖尿病学分会主任委员

《中华内科杂志》编委、《中华内分泌代谢杂志》编委、《中华糖尿病杂志》编委、  
《DMRR》杂志编委、《Nature》杂志中文版编委



薛耀明

教授、主任医师、医学博士、博导，南方医院内分泌代谢科主任

中华医学会糖尿病学分会常委及微血管并发症学组组长

中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会常委及糖尿病足病学组组长

中国医师协会内分泌代谢科医师分会常委

广东省医学会糖尿病分会主委

广东省医师协会内分泌科医师分会第二届主委

广东省中西医结合学会创面处理专业委员会主委

广东省医学会内分泌分会常委

中共广东省委保健委员会干部保健专家



## 余学锋

教授、主任医师、博士研究生导师

华中科技大学附属同济医院内分泌科主任

现任中华医学会内分泌学分会常委

中国医师协会内分泌代谢分会委员

湖北省内分泌学会主任委员

武汉市内分泌学会主任委员

《中国糖尿病杂志》、《中华糖尿病杂志》、《中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志》、  
《临床内科杂志》、《内科急危重症杂志》、《药品评价》等多家杂志的编委

主要从事糖尿病及代谢性骨病的研究，主持多项国家自然科学基金并发表有多篇论文



马建华

主任医师，南京医科大学教授，博士生、博士后导师

南京医科大学附属南京医院（南京市第一医院）内分泌科主任，南京市糖尿病防治中心主任

中华医学会糖尿病学分会常委

中国医师协会内分泌代谢科医师分会委员

中华糖尿病学会  $\beta$  细胞学组组长

江苏省中西医结合学会内分泌分会主任委员

南京医学会内分泌分会主任委员

江苏省医学会内分泌分会候任主任委员

中华糖尿病杂志、医学研究生学报、国际内分泌代谢杂志、Diabetes 中文版编委、Endocrine Reviews 中文版编委

南京市中青年行业学科带头人，南京市 213 人才工程培养对象，南京市好市民

参与指南、专家共识编写 9 部，参编中文专著 12 部，英文专著 1 部，中文核心期刊 300 余篇，SCI 收录 70 余篇



## 吕朝晖

主任医师、教授，研究生导师，解放军总医院第一医学中心内分泌科副主任

中华医学会内分泌学分会常委

北京医学会内分泌分会副主委

《中华内分泌代谢杂志》编委

1998年毕业于解放军军医进修学院获博士学位，师从于潘长玉教授

一直致力于糖尿病和内分泌疾病的临床工作

2004.11-2006.6 美国南伊利诺伊大学医学院访问学者



李延兵

教授、内分泌博士、博士生导师、中山大学名医

中山大学附属第一医院内分泌科主任，广东省卫生厅内分泌重点实验室主任

广东省医学会内分泌学分会主任委员

中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会副主任委员

中华医学会内分泌分会委员、垂体学组副组长

中国胰岛素分泌研究组组长

国家重大慢病重点专项首席专家

广东省医学会糖尿病分会第三届主任委员

广东省健康管理学会代谢与内分泌专业委员会主任委员

广东省干部保健专家组成员、广东省健康教育首席专家

广东省国家级医学领军人才

J Diabetes Res 客座主编、Diabetes Metab Res Rev 客座编辑、中华糖尿病杂志编委、

中华内分泌代谢杂志编委、中华肥胖与代谢病电子杂志副主编



李焱

中山大学孙逸仙纪念医院内分泌科副主任

中华医学会糖尿病学分会委员（肥胖学组副组长）

中国医师协会内分泌代谢科分会常委

中国老年医学内分泌代谢分会副会长

中国老年保健协会糖尿病分会副主任委员

中国研究型医院协会糖尿病分会副主任委员

广东省医学会糖尿病分会副主任委员

广东药学会内分泌代谢用药专家委员会名誉主任委员

广东省医师协会内分泌代谢分会常委

《中华医学杂志》英文版、《中国药理学通报》审稿人、《中华内分泌代谢杂志》、  
《中国糖尿病杂志》、《中国实用内科杂志》、《中华医学前沿杂志》、《药品评价》、  
《国际糖尿病》编委



陈开宁

主任医师，教授，海南省人民医院内分泌科主任

海南省人民医院住院医师规范化培训内科基地主任

海南省人民医院内科教研室主任

海南省糖尿病防治中心主任

中华医学会糖尿病学分会第八届、第九届委员会委员

“中华糖化血红蛋白教育计划”专家委员会委员

海南省医学会糖尿病专业委员会主任委员

海南省医学会肠内肠外营养专业委员会常委

海南省医学会内分泌专业委员会常委

海南省医师协会内分泌代谢科医师分会第一届委员会常委



朱筠

主任医师、教授、博士研究生导师

深圳市宝安人民医院集团第一医院内分泌科主任

中华医学会第四届医疗鉴定专家库成员

国家自然科学基金评审专家

中华医学会糖尿病学会委员

中国老年医学学会骨质疏松分会内分泌专家委员会副主任委员

广东省内分泌学会常委

广东省健康管理学会代谢与内分泌学专委会副主任委员

广东省药学会内分泌代谢专委会常委

深圳市糖尿病学会副主任委员

深圳市健康管理学会代谢与内分泌学专委会副主任委员

深圳市中西医结合内分泌代谢学会常委

曾赴北京协和医院和德国美因茨古腾伯格大学医学院内分泌科进修学习

承担国家自然科学基金 2 项、973 子课题 1 项、中华医学会及省自然科学基金等课题多项

近 10 年发表论文 80 余篇，SCI 收录 18 篇。2017 年获新疆省科技进步奖一等奖



## 武晓泓

主任医师、教授、博士生导师

浙江省人民医院内分泌科主任

浙江省糖尿病防治中心常务副主任

中华医学会肿瘤学会甲状腺肿瘤专业委员会委员

中华医学会糖尿病学会胰岛素抵抗学组委员

中华预防医学会糖尿病预防与控制专业委员会委员

中国临床肿瘤学会甲状腺癌专家委员会副主任委员

中国抗癌协会甲状腺癌专家委员会委员

中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会委员

中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会委员

中国医师协会科学普及分会甲状腺科普专委会副主任委员

浙江省预防医学会糖尿病预防与控制专业委员会主任委员

浙江省医师协会内分泌代谢科医师分会副会长

浙江省数理医学学会甲状腺疾病专业委员会副主任委员

加拿大多伦多大学、Mayo Clinic、哈佛大学医学院 Joslin 糖尿病中心访问学者

发表文章：第一作者或通讯作者撰写 SCI 收录等论文及综述 90 篇

获得省市级科研奖励 5 次、荣获市五一劳动奖章

主持国家自然科学基金 4 项、部省厅级课题 12 项

现为 Diabetes Res Clin Pract ( 中文版 ) 副主编、Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity 中文版常务编辑、《中华糖尿病杂志》、《中国糖尿病杂志》和《药品评价》编委



## 杨国庆

主任医师、副教授、硕士研究生导师，解放军总医院海南医院内分泌科主任

中华医学会内分泌学会基础学组委员

白求恩精神研究会糖尿病和内分泌分会常委

海南省医学会内分泌专业委员会副主任委员

海南省医学会糖尿病分会副主任委员

海南省医学会内分泌代谢科医师协会副会长



## 全会标

主任医师、硕导，海南省人民医院内分泌科副主任

海南省内分泌专业委员会主任委员

海南省内分泌专业质控中心主任

海南省医师协会内分泌代谢科分会候任会长

中华医学会内分泌学分会委员、垂体学组副组长

中国医师协会内分泌代谢科医师分会委员



## 符茂雄

主任医师、硕士生导师，海南医学院第二附属医院内分泌科主任

中国医师协会内分泌代谢科医师分会常委

中华医学会糖尿病分会糖尿病代谢性大血管病变学组委员

中国微循环学会糖尿病专业委员会足病学组委员

海南省医学会糖尿病分会候任主任委员

海南省医师协会内分泌代谢科医师分会名誉会长

海南省内分泌专业委员会副主任委员

研究方向：糖尿病及慢性并发症、糖尿病足



## 陈道雄

教授、主任医师，海南省人民医院内分泌科副主任

海南省内分泌代谢专业医师协会会长

海南省内分泌专业学会副主任委员

海南省内分泌专业质控中心副主任

海南省糖尿病专业学会常委

中华糖尿病学会第七届委员

中华糖尿病杂志第二届编委，临床糖尿病荟萃编委

发表论文 20 多篇，副主编论著 1 部，参编论著 3 部



尹士男

医学博士，解放军总医院第一附属医院内分泌科主任

中国医师协会内分泌代谢医师分会委员

中国老年医学会内分泌代谢分会常务委员

北京医学会糖尿病学分会委员

中国老年保健医学研究会老年骨质疏松分会委员

中国医疗保健国际交流促进会糖尿病分会常委

北京糖尿病防治协会理事

《中国药物临床应用及监测》、《感染、炎症、控制》、《药品评价》、《中国医学前沿杂志（电子版）》、《中华肥胖和代谢病电子杂志》、《国际糖尿病》编委、《解放军医学杂志》特约编委



## 罗国春

深圳大学第一附属医院

中华医学会糖尿病分会第六届委员

中国医师协会内分泌代谢科医师分会第一届、第二届委员

广东省医学会内分泌学分会第七届常务委员

广东省糖尿病分会第一届常务委员

深圳医学会糖尿病专委会第一届第二届主任委员



## 李贵湘

主任医师，教授，三亚市人民医院内分泌科主任

中国老年医学会内分泌代谢分会常委

中国健康促进与教育协会糖尿病教育与管理分会委员

中华预防医学会甲状腺疾病防治专业委员会委员

海南省内分泌专业委员会常委

海南省代谢病医师委员会常委

三亚市内分泌专业委员会主任委员



张丽

医学博士（PHD），主任医师，教授，研究生导师

海南省第三人民医院内分泌科主任

中组部第 11 批“西部之光”访问学者

在北京协和医院内分泌科研修一年半

多年来从事内分泌代谢性疾病的临床、教学、科研工作，已培养研究生 10 余名

承担多项国家级、省部级科研课题，发表 SCI、核心期刊论文 40 余篇

主要研究方向：糖尿病发病机制、甲状腺癌危险因素及生物标志物



王海凤

教授、主任医师，海南医学院第一附属医院内分泌科

海南省医师学会内分泌代谢医师分会副会长

海南省内分泌学会常委

海南省甲状腺肿瘤专业委员会常委

海南省糖尿病学会委员

海南省内分泌质控中心委员

海南省科普委员会委员

九三学社女医师演讲团专家

海南省医师协会人文医学专家



关海霞

医学博士、主任医师、广东省人民医院

广东省人民医院内分泌科主任医师、博士生导师

2003年毕业于中国医科大学，获博士学位，2009年破格晋升教授、主任医师

曾任职中国医科大学附属第一医院内分泌科三级教授、主任医师、博士生导师

美国约翰霍普金斯大学医学院、美国波士顿大学医学中心和哈佛大学布莱根妇女医院访问学者

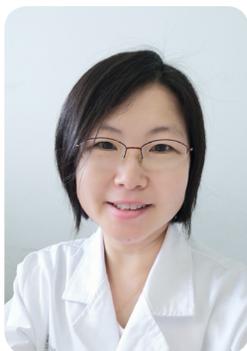
现任中华医学会内分泌学分会青委会副主委

中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会常委、青委会副主委

美国甲状腺学会组织委员会成员

现任 Thyroid 和 Clinical Thyroidology 杂志编委；Endocrine 杂志副主编

参与多个国内甲状腺疾病诊治指南和共识的编写，主译《解读甲状腺癌》和《格雷夫斯病》



## 裴育

副主任医师、医学博士，中国人民解放军总医院第一医学中心内分泌科

毕业于中国医学科学院北京协和医院内分泌代谢病专业

现任中国毒理学会临床毒理专业委员会常委

中华医学会糖尿病学分会血糖监测学组委员

中华医学会内分泌学会骨代谢学组委员

北京医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会委员

《中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志》、《中国计划生育学杂志》、《药物不良反应杂志》  
编委

研究方向为骨质疏松症的发病机制及综合防治、糖尿病及其并发症的综合管理

承担全军十一五课题、国家自然科学基金青年学者项目、首都医学科研基金课题等，  
主编科普教材 3 部，参与译书 2 部，参编教材多部。第一作者及通讯作者发表论文  
30 余篇，SCI 引文 8 篇。获 2006 及 2008 年度军队医疗成果三等奖



李一君

医学博士，解放军总医院第一医学中心内分泌科主治医师、讲师

主要研究方向为遗传内分泌代谢疾病的诊治，干细胞治疗糖尿病的基础与临床研究

发表 SCI 论文 4 篇，参与“863”课题 1 项，北京市科委重大计划课题 1 项



## 肖海英

副主任医师、医学博士，解放军总医院海南医院内分泌科副主任

现任中国老年医学会内分泌代谢委员会委员

海南省医学会糖尿病专业学会及内分泌专业学会常务委员

发表学术论著 20 余篇，其中以第一作者发表 SCI 论著 4 篇，Medline 论著 5 篇

承担海南省三亚市医疗卫生科技创新课题 1 项，曾参与多项国家自然科学基金课题及海南省自然科学基金课题等



## 庞萍

解放军总医院海南医院内分泌科主治医师，硕士研究生

师从吕朝晖教授，致力于内分泌与代谢疾病的临床工作

担任海南省医学会内分泌专业委员会青委会副主任委员

海南省医学会内分泌专业委员会及糖尿病学专业委员会委员

海南省医师协会内分泌代谢科分会委员

曾发表 SCI 和核心期刊论文数篇；参与海南省重点研发项目和北京市自然科学基金各 1 项

# 课件摘要

## “连点成线”再谈血糖管理新维度

——德谷胰岛素助力临床多维度血糖管理

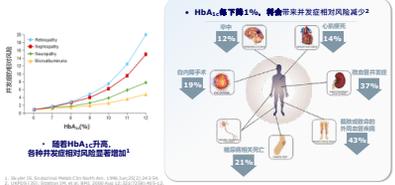
### 目录



- ① “差” 认识糖尿病的多种面孔：HbA<sub>1c</sub>、低血糖、血糖变异性
- ② “查” 评价血糖控制状况的新指标：TIR (Time in Range)
- ③ “治” 探索多维度血糖管理的新手段：德谷胰岛素

### DCCT及UKPDS研究确立

HbA<sub>1c</sub>在预防糖尿病并发症中的“金标准”地位



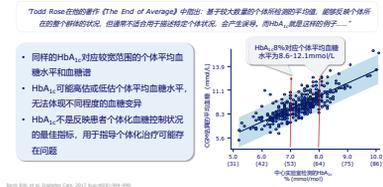
### 然而DCCT研究也显示，HbA<sub>1c</sub>仅可解释部分并发症的发生风险



### 并且ACCORD、ADVANCE及VADT研究发现，仅仅强调严苛的HbA<sub>1c</sub>控制，并不能带来更多并发症获益

	ACCORD <sup>1</sup>	ADVANCE <sup>2</sup>	VADT <sup>3</sup>
HbA <sub>1c</sub> 目标 (组内+标准)	<6.0 vs 7.0-7.9	≤6.5 vs 根据当地指南	<6.0 vs 两相度降1.5
试验末HbA <sub>1c</sub> (组内+标准)	6.4 vs 7.5	6.5 vs 7.3	6.9 vs 8.4
CVD复合终点	0.90 (0.78-1.04)	0.94 (0.84-1.06)	0.88 (0.74-1.05)
CVD相关死亡	1.35 (1.04-1.76)	0.88 (0.76-1.04)	1.32 (0.81-2.14)

### 临床上对HbA<sub>1c</sub>作为血糖控制指标的应用是否存在“偏差”？



### HbA<sub>1c</sub>不能很好的预测低血糖风险，控制良好的患者低血糖仍可频发

- T2DM患者不同HbA<sub>1c</sub>水平的低血糖风险类似，越低可见，HbA<sub>1c</sub>不能很好的预测低血糖风险！
- “血糖控制良好”（平均HbA<sub>1c</sub> 6.7%）的T1DM患者，低血糖(<3.9mmol/L)发生的频次还？

3.44小时/天

• 2MPC研究是一项中心、前瞻性、随机对照研究，纳入1,647例HbA<sub>1c</sub> < 7.5% 的T1DM患者

• 随访3.50年时T2DM患者发生低血糖的频次类似，校正年龄因素(年龄、性别等)后，评估不同HbA<sub>1c</sub>水平产生低血糖的性风险

© 2014 AACE, et al. Diabetes Care. 2015;38(11):2152-62. | American Diabetes Association. 2015. www.diabetes.org

### ACCORD, ADVANCE研究已证实，低血糖增加大血管、微血管事件、心血管死亡及全因死亡的发生风险

1. Bouillon-Bu, et al. BMC 2010; 9: 143. | American Diabetes Association. 2015. www.diabetes.org

### HbA<sub>1c</sub>不能很好反映血糖变异，HbA<sub>1c</sub>相同的患者血糖变异程度可能存在很大差别

- HbA<sub>1c</sub>与SDSB无显著相关性！
- HbA<sub>1c</sub>水平相同时，血糖变异程度仍存在差异！

• 一项研究纳入4,000例T2DM患者，发现HbA<sub>1c</sub>与SDSB无显著相关性

• 一项研究纳入4,000例T2DM患者，发现HbA<sub>1c</sub>与SDSB无显著相关性

© 2014 AACE, et al. Diabetes Care. 2015;38(11):2152-62. | American Diabetes Association. 2015. www.diabetes.org

### HbA<sub>1c</sub>控制良好的患者，血糖变异仍会增加大血管及微血管并发症风险

- HbA<sub>1c</sub>控制良好的T2DM患者中，MAGE是10年CVD风险的独立危险因素(OR=1.743 P<0.001)
- HbA<sub>1c</sub>控制良好的T2DM患者中，MAGE是DPN风险的独立危险因素(OR=2.05 P=0.001)

• 一项研究纳入4,000例T2DM患者，发现MAGE是10年CVD风险的独立危险因素(OR=1.743 P<0.001)

• 一项研究纳入4,000例T2DM患者，发现MAGE是DPN风险的独立危险因素(OR=2.05 P=0.001)

© 2014 AACE, et al. Diabetes Care. 2015;38(11):2152-62. | American Diabetes Association. 2015. www.diabetes.org

### 糖尿病治疗需要兼顾血糖的多个“多维度”

降低血糖水平, 改善HbA<sub>1c</sub>

减少血糖波动

降低血糖变异

改善预后

### 目录

- “差” 认识糖尿病的多面孔：HbA<sub>1c</sub>、低血糖、血糖变异性的
- “查” 评价血糖控制状况的新指标：TIR (Time in Range)
- “治” 探索多维度血糖管理的新手段：德谷胰岛素



科技发展使得血糖监测手段愈加丰富，但血糖控制状况评价指标尚缺乏全面、有效、简单、直观的统一标准

SMBG

Real Time CGM

Flash GM

### 对糖尿病患者日常生活具有“重大影响”的因素排名首位——TIR

无论治疗方案如何，TIR是大多数糖尿病患者的心头之选

Q: 改善糖尿病的治疗势在必行，如何开始?

**diTribe Learn**  
HARVARD MEDICAL SCHOOL

研究简介:

- 2019年4月完成345例病例调查
- 62%患者
- 糖尿病自我管理行为差，改善糖尿病自我管理行为是糖尿病患者生活质量的障碍
- T1DM、胰岛素治疗T2DM、血糖监测时长T2DM患者均超过1000例

T1DM (n=215)	胰岛素治疗T2DM (n=215)	非胰岛素治疗T2DM (n=215)
1. TIR	1. TIR	1. TIR
2. 糖尿病自我管理行为差	2. HbA <sub>1c</sub>	2. HbA <sub>1c</sub>
3. 胰岛素治疗	3. 糖尿病自我管理行为差	3. 糖尿病自我管理行为差
4. 血糖波动	4. 胰岛素治疗	4. 胰岛素治疗
5. HbA <sub>1c</sub>	5. 糖尿病自我管理行为差	5. 开发任何APP

### 目标范围内时间(TIR)完善解析血糖控制状况的“四维”视角

TIR与其他指标结合能提供更为全面的血糖信息

狭义TIR: 是指24小时内葡萄糖在目标范围内 (通常为3.9-10.0mmol/L, 或3.9-7.8mmol/L) 的时间 (通常用min表示) 或其所占的百分比

目标范围内的同一语义 (TIR, Time in Range)

广义TIR: 指葡萄糖处于不同范围内 (低值、高值) 时间、反低值、高血糖事件紧急性并指导临床决策

GLB

- 高TIR
- 高TIR

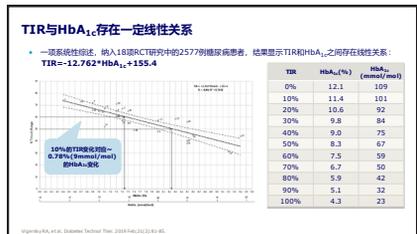
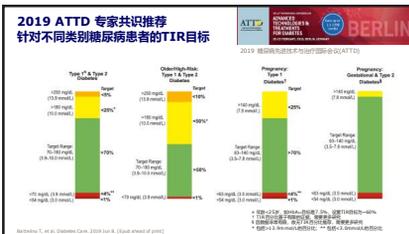
GLB

- 3-9 x 9 x 9, TIR, Time in range

GLB

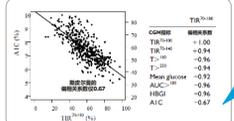
- 3-9 x 9 x 9, TIR, Time below range
- 高TIR
- 高TIR

目标范围内的同一语义 (TIR, Time in Range)



### 但是, TIR与HbA<sub>1c</sub>的相关性较弱, 两者所反映的血糖信息侧重点不同

- 一项研究纳入美国DCCT研究中的545例T1DM患者, 结果显示TIR与HbA<sub>1c</sub>的相关性较弱, 但与其他CGM指标密切相关



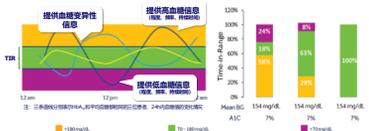
一定TIR反映的血糖信息  
HbA<sub>1c</sub>不能反映的血糖信息  
9.2%  
一定HbA<sub>1c</sub>能反映的血糖信息  
TIR不能反映的血糖信息  
74.7%  
TIR与HbA<sub>1c</sub>相关性为-0.47

TIR: % Time in Range; A1C: 糖化血红蛋白; TIR<sup>Time</sup>: % Time in Range; TIR<sup>Time</sup>: % Time in Range; T<sup>Time</sup>: % Time in Range; Mean glucose: 平均血糖; AUC<sup>Time</sup>: 血糖波动面积; HbG1: 糖化血红蛋白; A1C: 糖化血红蛋白

Reiss, P. et al. J Diabetes Care. 2008;31(4):529-534.

### TIR能更好的反映不同HbA<sub>1c</sub>时低血糖的发生状况和血糖变异程度

- 平均血糖和HbA<sub>1c</sub>相同的患者, 目标范围内时间(TIR)差异很大



Yegorov, P. et al. J Diabetes Care. 2008;31(4):529-534.

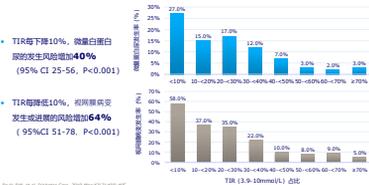
### “连点成线” DCCT研究解读: TIR与糖尿病微血管并发症



- 美国Jabes健康研究中心Beck教授利用DCCT数据, 分析TIR与糖尿病并发症发生密度的相关性, 以验证TIR是否可以作为临床研究的次要指标
- 研究基于DCCT研究中1440例糖尿病患者数据, 以SNBG记录7点血糖数据(每3个月1次) 计算TIR (3.9-10 mmol/L), 并使用比例风险模型评估TIR与患者微量白蛋白尿及视网膜病变发生、发展的相关性

Reiss, P. et al. J Diabetes Care. 2008;31(4):529-534.

### DCCT研究解读 TIR越短, 糖尿病患者微量白蛋白尿、视网膜病变发生率越高



Reiss, P. et al. J Diabetes Care. 2008;31(4):529-534.

### 中国首个TIR与糖尿病视网膜病变研究 TIR与糖尿病患者视网膜病变严重程度呈显著负相关

- 随着TIR上升DR患病率显著下降, DR严重程度与TIR四分位呈显著负相关, 此相关性独立于HbA<sub>1c</sub>



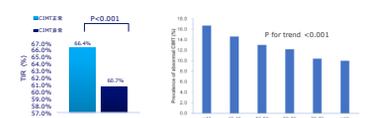
研究纳入2008年1月至2012年2月上海市浦东新区六院收治的124例T2DM患者, 采用国际DCO标准进行三及随访, 记录TIR

Li, L. et al. J Diabetes Care. 2010;33(10):2176-2178.

DR: 糖尿病视网膜病变; VDR: 视网膜病变程度

### 中国TIR与糖尿病大血管并发症研究 TIR与糖尿病患者大血管并发症的重要标志CIMT密切相关

- CIMT异常的患者TIR显著降低, TIR每增加10% CIMT异常风险降低6.4%, 此相关性独立于微量白蛋白尿



研究纳入2008年6月至2011年6月上海交通大学附属仁济医院2215例T2DM患者, 评估TIR与动脉硬化的中国标准(CIMT) 的相关性, CIMT测量在上海市糖尿病中心, 该研究由上海浦东新区疾病预防控制中心资助

Li, L. et al. J Diabetes Care. 2010;33(10):2176-2178.

### TIR越短，糖尿病患者心脏手术后的短期预后越差

一项前瞻性研究纳入1100例进行心脏手术的糖尿病患者，所有患者均接受胰岛素治疗并维持血糖在TIR(6.1-8.0mmol/L)，评价TIR<80%对预后的影响

并发症	TIR>80%(n=46)	TIR<80%(n=54)	P值
急性肾损伤	2.2%	5.6%	0.11
院内感染	4.3%	13%	0.09
需要使用正性肌力药物	47.8%	64.9%	0.08
再输	2.2%	9.3%	0.01
手术参数			
手术时间(小时)	223±154	269±445	0.05
住院时间(小时)	8.5±3.7	10.6±11	0.03
机械通气时间(小时)	442±198	553±452	0.01

Chen H, et al. BMC Anesthesiol. 2012 Jun;12(1):4.

### TIR越短，糖尿病危重症患者死亡风险越大

一项回顾性研究纳入9028例糖尿病或非糖尿病危重症患者，均接受胰岛素治疗，进行分层回归分析，评价TIR(3.9~7.7mmol/L)对30天死亡率的影响



Likier M, et al. Crit Care. 2018 Jun;22(6):e1002.

### 目录

- “鉴”认识糖尿病的多种面孔：HbA<sub>1c</sub>、低血糖、血糖变异性
- “查”评价血糖控制状况的新指标：TIR(Time in Range)
- “治”探索多维度血糖管理的新手段：德谷胰岛素



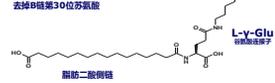
### 新型基础胰岛素类似物：德谷胰岛素

设计合理，不只是改变序列

Des(330) LysB29( $\gamma$ -Glu-N $\epsilon$ -hexadecanoyl) human insulin



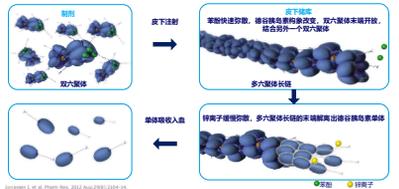
• 连接第30位的苏氨酸，在链尾2号位添加一个带侧链的氨基酸，以此获得一个1.6倍胰岛素类似物



Shenolik L, et al. Pharm Res. 2012 Aug;29(8):2129-34.

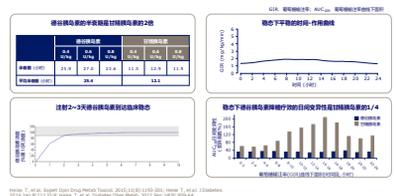
### 德谷胰岛素独特的作用机制

注射后在皮下形成多六聚体长链，延长作用时间



Shenolik L, et al. Pharm Res. 2012 Aug;29(8):2129-34.

### 德谷胰岛素药代/药效学特点：半衰期约25小时，实现有效平稳控糖



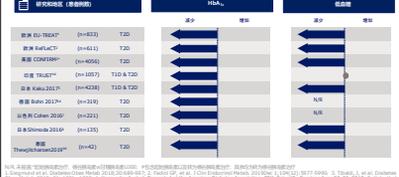
Shenolik L, et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012;12(10):1301-1310. doi: 10.4155/EODT.12.016

### 德谷胰岛素的3期临床研究：有效降糖、改善FPG，同时减少低血糖风险

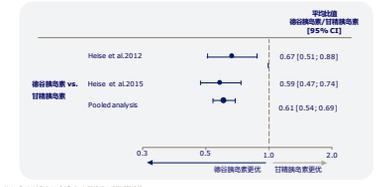
试验	研究人群	研究时间 (周)	有效性		低血糖	
			平均 HbA <sub>1c</sub>	FPG (mg/dL)	总体	夜间
ONCE LONG (单次长效胰岛素)	单次长效胰岛素治疗T2D	104	✓	-0.38 [-0.49]	+16%	+43%
BR	每日使用胰岛素治疗T2D	52	✓	-0.29 [-0.22]	+18%	+25%
FLIX	长效胰岛素治疗T2D	26	✓	-0.42 [-0.56]	+13%	+23%
LOW VOLUME	长效胰岛素治疗T2D	26	✓	-0.42 [-0.56]	+14%	+36%
ONCE ASIA	长效胰岛素治疗T2D	26	✓	-0.59 [-0.65]	+18%	+38%
SWITCH 2	每日使用胰岛素治疗T2D，有低血糖风险的T2D	22+2	✓	NA	+38%	+42%
DEVOTE	心血管事件高风险T2D	平均治疗时间 1.99年	✓	-0.8 [-0.72]	+40%*	+53%**

\*严重低血糖 \*\*严重低血糖

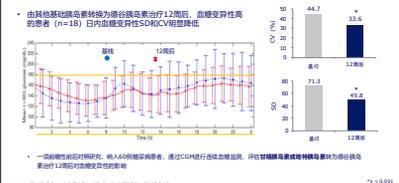
### 德谷胰岛素真实世界研究：更优的HbA<sub>1c</sub>，及更少的低血糖风险



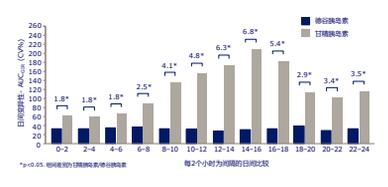
### 德谷胰岛素降糖疗效的日内变异性更低



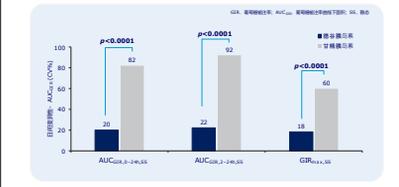
### 由其他基础胰岛素转换为德谷胰岛素治疗，日内血糖变异性显著降低



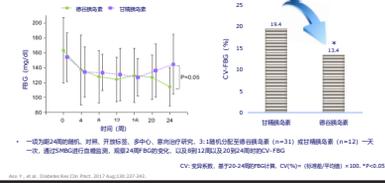
### 德谷胰岛素降糖疗效的日间变异性更低



### 德谷胰岛素降糖疗效的日间变异性为甘精胰岛素的1/4



**新起始胰岛素治疗的T2DM,  
使用德谷胰岛素治疗的日间血糖变异性较甘精胰岛素更低**



**德谷胰岛素治疗有效糖达到目标范围,  
TIR长达77.3%**



**总结**

- ✓ 血糖变异性、低血糖、HbA<sub>1c</sub>互相关联, 共同影响糖尿病患者管理目标
- ✓ 科技发展使得血糖控制的精确程度成为可能, 目标范围内时间 (TIR) 作为新型的血糖评估指标, 可帮助改善糖尿病患者血糖管理
- ✓ 新型长效基础胰岛素类似物——德谷胰岛素, 具有独特的延长作用机制, 实现24小时平稳控糖, 研究证实, 德谷胰岛素有效降糖同时, 血糖变异性更低、低血糖风险更小, 帮助多维度优化血糖管理

谢谢!

追本溯源--

从指南更新探讨GLP-1RA治疗的多重获益

复旦大学附属华山医院  
李昱明 教授

### 主要内容

- 中外指南/共识GLP-1RA相关内容更新要点
- 再看EXSCEL研究及其影响因素
- 中国学者艾赛那肽心血管保护研究进展

### 主要内容

- 中外指南/共识GLP-1RA相关内容更新要点
- 再看EXSCEL研究及其影响因素
- 中国学者艾赛那肽心血管保护研究进展

### 2020 ADA糖尿病诊疗标准—T2DM药物治疗路径总览

### T2DM联合注射治疗: GLP-1RA优先于胰岛素

指南共识: 联合治疗优于单药, 口服药+GLP-1RA优于口服药+胰岛素

最新指南/共识: T2DM联合治疗

GLP-1RA联合胰岛素治疗的优势

胰岛素联合GLP-1RA治疗的优势

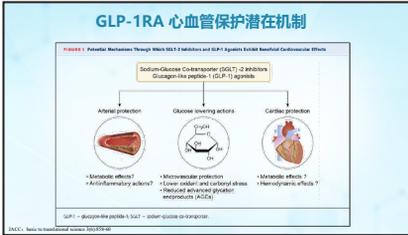
### 中国和欧盟对于GLP-1RA最新推荐意见

**GLP-1RA用于治疗2型糖尿病的临床专家共识 主要推荐意见**

- GLP-1RA单独使用, 也可作为除DPP-4以外的其他降糖药单药或联合治疗血糖控制不佳患者的二线或三线使用的选择之一
- 对于伴有低血糖风险的心血管高危或极高危心血管病患者, 无论糖化血红蛋白(HbA1c) 是否达标, 建议联合具有心血管获益证据的GLP-1RA, 以降低血糖事件风险
- GLP-1RA显著减少尿白蛋白排泄量, 从心血管保护和改善血糖控制的角度, T2DM合并慢性肾脏疾病(CKD) 患者可以考虑使用

**欧洲ESC/EASD糖尿病治疗指南(2020年) 主要推荐意见**

- 对于新诊断合并ASCVD或高危ASCVD(既往有中风或心肌梗死)的T2DM患者, 建议以低或中等心血管风险的GLP-1RA或SGLT-2抑制剂起始
- 对于二甲双胍治疗仍控制不佳的T2DM患者, 联合ASCVD高危或极高危心血管事件风险的糖尿病患者, 建议在二甲双胍基础上联合具有心血管获益的GLP-1RA或SGLT-2抑制剂
- 对于ASCVD或高危ASCVD的T2DM患者, 应在二甲双胍单药治疗基础上同时联合GLP-1RA等



### GLP-1 RA类药物CVOT汇总

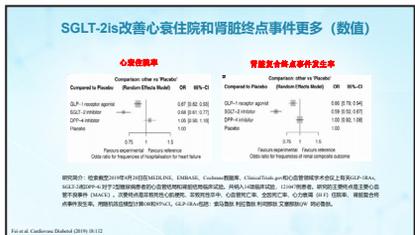
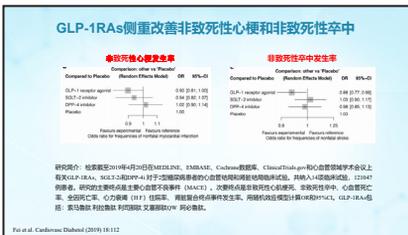
	ELIXA (n = 8,200)	LEADER (n = 9,340)	SOTELRA-6 (n = 3,277)	EXCELTE (n = 24,722)	REWIND (n = 9,921)
药物	利格鲁肽 / 艾司纳	利格鲁肽 / 艾司纳	Semaglutin 司美格鲁肽	艾司纳/利格鲁肽 艾司纳/利格鲁肽	利格鲁肽 / 艾司纳
主要入选标准	2型糖尿病, A1C≥6.5 (≥130mg/dL)	2型糖尿病, 糖化HbA1c ≥6.5% (≥48mmol/mol)	2型糖尿病, 糖化HbA1c ≥6.5% (≥48mmol/mol)	2型糖尿病, 糖化HbA1c ≥6.5% (≥48mmol/mol)	2型糖尿病, A1C≥6.5 或HbA1c≥48mmol/mol
随访时间 (周)	60.3	64.3	64.6	62	66.2
随访人群 (男)	9.3	12.8	13.9	12	10.5
随访人群 (女)	2.1	2.8	2.1	2.2	5.4
随访人群 (CV) (%)	100/02	101/18	60/04	73.1/16.2	33/9
随访人群MACE (%)	7.7	8.7	8.7	8	7.4
随访人群非MACE (%)	-0.3	-0.4	-0.7	-1.0	-0.81
主要终点事件	4.8 MACE 1.02 (0.99-1.17)	3.8 MACE 0.87 (0.78-0.97)	3.8 MACE 0.74 (0.63-0.85)	3.8 MACE 0.95 (0.83-1.06)	3.8 MACE 0.88 (0.74-1.0)
次要事件	0.84 (0.78-1.12)	0.85 (0.74-0.97)	1.05 (0.74-1.50)	0.86 (0.77-0.97)	0.90 (0.80-1.01)

Source: Chan, 2019; Holman, 2015; 15, 21, 21, 21, 21

### SGLT2i 类药物CVOT汇总

	EMPA REG OUTCOME (n = 7,220)	CANVAS (n = 6,332)	DECLARE-TIMI 58 (n = 17,166)
药物	恩格列净 / 达格列净	恩格列净 / 达格列净	达格列净 / 恩格列净
主要入选标准	2型糖尿病, 糖化HbA1c ≥6.5% (≥48mmol/mol)	2型糖尿病, 糖化HbA1c ≥6.5% (≥48mmol/mol)	2型糖尿病, 糖化HbA1c ≥6.5% (≥48mmol/mol)
随访时间 (周)	64.1	63.3	64
随访人群 (男)	89.2/16	89.2/16	89.2/16
随访人群 (女)	1.1	0.7	1.2
随访人群 (CV) (%)	90/16	88/16/16	89/16
随访人群MACE (%)	4.1	4.7	4.3
随访人群非MACE (%)	-0.3	-0.38	-0.42
主要终点事件	3.8 MACE 0.80 (0.74-0.86)	3.8 MACE 0.80 (0.74-0.87)	3.8 MACE 0.81 (0.74-0.88)
次要事件	0.62 (0.48-0.77)	0.62 (0.48-0.77)	0.62 (0.48-0.77)
随访人群MACE (%)	3.8 MACE 0.80 (0.74-0.86)	3.8 MACE 0.80 (0.74-0.87)	3.8 MACE 0.81 (0.74-0.88)
次要事件	0.62 (0.48-0.77)	0.62 (0.48-0.77)	0.62 (0.48-0.77)
随访人群MACE (%)	3.8 MACE 0.80 (0.74-0.86)	3.8 MACE 0.80 (0.74-0.87)	3.8 MACE 0.81 (0.74-0.88)
次要事件	0.62 (0.48-0.77)	0.62 (0.48-0.77)	0.62 (0.48-0.77)

Source: Chan, 2019; Holman, 2015; 15, 21, 21, 21, 21



### 小结

- 1) 各国糖尿病治疗指南纷纷将GLP-1RA的治疗地位前移甚至一线或二线治疗地位;
- 2) GLP-1RA可能通过作用于改善代谢因素, 抗炎、抗氧化应激, 改善心肌缺血等机制发挥心血管保护作用;
- 3) 目前各个GLP-1RA的CVOT研究设计不完全相同, 研究结果也不尽相同; 对各个CVOT研究数据的荟萃分析显示, GLP-1RA和SGLT-2降低心血管终点事件, 其中GLP-1RAs一致性地降低心血管事件风险和全因死亡率, 而SGLT-2一致性地降低心衰和肾脏复合终点发生率; 提示, GLP-1RA和SGLT-2的心血管保护作用可能是类效应;

### 主要内容

中外指南/共识GLP-1RA相关内容更新要点

再看EXCEL研究及其影响因素

中国学者艾塞那肽心血管保护研究进展

### EXCEL 研究整体设计

研究目的: 评估艾塞那肽QW对伴有或不伴有既往心血管事件的2型糖尿病患者心血管风险的益处

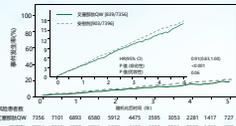


主要终点事件:  
MACI复合终点(CV死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中)

一项多国家、多中心、随机、安慰剂对照、双盲、平行分组、前瞻性设计研究, 研究从15个国家招募了14752例患者, 1211例患者同时接受艾塞那肽QW和SGLT2i治疗, 在降低血糖和减轻其他心血管危险因素的基础上评估两种艾塞那肽QW和安慰剂治疗干预。

### EXCEL研究-艾塞那肽的心血管安全性

主要心血管复合终点 (按总体临床有效性的意向性分析)



艾塞那肽QW发生5755例患者心血管事件 (发生率为11.4%, 3.75/100人年), 安慰剂组发生7769例患者心血管事件 (发生率为12.2%, 4.2/100人年), 差异具有统计学意义 (P<0.0001)。按意向性分析, 艾塞那肽QW降低主要心血管事件风险达10% (95%CI: 0.8-13.0, P=0.001)。显示了艾塞那肽的安全性, 也证明了艾塞那肽QW在降低心血管事件风险方面的有效性 (P=0.001)。

### EXCEL研究-艾塞那肽降低全因死亡率



### EXCEL研究亚组分析结果: 艾塞那肽QW组MACE风险下降10%

**Conclusions**

**DISCUSSION LIMITS**

**Effects of Once-Weekly Exenatide on Clinical Outcomes in Patients With Preexisting Cardiovascular Disease**  
Prospective Analysis From EXCEL

We evaluated outcomes by treatment group for the 10 000 participants (50% of those randomized to Exenatide QW) who were included in the prespecified analysis of cardiovascular outcomes. We report the hazard ratio for the cardiovascular composite end point for treatment with EXQW compared with placebo.

**EXCEL研究亚组分析结果: 艾塞那肽QW降低主要心血管事件风险达10% (95%CI: 0.8-13.0, P=0.001)。显示了艾塞那肽的安全性, 也证明了艾塞那肽QW在降低心血管事件风险方面的有效性 (P=0.001)。**

Characteristic	EXQW (n=5000)	Placebo (n=5000)	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
All-cause mortality	6.9%	7.9%	0.77 (0.67-0.87)	<0.001
Cardiovascular mortality	6.1%	7.1%	0.77 (0.67-0.87)	<0.001
Major adverse cardiovascular events (MACE)	5.7%	6.7%	0.77 (0.67-0.87)	<0.001
Stroke	1.8%	2.1%	0.77 (0.67-0.87)	<0.001
Myocardial infarction	1.5%	1.8%	0.77 (0.67-0.87)	<0.001
Heart failure	1.2%	1.5%	0.77 (0.67-0.87)	<0.001
Renal composite endpoint	1.1%	1.4%	0.77 (0.67-0.87)	<0.001
Diabetes-related composite endpoint	1.0%	1.3%	0.77 (0.67-0.87)	<0.001
Weight change (kg)	-1.5	-0.5	0.77 (0.67-0.87)	<0.001
Hemoglobin A1c (%)	7.5	8.5	0.77 (0.67-0.87)	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	75	80	0.77 (0.67-0.87)	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	75	80	0.77 (0.67-0.87)	<0.001



**右截尾分析显示：删失临时添加的任何降糖药或磺胺类药物后，艾塞那肽较安慰剂组显著降低MACE风险**

Characteristic	Exenatide	Placebo	Number of Events	Relative Risk (95% CI)	P-value
All patients	100	100	100	1.00	
Exenatide	100	100	100	1.00	
Placebo	100	100	100	1.00	
Exenatide + Placebo	100	100	100	1.00	
Exenatide + Placebo + Insulin	100	100	100	1.00	
Exenatide + Placebo + Sulfonamide	100	100	100	1.00	
Exenatide + Placebo + Insulin + Sulfonamide	100	100	100	1.00	
Exenatide + Placebo + Insulin + Sulfonamide + Other	100	100	100	1.00	

• A显示，尽管事件数不多，但截尾分析中排除降糖药和磺胺类药物后艾塞那肽较安慰剂组显著降低MACE风险

• B显示，删失数据后，未有实质性意义变化。

EXCEL研究中，艾塞那肽对全组死亡风险降低40.6% (95% CI 37-43%)  
p=0.016

**逆概率加权分析显示：艾塞那肽较安慰剂显著降低MACE风险**

• IPTW控制了考虑截尾添加降糖药增大了艾塞那肽对MACE影响的效应量，但此HR从0.91减小到0.85，p值从0.041减小到0.005，ACM仍从0.66 (p<0.016) 减少至0.81 (p=0.012)

Citation: 2020; 145:1175-1186-1176.

### 小结

- EXCEL是长期、随机、安慰剂对照、双盲、平行分组、实用性设计研究。EXCEL研究结果表明，艾塞那肽心血管安全性非劣于安慰剂，校正安慰剂组具有心血管保护作用降糖药及临时加用降糖药的影响后，艾塞那肽组3P-MACE与安慰剂组相比具有统计学差异。
- EXCEL研究预设确诊ASCVD患者，经艾塞那肽治疗MACE降低10%，这与LEADER研究结果，以及GLP-1RA研究中确诊ASCVD患者的亚分析结果一致；
- EXCEL研究事后分析显示，艾塞那肽治疗改善心血管疾病的同时，改善合并DKD患者的肾功能，延缓肾功能下降速率；

### 主要内容

- 中外指南/共识GLP-1RA相关内容更新要点
- 再看EXCEL研究及其影响因素
- 中国学者艾塞那肽心血管保护研究进展

**艾塞那肽改善T2DM患者颈动脉内中膜厚度研究**

研究目的：比较艾塞那肽每日2次和乌来司对冠脉粥样硬化斑块内中膜厚度的影响：一项52周、开放标签、对照研究

研究设计：选取北京医院内分泌科门诊确诊的2型糖尿病患者66名，随机分为两组，分别接受艾塞那肽治疗或者安慰剂治疗，共干预52周，比较两药患者颈动脉内中膜厚度 (IMT)、空腹、HbA1c、空腹血糖、FPG、血脂、尿酸、hs-CRP、纤维蛋白原、C反应蛋白的变化。

**艾塞那肽较胰岛素显著改善CIMT**

• 选取北京医院内分泌科门诊确诊的2型糖尿病患者66名，随机分为两组，分别接受艾塞那肽治疗或者胰岛素治疗，共干预52周，比较两药患者颈动脉内中膜厚度 (IMT)、空腹、HbA1c、空腹血糖、FPG、血脂、尿酸、hs-CRP、纤维蛋白原 (Fib) 等指标的变化。治疗52周后，两组间胰岛素组较艾塞那肽组，艾塞那肽较胰岛素治疗降低颈动脉内中膜厚度，降幅差异-0.14mm (95% CI -0.23 -0.02, P=0.016)。



### 旁通曲畅，心路“利”成

#### ——利拉鲁肽的抗动脉粥样硬化作用

- 1 聚焦：糖尿病与动脉粥样硬化
- 2 发现：基础研究中利拉鲁肽对动脉粥样硬化的作用
- 3 支持：临床研究中利拉鲁肽对动脉粥样硬化的改善
- 4 启示：循证医学证据的验证

### 糖尿病对心血管系统的危害备受关注

糖尿病患者发生心血管病风险增加  
糖代谢专家共识

“糖尿病是心血管系统最重要的危险因素之一”

中国2型糖尿病防治指南(2017年版)

“与非糖尿病人群相比，糖尿病患者发生心脑血管疾病的风险增加2-4倍”

“糖尿病患者一半以上的死亡与心血管疾病相关”

### 相比于非糖尿病患者，糖尿病患者发生心血管事件的风险显著升高

疾病	病例数	HR(95%CI)	P(95%CI)
冠心病	20525	2.00 (1.83-2.19)	64 (54-71)
脑卒中	11556	2.31 (2.05-2.60)	43 (24-54)
全因死亡/猝死	14742	1.82 (1.64-2.03)	31(18-51)
卒中类型			
缺血性卒中	3738	2.27 (1.95-2.65)	1 (0-20)
出血性卒中	1183	1.56 (1.19-2.05)	0 (0-26)
无法归类卒中	4973	1.84(1.59-2.13)	3(12-48)
其他心血管疾病	3826	1.73(1.51-1.98)	0 (0-26)

### T2DM合并的心血管疾病中动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)占大多数

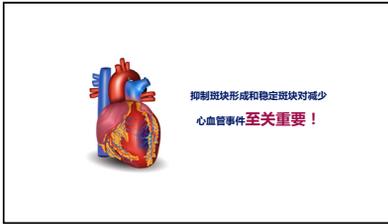
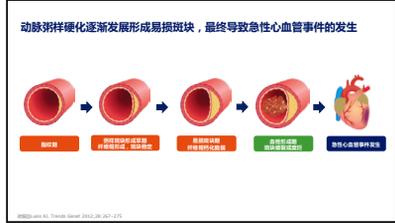
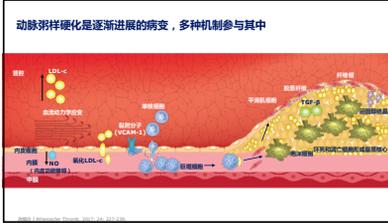
• 美国的一项流行病学调查：研究人员来自CALIBER研究，收集了美国四大电子医疗系统中的数据，共纳入30岁以上的心血管病患者约152,266人，其中64.4%为T2DM患者。使用电子医疗系统将糖尿病患者进行分类，中位随访时间为5.5年，记录首次发生心血管疾病的随访时间。

T2DM患者合并ASCVD的比例占所有心血管疾病的81.7%

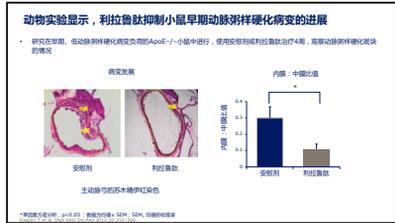
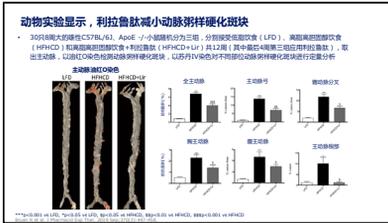
2013ACCAAHA指南定义的动脉粥样硬化性ASCVD为：

1. 急性冠状动脉综合征
2. 心绞痛/心肌梗死
3. 缺血性卒中/短暂性脑缺血发作
4. 主动脉粥样硬化斑块合并中重度狭窄
5. 主动脉粥样硬化斑块合并中度狭窄

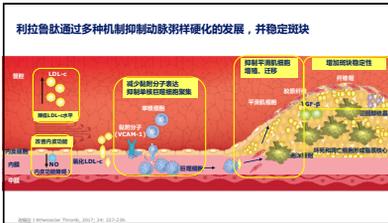
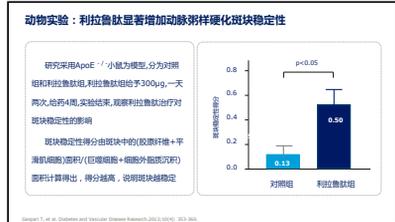
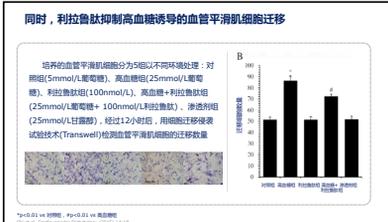
### ASCVD的核心机制——动脉粥样硬化



- 1 → 聚焦：糖尿病与动脉粥样硬化
- 2 → 发现：基础研究中利拉鲁肽对动脉粥样硬化的作用
- 3 → 支持：临床研究中利拉鲁肽对动脉粥样硬化的改善
- 4 → 启示：循证医学证据的验证







- ### 小结
- 基础研究显示，利拉鲁肽通过多种作用机制抑制动脉粥样硬化斑块形成：
    - 显著降低LDL-C水平
    - 改善内皮细胞功能，包括改善内皮舒张功能和减少黏附分子表达
    - 减少单核/巨噬细胞黏附和聚集
    - 抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移
  - 亦有研究显示，利拉鲁肽增加动脉粥样硬化斑块的稳定性

1. 聚焦：糖尿病与动脉粥样硬化
2. 发现：基础研究中利拉鲁肽对动脉粥样硬化的作用
3. 支持：临床研究中利拉鲁肽对动脉粥样硬化的改善
4. 启示：循证医学证据的验证

### 颈动脉斑块面积被最新权威心血管指南推荐为心血管风险评估因素

2019 ESC/EASD指南

该指南推荐将颈动脉斑块面积作为心血管风险评估因素。相关建议如下：

- 对于中危患者，建议进行颈动脉超声检查以评估斑块面积。
- 对于高危患者，建议进行颈动脉超声检查以评估斑块面积。

### 临床试验显示，利拉鲁肽显著改善T2DM患者颈动脉斑块面积

中国一项临床试验纳入80名合并糖尿病性T2DM患者，随机分为试验组和对照组，除常规、扩血管等基础治疗外，对照组予二甲双胍治疗，试验组予二甲双胍+利拉鲁肽1.2mg/天，治疗6个月，以彩色多普勒超声两组颈动脉斑块情况

组别	基线 (mm <sup>2</sup> )	6个月 (mm <sup>2</sup> )
对照组 (二甲双胍)	29.6	24.4
试验组 (二甲双胍+利拉鲁肽)	29.9	19.6

P<0.05

来源: 柳亚男, 柳亚男. 2016; 46(11): 21-24

### 临床试验显示，他汀治疗基础上，利拉鲁肽进一步降低T2DM患者颈动脉斑块面积

组别	基线 (mm <sup>2</sup> )	24周 (mm <sup>2</sup> )
对照组 (他汀)	3.61	3.37
试验组 (他汀+利拉鲁肽)	3.63	3.08

P<0.05

中国一项临床试验纳入92名合并肥胖、颈动脉粥样硬化T2DM患者，随机分为对照组予二甲双胍、阿托伐他汀治疗(阿托伐他汀治疗)和试验组(对照组治疗的基础上加用利拉鲁肽)治疗24周，以彩色多普勒超声两组颈动脉斑块情况

结果显示，两组颈动脉斑块面积显著降低，p<0.05 试验组斑块面积下降更多，p<0.05

来源: 柳亚男, 柳亚男. 2016; 46(12): 19-24

### 此外，临床试验显示利拉鲁肽显著改善T2DM患者动脉僵硬度

- 希望一项临床试验纳入60名新诊断T2DM患者，随机分为两组，分别接受二甲双胍或二甲双胍联合治疗6个月，治疗期间分别检测颈动脉-股动脉脉搏波速度(PWV)
- PWV是反映动脉僵硬度的指标，PWV数值越大，动脉硬化程度越高，提示动脉粥样硬化病变越严重

组别	基线 (m/s)	6个月 (m/s)
二甲双胍组	11.2	11.0
利拉鲁肽组	11.8	10.3

P=0.719, P=0.019

Lambertucci G, et al. Cardiovasc Diabetol. 2016; 15(1): 2-6

### 小结：临床研究提示利拉鲁肽可抑制动脉粥样硬化的发生发展

利拉鲁肽

- ↓ 颈动脉斑块面积 (降低颈动脉斑块面积)
- ↓ 动脉硬化程度 (降低动脉硬化程度)

来源: Lambertucci G, et al. Cardiovasc Diabetol. 2016; 15(1): 2-6

1. 聚焦：糖尿病与动脉粥样硬化
2. 发现：基础研究中利拉鲁肽对动脉粥样硬化的作用
3. 支持：临床研究中利拉鲁肽对动脉粥样硬化的改善
4. 启示：循证医学证据的验证

### LEADER研究：多中心、随机双盲、安慰剂对照研究

- 国际性、多中心、随机、双盲、安慰剂对照的长期随访3年期临床研究
- 旨在评估CV0高剂量的联合利拉鲁肽在T2DM患者中，评估标准治疗联合利拉鲁肽或安慰剂对心血管事件发生情况
- 主要研究

研究设计：

主要入选标准：  
 • HbA1c ≥ 7.5%  
 • 未使用过降糖药物或使用1种或更多的口服降糖药物但血糖仍不稳定或患有糖尿病并发症 (单独使用胰岛素或口服降糖药)  
 • 心血管病危险因素

主要排除标准：主要心血管不良事件(MACE)，包括心血管死亡、非致死性心梗、非致死性卒中

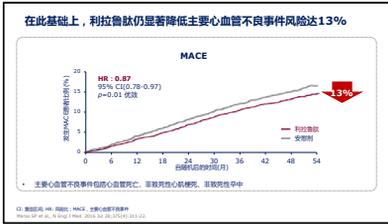
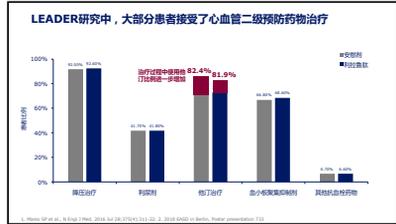
\*每日早晨皮下注射药物

来源: Holman G, et al. N Engl J Med. 2016; 375(22): 2213-22

**标准治疗包括了心血管疾病二级预防的内容**

治疗/指南	
<b>血糖</b>	-HbA1c ≤7.0% (治疗目标个体化)
<b>血压</b>	-目标值: 130/80 mmHg
<b>血脂</b>	-LDL-C目标值: <100 mg/dL (既往有心血管事件者<70 mg/dL) -他汀: 对所有受试者的推荐
<b>抗血小板治疗</b>	-既往发生过心血管事件(心梗、血运重建术或血运重建术)的患者推荐阿司匹林或氯吡格雷(如果阿司匹林不耐受)

11. Hlatky MA, et al. Circulation. 2014;129:2351-2359.  
12. Hlatky MA, et al. Circulation. 2014;129:2351-2359.



**近两年多国指南在合并ASCVD的T2DM患者中推荐应用利拉鲁肽**

2月 2016 意大利 (S3)

9月 2016 丹麦 (S3)

9月 2016 挪威 (S3)

11月 2016 加拿大 (S3)

11月 2016 德国 (S3)

1月 2017 美国 (S3)

ASCVD: 动脉粥样硬化性心血管疾病

11. Hlatky MA, et al. Circulation. 2014;129:2351-2359.

**2020 ADA指南优先推荐有心血管获益的GLP-1RA如利拉鲁肽用于合并ASCVD的T2DM患者**

1. 2020 ADA指南优先推荐有心血管获益的GLP-1RA如利拉鲁肽用于合并ASCVD的T2DM患者

11. Standards of Medical Care in Diabetes-2020

**心血管领域权威指南: 2019 ACC/AHA指南推荐GLP-1RA用于T2DM患者CVD的一级预防**

1. 2019 ACC/AHA指南推荐GLP-1RA用于T2DM患者CVD的一级预防

11. ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease



- ### 总结
- 冠心病与糖尿病关系密切，其中动脉粥样硬化是冠心病最重要的发生机制
  - 基础研究显示，利拉鲁肽不仅能抑制动脉粥样斑块形成，亦增加斑块稳定性，其机制可能与改善内皮功能、抑制平滑肌细胞增殖、抑制巨噬细胞聚集有关
  - 临床研究显示，利拉鲁肽显著改善动脉粥样硬化指标如颈动脉斑块面积、动脉僵硬度
  - CVOT证据显示，在多种心血管二级预防药物治疗基础上，利拉鲁肽显著降低心血管不良事件风险，因此利拉鲁肽在众多指南和共识中被推荐用于ASCVD的一级预防和二级预防，最新心血管领域指南推荐利拉鲁肽用于心血管高危的T2DM患者的一线治疗

**谢 谢！**

## 变革之源：多角度解析SGLT2i“心”路旅程

EM-CN-100913 有效期至2021年7月20日

## 2008年后，CVOT研究开启新征程

过去10年里启动了更多针对T2DM患者的CVOT研究

CVOT研究参与者的累计人数

每个试验的平均国家数量从17个增加到27个，提供了比以前更广泛的种族和民族群体以及实践模式变化的数据

EM-OUTCOME 全球里程碑

## 恩格列净开启降糖药物的“心”时代

EMPA-REG OUTCOME 研究是全球首次证实降糖药物可降低心血管疾病风险的CVOT研究

2015年迄今，EMPA-REG OUTCOME® 研究发表的文章数量已超过50篇！

还有各类降糖药物进行的CVOT研究

## 目录 CONTENTS

- 先声夺人：解密SGLT2i治疗的心血管获益
- “心”路新证：服用SGLT2i早期即可获得
- 锦上添花：EMPRISE在真实世界实践中的验证
- 变革之源：CVOT结果推动治疗策略及指南更新

## 2015年，具有里程碑意义的CVOT——EMPA-REG OUTCOME® 研究结果问世

EMPA-REG OUTCOME®

- 42个国家的560个中心，共包含7,020名T2DM合并心血管疾病患者
- EMPA-REG OUTCOME 研究是全球首次证实降糖药物可带来心血管获益的CVOT研究

## EMPA-REG OUTCOME 研究设计

- EMPA-REG OUTCOME研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的CVOT研究
- 主要纳入标准：成人T2DM；已确诊心血管疾病；BMI≥45 kg/m<sup>2</sup>；HbA1c 7-10%；eGFR≥30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>
- 随访时间（中位数）：3.1年
- 主要终点事件：CV死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中或联合终点（3R-MAACE）

- 在标准治疗基础上加用研究药物
- 一旦达到终点或出现不良事件
- 研究持续进行，直至至少有41名患者发生任何主要终点事件

### EMPA-REG OUTCOME 主要研究结果

恩格列净用于T2DM合并心血管疾病患者<sup>1,2</sup>，是目前唯一降低心血管死亡<sup>1</sup>的SGLT2i

<b>3P-MACE</b> ↓14% HR 0.86 95% CI 0.74-0.99 P=0.04	<b>CV死亡</b> ↓38% HR 0.62 95% CI 0.48-0.77 P<0.001	<b>全因死亡</b> ↓32% HR 0.68 95% CI 0.57-0.81 P<0.001	<b>心力衰竭住院</b> ↓35% HR 0.65 95% CI 0.54-0.78 P<0.001	<b>肾衰竭或透析<sup>3</sup></b> ↓39% HR 0.61 95% CI 0.47-0.79 P<0.001
---	---	---	---	---

注：3P-MACE：缺血性心脏病死亡、缺血性卒中、非致死性心肌梗死；CV死亡：心血管死亡；全因死亡：全因死亡；心力衰竭住院：心力衰竭住院；肾衰竭或透析：肾衰竭或透析。

### 恩格列净治疗的心血管获益 独立于血压、LDL-C、HbA1c的控制

校正控制基线及期间体质量、血压和 LDL-C/HbA1c的控制后，分析显示：与安慰剂相比，恩格列净降低 CV 死亡、HHF 以及 CV 死亡+HHF 风险

结局	恩格列净 (n=10,000)	安慰剂 (n=10,000)	HR (95% CI)	P 值
校正后 CV 死亡	1000	1600	0.62 (0.52-0.74)	<0.001
校正后 HHF	100	160	0.61 (0.51-0.73)	<0.001
校正后 CV 死亡+HHF	1100	1760	0.61 (0.51-0.73)	<0.001

### 恩格列净是唯一降低 T2D 合并 CVD 患者 心血管死亡和全因死亡的 SGLT2i

结局	EMPAREG OUTCOME <sup>1,2</sup>	CANVAS <sup>4</sup>	DECLARE-TIMI <sup>5</sup>	VERTIS CV <sup>6</sup>
3P-MACE	↓14%	↓14%	NS	NS
CV 死亡	↓38%	NS	NS	NS
全因死亡	↓32%	↓22%	↓22%	NS
全因死亡	↓32%	NS	NS	NS
肾衰竭或透析	↓39%	↓40%	↓47%	NS

### 目录 CONTENTS

- 先声夺人：解密 SGLT2 治疗的心血管获益
- “心”路新证：服用 SGLT2 早期即可获得
- 锦上添花：EMPRISE 在真实世界实践中的验证
- 变革之源：CVOT 结果推动治疗策略及指南更新

### ADA 年会上公布的 EMPA-REG OUTCOME 事后分析，探究了恩格列净治疗后实现心血管获益的时间

2020 ADA, #28-OR  
2020年6月12日 周五 5:00 p.m.-5:15 p.m.

How Early after Treatment Initiation Are the CV Benefits of Empagliflozin Apparent? A Post Hoc Analysis of EMPA-REG OUTCOME

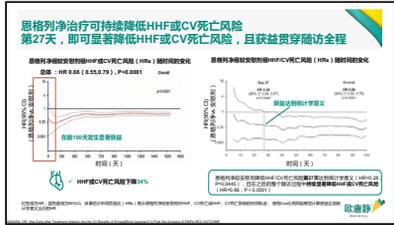
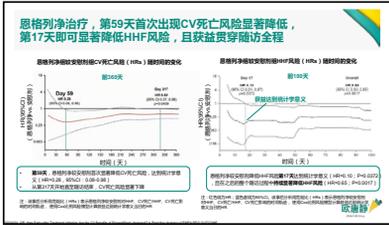
SEBASTIÁN VERDE, LAURENZA L. LETTERI, AGUSTÍN SERRANO, HEBERDAR ZINMAN, MICHAELA MATTHEUS, SANDRILE FERRARETTO, PAVEL T. GEORGIEV, ANNE PERRELLI, SERGIU G. CRISTOFORU, WALTER SILVERIO & IOVINCIOVICI, Montreal, QC, Canada; Toronto, ON, Canada; Ingolstadt, Germany; Aachen, Norway; Mannheim, Germany; New York, NY

### 恩格列净治疗可持续降低 CV 死亡和 HHF 风险

恩格列净治疗对 CV 死亡和 HHF 的长期获益

恩格列净 vs 安慰剂  
总降 HR 0.62 (0.49, 0.77), P<0.0001

恩格列净 vs 安慰剂  
总降 HR 0.62 (0.50, 0.81), P=0.0017

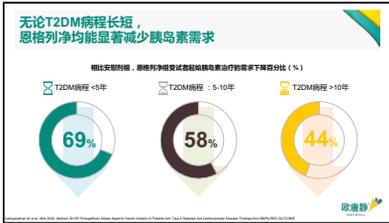
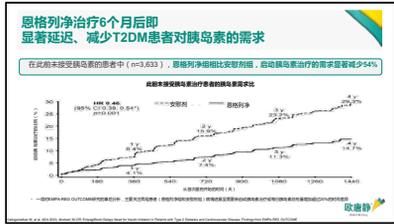


### ADA年会上公布的EMPA-REG OUTCOME事后分析，探究了恩格列净对胰岛素治疗需求的影响

2020 ADA, #30-OR  
 2020年6月14日 周五 5:30 p.m.-5:45 p.m.

**Empagliflozin Delays Need for Insulin Initiation in Patients with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: Findings from EMPA-REG OUTCOME**  
 MATHIAS UNDAVIGNANOVA, MARIELE GATTINO, DAVID J. FITZGERTY, ANNE PORNELLE OSTVAL, MARTIN BRILGOMBERG, JUDITH E. GEORGE, ANDREW VORON, MICHAEL ADAM THORPE, CHRISTOPHER WANDERS, BRUNO A.

恩格列净治疗组首次出现胰岛素治疗需求的时间显著延迟 (HR=1.48, P<0.001) (首次出现胰岛素治疗需求时间显著延迟)



### 目录 CONTENTS

- 先声夺人：解密SGLT2治疗的心血管获益
- “心”路新证：服用SGLT2早期即可获得
- 锦上添花：EMPRISE在真实世界实践中的验证
- 变革之源：CVOT结果推动治疗策略及指南更新

### EMPA-REG OUTCOME®研究明确证实实在CVD人群的心血管获益，在不合并CVD的患者，真实世界实践中获益如何呢？

大约每3例T2D患者就有1例开发CVD\*

其余约2例T2D患者，不开发CVD\*

EMPA-REG OUTCOME®证实了CVD人群的心血管获益

↑

那么对于许多伴有慢性无心血管疾病的患者，在真实世界的实践中，获益如何呢？

\* 在2型糖尿病患者中，大约每3例患者中就有1例在随访期间发生主要心血管不良事件（MACE），即心肌梗死、卒中或心力衰竭。在其余2例患者中，没有发生MACE。数据来源：EMPA-REG OUTCOME®研究。EMPA-REG OUTCOME®研究是一项随机对照试验，旨在评估EMPA-REG在2型糖尿病患者中的心血管获益。研究人群包括患有2型糖尿病且至少有一种主要心血管危险因素（如高血压、血脂异常、吸烟、既往心肌梗死或卒中）的患者。研究结果显示，与安慰剂相比，EMPA-REG显著降低了MACE的风险。研究结果发表在《新英格兰医学杂志》(NEJM) 2015年11月19日刊上。

### 从临床实验到真实世界

#### 临床试验

- 严格试验设计
- 严格筛选的测试人群
- 数据精确
- 数据精确
- 数据精确
- 数据精确
- 良好的记录，有质可查
- 常规随访

»

#### 真实世界

- 现实生活中的测试人群
- 更为广泛的测试人群
- 数据量大
- 自然发生
- 多因素并存
- 精确且持续的随访进行随访
- 治疗具有实用性限制

### EMPRISE 真实世界研究

EMPRISE 研究是一个前瞻性、数据驱动的研究，旨在评估在真实世界中，使用EMPA-REG与使用其他降糖药物相比，在患有2型糖尿病且至少有一种主要心血管危险因素的患者中，EMPA-REG的心血管获益。研究结果发表在《新英格兰医学杂志》(NEJM) 2015年11月19日刊上。

EMPRISE 研究是一个前瞻性、数据驱动的研究，旨在评估在真实世界中，使用EMPA-REG与使用其他降糖药物相比，在患有2型糖尿病且至少有一种主要心血管危险因素的患者中，EMPA-REG的心血管获益。研究结果发表在《新英格兰医学杂志》(NEJM) 2015年11月19日刊上。

EMPRISE 研究是一个前瞻性、数据驱动的研究，旨在评估在真实世界中，使用EMPA-REG与使用其他降糖药物相比，在患有2型糖尿病且至少有一种主要心血管危险因素的患者中，EMPA-REG的心血管获益。研究结果发表在《新英格兰医学杂志》(NEJM) 2015年11月19日刊上。

EMPRISE 研究是一个前瞻性、数据驱动的研究，旨在评估在真实世界中，使用EMPA-REG与使用其他降糖药物相比，在患有2型糖尿病且至少有一种主要心血管危险因素的患者中，EMPA-REG的心血管获益。研究结果发表在《新英格兰医学杂志》(NEJM) 2015年11月19日刊上。

### EMPRISE 研究设计采用最佳实践方法以尽量减少混杂因素和避免引入偏倚

EMPRISE 研究设计采用最佳实践方法，以尽量减少混杂因素和避免引入偏倚。研究结果发表在《新英格兰医学杂志》(NEJM) 2015年11月19日刊上。

EMPRISE 研究设计采用最佳实践方法，以尽量减少混杂因素和避免引入偏倚。研究结果发表在《新英格兰医学杂志》(NEJM) 2015年11月19日刊上。

### EMPRISE 研究3年数据：中期分析概览

EMPRISE 研究3年数据：中期分析概览。研究结果发表在《新英格兰医学杂志》(NEJM) 2015年11月19日刊上。

治疗组	主要心血管不良事件 (MACE)	次要心血管不良事件 (MACE)
EMPA-REG	11.5%	11.5%
安慰剂	13.5%	13.5%

EMPRISE 研究3年数据：中期分析概览。研究结果发表在《新英格兰医学杂志》(NEJM) 2015年11月19日刊上。

### 与DPP-4相比，接受恩格列净治疗的患者住院风险降低

研究组	住院风险 (HR)	95% CI
恩格列净	0.82	0.70 - 0.96
DPP-4抑制剂	1.00	-

恩格列净与DPP-4抑制剂相比，显著降低了住院风险。研究结果发表在《新英格兰医学杂志》(NEJM) 2015年11月19日刊上。



**目录**

**CONTENTS**

- 先声夺人：解密SGLT2i治疗的心血管获益
- “心”踪新证：服用SGLT2i早期即可获益
- 锦上添花：EMPRISE在真实世界实践中的验证
- 变革之源：CVOT结果推动治疗策略及指南更新

**2020年ADA指南和2019年ADA/EASD关于T2DM高血糖管理共识和：对于合并ASCVD的T2DM患者的推荐**

**2019年ADA/EASD共识及2020ADA指南推荐：**

- 在合并ASCVD及ASCVD高风险特征的T2DM患者中，SGLT2i或GLP-1 RA已被证实**实为心血管获益**
- SGLT2i是伴发ASCVD及ASCVD高风险患者的**优选降糖药**

**2020年ADA指南推荐：唐唐静为CVD获益的口服降糖药**

成人2型糖尿病患者降糖治疗时优先考虑降糖药物

降糖药	降糖	减重	心血管获益	ASCVD	HF	CKD	低血糖	其他	降糖药选择	降糖药选择
二甲双胍	优	中	中	中	中	中	中	中	中	中
SGLT2抑制剂	中	优	优	优	优	优	中	中	中	中
GLP-1RA	中	优	优	中	中	中	中	中	中	中
磺脲类	中	中	中	中	中	中	中	中	中	中
胰岛素	中	中	中	中	中	中	中	中	中	中

**2019 ESC-EASD指南推荐：针对合并ASCVD的T2DM患者，恩格列净是唯一推荐可以降低死亡风险的SGLT2i**

降糖药	降糖	减重	心血管获益	ASCVD	HF	CKD	低血糖	其他	降糖药选择
SGLT2抑制剂	中	中	中	优	优	优	中	中	中
GLP-1RA	中	优	优	中	中	中	中	中	中
二甲双胍	中	中	中	中	中	中	中	中	中
磺脲类	中	中	中	中	中	中	中	中	中
胰岛素	中	中	中	中	中	中	中	中	中

**2020年CDS/CSE联合发布**  
**《中国成人2型糖尿病患者合并心血管疾病患者降糖药物临床应用专家共识》**

共同制定  
**《中国成人2型糖尿病患者合并心血管疾病患者降糖药物临床应用专家共识》**

**共识推荐：SGLT2i是T2DM合并ASCVD、HF或CKD患者的优选降糖药物**

**共识推荐**

- ✓ T2DM合并ASCVD患者优选降糖药物为患者，不包括RAA，最佳选择：建议优先考虑心血管获益证据确切的GLP-1RA或SGLT2i，以降低心血管事件风险
- ✓ 对于T2DM合并HF患者，不包括RAA心血管获益证据确切的SGLT2i，可降低HF住院和再住院风险
- ✓ 对于T2DM合并CKD患者，不包括RAA，最佳选择：建议优先选择SGLT2i，以及有肾脏获益证据的GLP-1RA

来源：《中国成人2型糖尿病患者合并心血管疾病患者降糖药物临床应用专家共识》

**全球超过80个指南共同推荐使用恩格列净**

来源：《恩格列净全球指南推荐》

**总结**

- ✓ 恩格列净的EMPA-REG OUTCOME研究开创降糖药物“心”时代：
  - 恩格列净是唯一一种能T2DM合并CVD患者心血管死亡和卒中死亡及SGLT2i
  - 恩格列净治疗可降低糖尿病患者死亡、心血管、心血管死亡和全死亡风险，治疗早期获益
  - 延迟T2DM病程长程，恩格列净治疗6个月即能显著获益，减少T2DM患者对胰岛素的需求
- ✓ 恩格列净对于不适合CVD患者的心血管获益，在真实世界EMPA366研究中获得验证：
  - 与DPP-4i相比，恩格列净治疗可显著降低心血管住院、全致死风险
  - 与GLP-1 RA相比，恩格列净治疗可显著降低心血管住院
- ✓ CVDI 结果驱动治疗策略及指南更新，全球超过80个指南共同推荐使用恩格列净

来源：恩格列净全球指南推荐

谢谢！

收泉静

## 任重致远，择优而选

——从基础胰岛素研发看追求血糖管理的卓越之路

### 目录

任重致远

基础胰岛素制剂  
的研发创新

择优而选

基础胰岛素血糖管理  
的循证探索

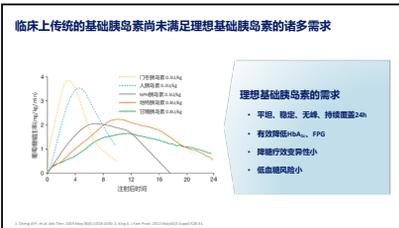


### 通过研发创新，延长基础胰岛素作用时间，以模拟生理性胰岛素分泌

人胰岛素皮下注射后不能模拟生理性胰岛素分泌。通过各种技术手段减缓外源性胰岛素从皮下组织吸收的速度，从而延长作用时间，是基础胰岛素研发的常规思路。

延长胰岛素作用时间的方法包括：

- 添加蛋白、金属离子
- 氨基酸序列交换改变分子结构
- 氨基酸修饰
- 融合蛋白
- 聚乙二醇化
- 聚乙二醇 (PEG) 修饰
- 结合于细胞外基质 (ECM)
- ...



### 传统的基础胰岛素类似物：甘精胰岛素

甘精胰岛素能将人胰岛素A链第21位天冬氨酸置换为甘氨酸，并且在B链第31位天冬氨酸基础上增加了2个精氨酸。

特点：导电点从A1-天冬氨酸(Asp1)变为A21-天冬氨酸(Asp21)和B31-天冬氨酸(Asp31)。

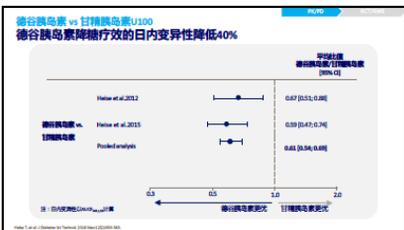
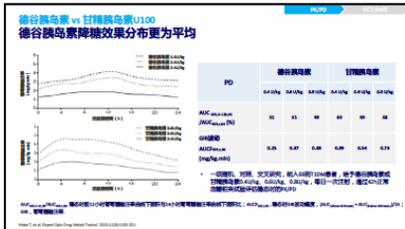
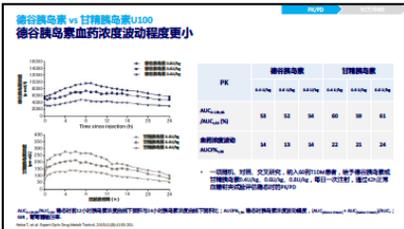


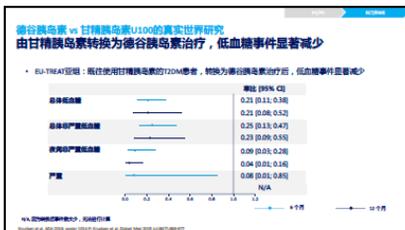


### 基础胰岛素类似物的血糖管理证据链

#### 德谷胰岛素 vs. 甘精胰岛素U100

- 药代及药效学证据
- 临床II/III证据
- 真实世界证据

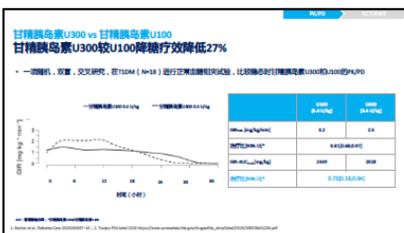
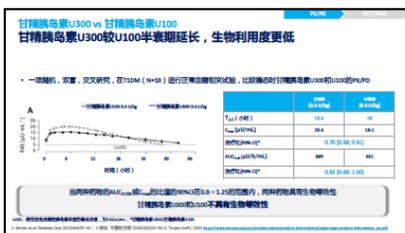


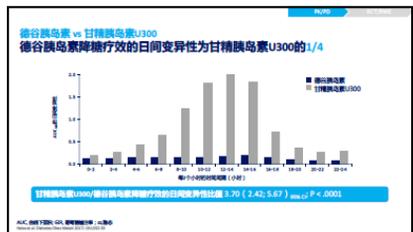
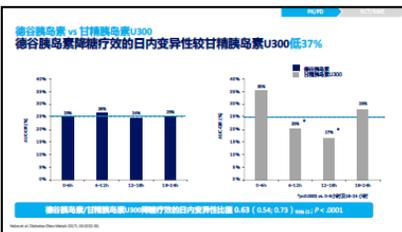
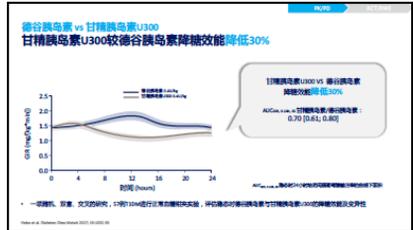


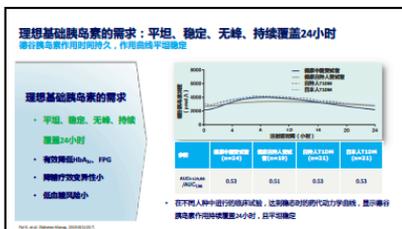
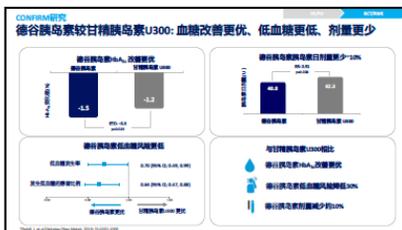
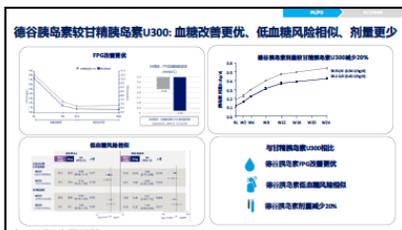
### 基础胰岛素类似物的血糖管理循证链

**甘精胰岛素U300 vs 甘精胰岛素U100**

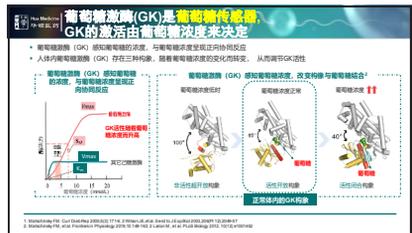
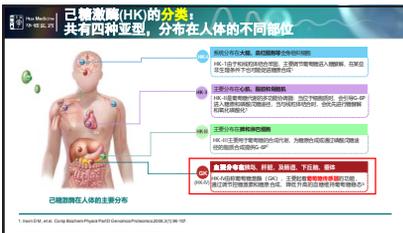
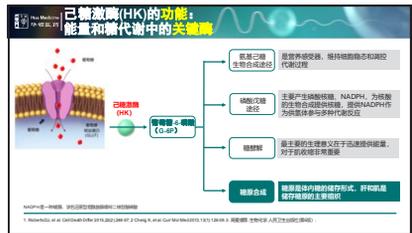
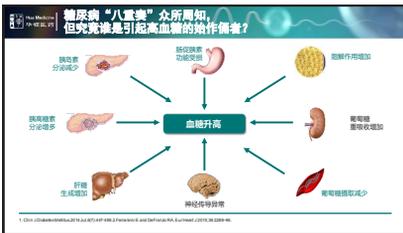
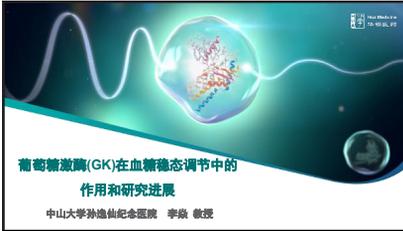
- 药代药理学证据
- 临床试验证据











### 葡萄糖是血糖稳态调控激素 葡萄糖激酶(GK)是葡萄糖传感器

- 1927年, Graf 和 Myhalek: Traubenzucker als Hormon 葡萄糖是激素
- 葡萄糖浓度变化, 通过葡萄糖激酶(GK)介导的葡萄糖传感系统, 及时调节血糖稳态激素 胰岛素和胰高血糖素的分泌

葡萄糖浓度变化时分泌的胰岛素和胰高血糖素对维持血糖稳态的作用

葡萄糖激酶(GK)是葡萄糖稳态调控激素的传感器

## CONTENT

1. 血糖稳态系统的基本架构
2. 葡萄糖激酶(GK)是葡萄糖传感器
3. 葡萄糖传感器的原理(GKA) 葡萄糖稳态回路

### 葡萄糖激酶(GK)在葡萄糖稳态中发挥核心作用

#### 建筑物内的温度稳态调控

- 简介: 空气温度
- 设定点: 22°C
- 阈值: 21-23°C
- 传感器: 温度传感器
- 效应器: 电子信号
- 运行系统: 供暖设备, 制冷设备, 通风设备

如果传感器功能出现故障或受损, 系统会失去自动控制能力

#### 人体葡萄糖稳态调控

- 简介: 葡萄糖水平
- 设定点: 5 mmol/L
- 阈值: 4-6.5 mmol/L
- 传感器: 葡萄糖激酶
- 效应器: 胰岛素合成系统
- 葡萄糖运行系统: 胰岛素/GIP-1, 胰高血糖素, 肝葡萄糖激酶

葡萄糖激酶(GK)是葡萄糖稳态调控激素的传感器

### T2DM患者胰岛和肝脏葡萄糖激酶(GK)表达严重降低 造成稳态系统对血糖变化的敏感性降低, 血糖升高

#### T2DM患者中胰岛β细胞中GK mRNA表达显著下调胰岛素分泌失常

#### 与NGT相比, T2DM患者肝细胞中GK的表达降低, GK表达降低, HbA1c, 空腹血糖升高

本实验对小鼠的研究结论: 葡萄糖激酶(GK), GKA, T2DM患者 β细胞和肝细胞中GK mRNA表达降低

### 葡萄糖激酶(GK)在胰岛β细胞中实时调控胰岛素释放的机制

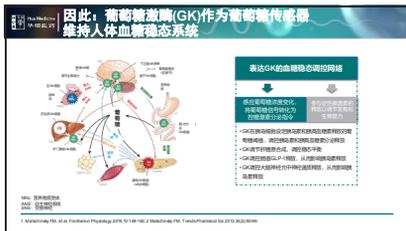
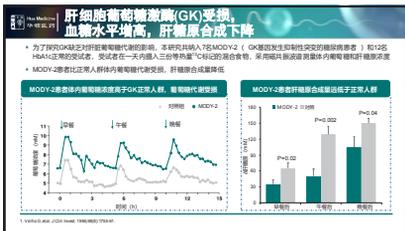
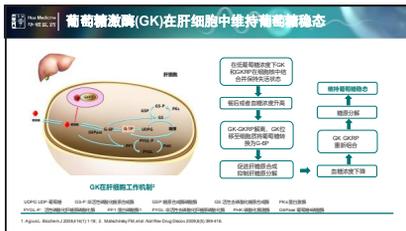
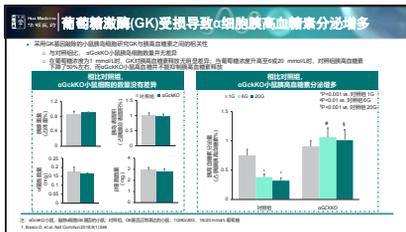
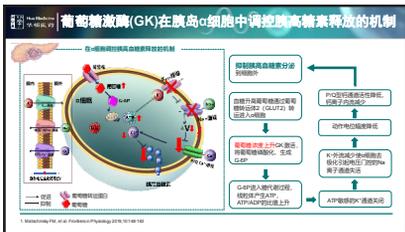
- 葡萄糖在胰岛β细胞中升高, GK通过调控ATP合成启动胰岛素分泌
- 胰岛葡萄糖浓度升高, GK激活将葡萄糖转化为G6P
- G6P进入糖代谢过程, 产生ATP, 细胞中ATP/ADP比值迅速升高
- ATP/ADP比值迅速升高, 关闭K+通道, 细胞膜去极化
- 电压门控的Ca<sup>2+</sup>通道开放, Ca<sup>2+</sup>内流, 细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度上升
- 快速提高胰岛素通过胞吐作用释放到细胞外

### 葡萄糖激酶(GK)受损, β细胞对葡萄糖浓度升高“视而不见”

- GK活性在葡萄糖耐量测试中降低, 胰岛素分泌量在血糖升高时下降, 说明GK受损导致β细胞对葡萄糖敏感性降低, 胰岛素分泌量下降

#### GK表达下降, 葡萄糖耐量测试降低

#### 相比正常人, GK表达降低对葡萄糖耐量测试降低, 胰岛素分泌量下降





### 糖尿病大鼠研究显示：HMS552（多孔胞列汀 dorzaglatin）显著 提高肝脏GK表达，恢复纠正糖象达高的80%

**用GK免疫染色检测肝组织GK(DAB)**      **免疫GK免疫反应性检测**

Figure 4. Effect of HMS552 on GK immunoreactivity in the rat liver. Liver tissue sections stained with anti-GK antibody are shown at 200x magnification. Scale bar represents 50 μm. The number of GK immunoreactive cells was analyzed by Image J. **Control group** (500 μg/kg, low-dose HMS552-treated group) (500 μg/kg, high-dose HMS552-treated group). The data are expressed as the mean ± SD, n = 6. \*P < 0.05, compared with the control group; \*\*P < 0.05, compared with the control group; \*\*\*P < 0.05, compared with the HMS552 group.

1. Wang H, Chen X et al. *Diabetologia* 2017, 60:1869-1877

### 首次进入T2DM患者研究：展现出优秀的人体药代动力学特征

- Dorzaglatin 具有优良的、可预测的药代动力学性质，广泛的药物剂量和中毒暴露的线性关系
- 半衰期持续 8 至 10 小时，支持每天两次的治疗方案

**Dorzaglatin 在健康受试者及患有 T2DM 患者药代动力学和安全性关系**  
(给药剂量和暴露量与血浆浓度和 AUC 成正比，清除率与 C<sub>max</sub> 成反比)

Figure 1. Dorzaglatin pharmacokinetics in healthy subjects and T2DM patients. The graph shows plasma concentration (ng/mL) over time (0-12h) for Dorzaglatin in healthy subjects and T2DM patients. The graph shows a linear increase in concentration over time, with similar trends for both groups.

Figure 1. Dorzaglatin pharmacokinetics in healthy subjects and T2DM patients. The graph shows plasma concentration (ng/mL) over time (0-12h) for Dorzaglatin in healthy subjects and T2DM patients. The graph shows a linear increase in concentration over time, with similar trends for both groups.

### 改善胰岛β细胞葡萄糖刺激反应的临床前验证： 多孔胞列汀(dorzaglatin)改善T2DM患者胰岛素的早期分泌

- 多孔胞列汀(dorzaglatin)显著改善胰岛电刺激变化的葡萄糖反应，验证GKA抑制胰岛细胞的作用
- T2DM患者胰岛电刺激反应(空腹)
- 多孔胞列汀(dorzaglatin)治疗T2DM患者，显著改善胰岛电刺激反应

**口服葡萄糖负荷试验(口服葡萄糖)**      **不同剂量治疗组一天两次七天空腹每包4小时的胰岛素变化**

Figure 2. Effect of Dorzaglatin on glucose-stimulated insulin secretion in T2DM patients. The graph shows C-peptide levels (ng/mL) over time (0-120 min) during an oral glucose tolerance test (OGTT) and during a 4-hour insulin infusion. The graphs show that dorzaglatin treatment significantly improves the early insulin response compared to the control group.

1. Wang H et al. *J Clin Invest* 2018; 128:1488-1495. doi:10.1172/JCI126043

### 在T2DM患者中，多孔胞列汀(dorzaglatin)治疗12周，各剂量组均能 持续下降，75mg BID组HbA1c相比基线降低1.12%

- HbA1c水平显示出明显的剂量依赖性降低，与安慰剂相比，50mg BID和75mg BID组以每周HbA1c水平显著降低

Figure 3. Effect of Dorzaglatin on HbA1c levels in T2DM patients. The graph shows the change in HbA1c (%) for different treatment groups (安慰剂, 75mg QD, 100mg QD, 75mg BID, 100mg BID) at baseline and after 12 weeks. The 75mg BID group shows the most significant decrease in HbA1c levels.

Figure 3. Effect of Dorzaglatin on HbA1c levels in T2DM patients. The graph shows the change in HbA1c (%) for different treatment groups (安慰剂, 75mg QD, 100mg QD, 75mg BID, 100mg BID) at baseline and after 12 weeks. The 75mg BID group shows the most significant decrease in HbA1c levels.

### 临床研究显示，多孔胞列汀(dorzaglatin)停药后疗效具有持续性 停药1周后，D葡萄糖-HOMA-IR评分仍显著改善

- 多孔胞列汀(dorzaglatin)治疗停药后，停药13周时，75mg BID组中未用药患者的D葡萄糖和HOMA-IR评分仍显著改善，显示治疗的持久性

**第13周时75mg BID组未用药患者D葡萄糖的变化**      **第13周时75mg BID组未用药患者HOMA-IR评分持续改善**

Figure 4. Effect of Dorzaglatin on D-glucose and HOMA-IR levels in T2DM patients. The graph shows D-glucose and HOMA-IR levels at baseline and at week 13 for the 75mg BID group. The charts show that the improvements in D-glucose and HOMA-IR levels are maintained even after 13 weeks of treatment discontinuation.

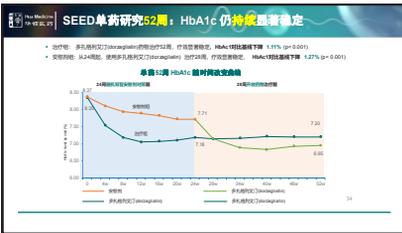
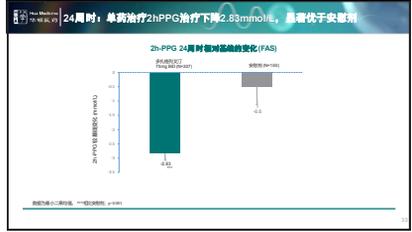
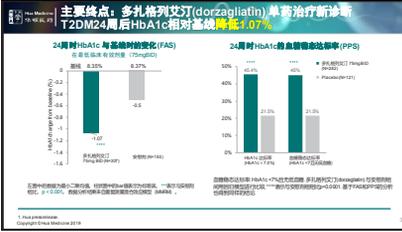
Figure 4. Effect of Dorzaglatin on D-glucose and HOMA-IR levels in T2DM patients. The graph shows D-glucose and HOMA-IR levels at baseline and at week 13 for the 75mg BID group. The charts show that the improvements in D-glucose and HOMA-IR levels are maintained even after 13 weeks of treatment discontinuation.

### 葡萄糖研究SEED(种子)——HMM031研究设计

- 分中心、随机、双盲安慰剂对照研究 (n=4643)
- 多孔胞列汀(dorzaglatin) 剂量 vs 安慰剂对照：2:1
- 6个月随访 (n=2486) 和 12个月随访 (n=2157) + 随访店
- 主要人群特征：
  - 年龄: 50.4 ± 10.2 岁
  - BMI: 29.5 ± 4.5 kg/m<sup>2</sup>
  - DM史: 9.5 ± 11.2%
  - DM史: 5.5 ± 35.0 kg/m<sup>2</sup>

Figure 5. Study design for the SEED trial. The diagram shows the timeline from baseline to 6 months and 12 months follow-up, including treatment groups and study milestones.

Figure 5. Study design for the SEED trial. The diagram shows the timeline from baseline to 6 months and 12 months follow-up, including treatment groups and study milestones.



### 联用研究24周结果：达到主要疗效和安全性终点

- 经过24周治疗，多肽类似物(Doraglutin)与二甲双胍联合治疗组HbA1c显著降低1.62%，同期对照组二甲双胍降低0.36%，多肽类似物(Doraglutin)治疗组同期HbA1c显著降低4.4%，在服用二甲双胍的患者中联合治疗组达标率为19.7% (p<0.0001)
- 多肽类似物(Doraglutin)与二甲双胍联合治疗组低血糖发生率4.4%，在服用二甲双胍的患者中联合治疗组达标率为19.7% (p<0.0001)

24周时HbA1c显著降低幅度(FAS)

24周时HbA1c达标率(达标率=7.4%) (FAS)

以上数据均来自24周治疗组，数据源自T2DM联合治疗组研究，与对照组相比(p<0.0001)，\*p<0.05

### DAWN研究(联合二甲双胍)24周主要终点：2h-FPG、FPG均显著下降

次要终点：24周时2h-FPG相对基线的变化，与24周时FPG相对基线的变化

■ 2h-FPG 显著降低 (mmol/L)

■ FPG 显著降低 (mmol/L)

研究方案与终点：24周Doraglutin+Ting ID联合治疗组与二甲双胍联合治疗组比较  
 ■ Doraglutin+Ting ID联合治疗组 (n=100) ■ 二甲双胍联合治疗组 (n=100)

研究方案与终点：24周Doraglutin+Ting ID联合治疗组与二甲双胍联合治疗组比较  
 ■ Doraglutin+Ting ID联合治疗组 (n=100) ■ 二甲双胍联合治疗组 (n=100)

研究方案与终点：24周Doraglutin+Ting ID联合治疗组与二甲双胍联合治疗组比较  
 ■ Doraglutin+Ting ID联合治疗组 (n=100) ■ 二甲双胍联合治疗组 (n=100)

### DAWN研究(联合二甲双胍)24周疗效终点：显著改善β细胞功能和胰岛分泌功能

疗效终点：β细胞功能：胰岛素敏感性和胰岛素分泌功能的变化

■ 1-HOMA2-β 24周显著改善 (FAS)

■ 2-HOMA2-IR 24周显著改善 (FAS)

研究方案与终点：24周Doraglutin+Ting ID联合治疗组与二甲双胍联合治疗组比较  
 ■ Doraglutin+Ting ID联合治疗组 (n=100) ■ 二甲双胍联合治疗组 (n=100)

### DAWN研究(联合二甲双胍)——24周疗效与安全性小结

疗效显著：

- HbA1c治疗组较对照组下降0.8% (1.62% vs 0.36%，p<0.0001)
- HbA1c达标率44.4%，显著高于对照组19.7% (p<0.0001)
- 2h-FPG/Doraglutin 组(5.45mmol/L)比对照组(5.97mmol/L)显著降低(2.48mmol/L) (1.69%)(-2.96，-1.99, p<0.0001)
- FPG/Doraglutin 组(5.37mmol/L)比对照组(5.86mmol/L)显著降低(0.38mmol/L) (0.67，-0.09, p<0.0001)
- 显著改善β细胞功能和胰岛分泌功能

耐受性和安全性良好：

- 24周治疗期间，具有临床意义的低血糖(血糖<3.0mmol/L)发生率=1%
- 没有导致药物相关的严重不良反应发生，没有严重低血糖事件发生

### 肾功能损伤患者中的PK研究：用于T2DM合并肾损伤的患者无显著差异

背景：每日口服，规格5000 mg QD，用于治疗长期血糖控制不佳 (HbA1c > 9%) (N=100) 且未接受透析的患者 (eGFR < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)，年龄 (18-75岁)，肾功能 (eGFR < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)

与肾功能正常患者相比，HbA1c达标率及口服给药后达到的血糖水平中，没有显著差异。AUC和C<sub>max</sub>中，没有显著差异。研究结果证明对于肾功能不全的患者，口服给药方案与肾功能正常患者无显著差异。Doraglutin在肾功能不全患者中的药代动力学特征与肾功能正常患者相似。

PK参数 (单位)	GLIC	2h-FPG
C <sub>max</sub> (ng/mL)	0.81 (p=0.54, 1.01)	
AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	1.11 (p=0.55, 1.20)	
AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)	1.10 (p=0.54, 1.20)	

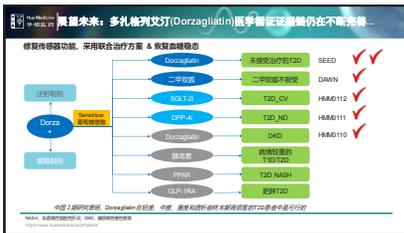
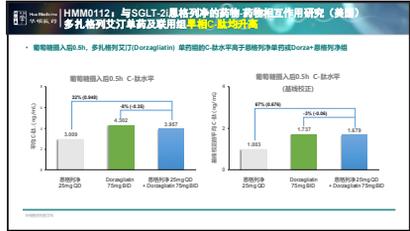
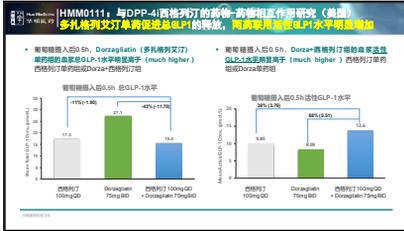
### 多肽类似物(Doraglutin)与直接列汀、单糖列汀的联合研究：联合用药降低血糖，降低药物不良反应

研究方案与终点：24周Doraglutin+Ting ID联合治疗组与二甲双胍联合治疗组比较  
 ■ Doraglutin+Ting ID联合治疗组 (n=100) ■ 二甲双胍联合治疗组 (n=100)

联合用药不增加副作用的代偿剂量：联合用药不增加副作用的代偿剂量

联合用药不增加副作用的代偿剂量：联合用药不增加副作用的代偿剂量

联合用药不增加副作用的代偿剂量：联合用药不增加副作用的代偿剂量



### 总结

中国复生前的葡萄糖稳态药物(DKA) **多孔糖列艾汀(dorzagliatin)**, **血糖管理**的突破机制是葡萄糖稳态剂, 基于葡萄糖激酶(Glucokinase, GK) 作为葡萄糖稳态剂, 在血糖稳态调节中发挥核心作用的全局领先科学概念而开发。

在研GK**多孔糖列艾汀** **葡萄糖稳态剂** 共有:

- 修复T2DM患者受损的GK稳态功能, 改善胰岛素早期分泌, 具有修复血糖稳态的潜力。
- 非-III类研究证实其低血糖、疗效明显且持久。
- 显著持续改善胰岛功能和胰岛素抵抗。
- 安全性好, 几乎无低血糖。
- 用于T2DM合并肾脏损害患者无需调整剂量。
- 联合用药具有有良好的应用前景。



### 声明

- 本幻灯片仅以学术交流为目的。
- 多孔糖列艾汀(dorzagliatin) (HMS5552) 系在研药物, 尚未获批上市, 相关疗效和安全性有待进一步验证。

专业为先  
彰显卓越