

版权声明

本网受著作权人委托，在此严正声明：披露演讲内容目的在于传递交流学术思想，并不代表本网赞同其观点和对其真实性负责。未经本网授权，禁止任何媒体、网站或个人在未经本网书面授权的情况下违法转载、摘编、翻录或其它形式使用本网公开披露的演讲内容。违反上述声明者，本网将追究其相关法律责任。刊播后如有作品内容、版权和其它问题请联系010-68479567。

儿童1型糖尿病胰岛素强化治疗与长期获益

—DCCT/EDIC研究30年启示

罗飞宏

复旦大学附属儿科医院内分泌遗传代谢科

luo_fh@163.com



儿童1型糖尿病胰岛素强化治疗与长期获益

—DCCT/EDIC研究30年启示

- DCCT/EDIC研究30年的临床证据及启示

- 儿童1型糖尿病胰岛素强化治疗方案的选择
- 强化治疗方案中胰岛素的选择与优化

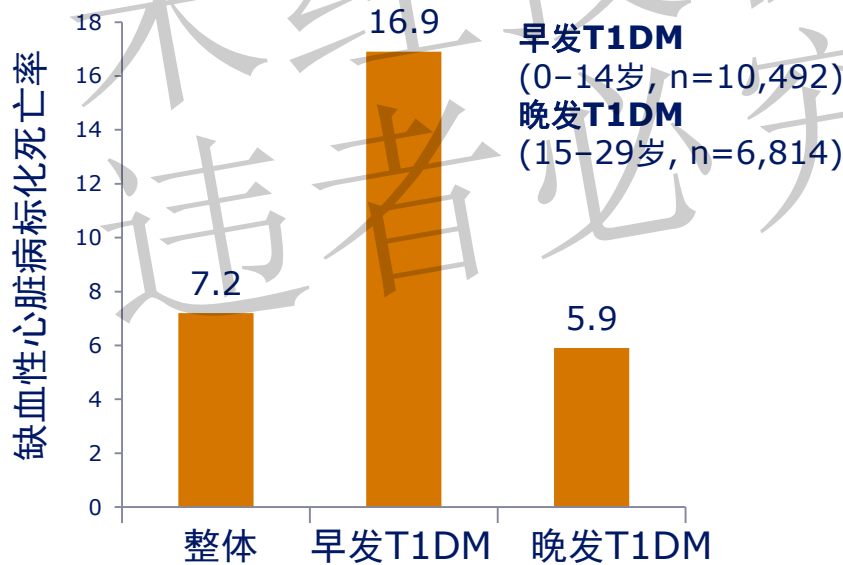
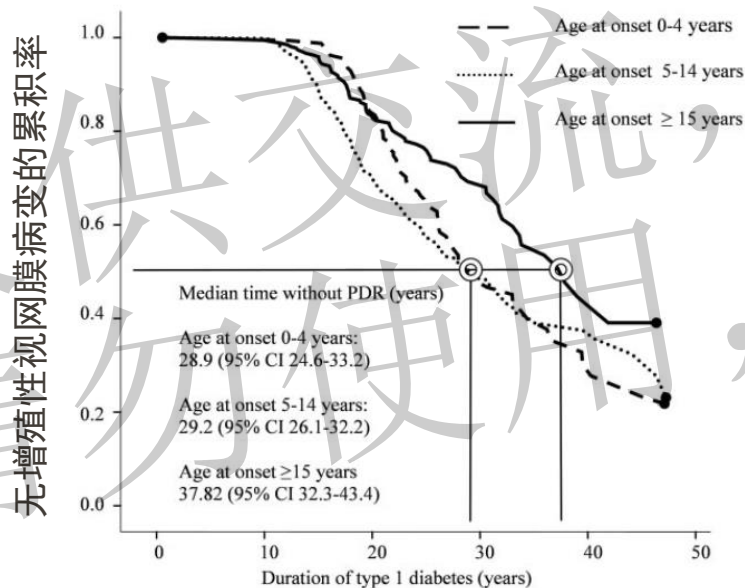
T1DM多于儿童期起病，并伴随终生

- T1DM多于**儿童或青少年时期**起病，在儿童及青少年糖尿病患者中，T1DM所占比例约为**80-90%**
- 目前而言，T1DM仍然是终生性疾病，T1DM的治疗与临床管理将**伴随患者一生各个阶段**：

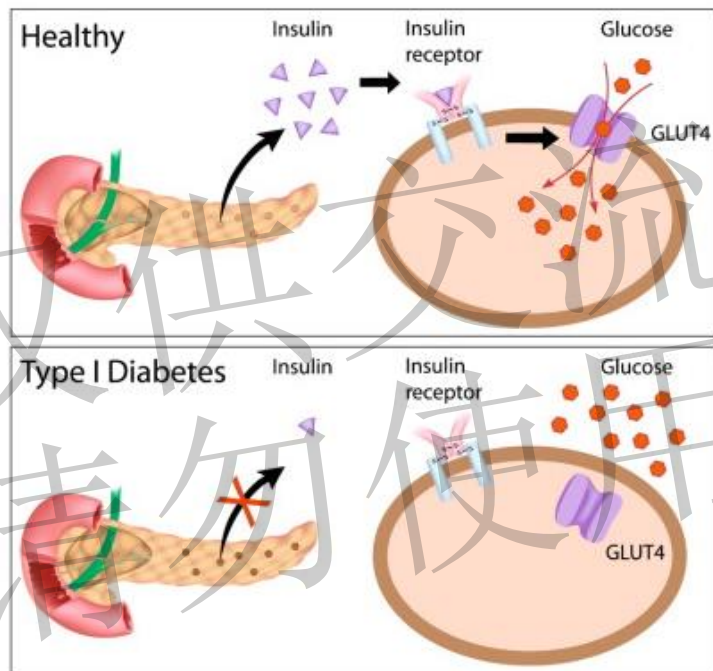


T1DM儿童期起病导致并发症早发，死亡风险增加

- T1DM长期血糖控制不佳导致慢性并发症发生发展¹，带来额外的死亡风险²
- T1DM起病年龄越早，发生慢性并发症的时间越早³，发生死亡的风险越高⁴



T1DM病理生理特点决定患者起病即开始胰岛素替代治疗，并维持终生



CDS
中华医学会糖尿病学分会

《中国1型糖尿病诊治指南》

- 由于胰岛素分泌绝对不足，**T1DM患者需终生胰岛素替代治疗**以维持生命

“T1DM患者该如何选择胰岛素治疗方案以阻止或延缓并发症发生发展？” —DCCT/EDIC研究得以开展



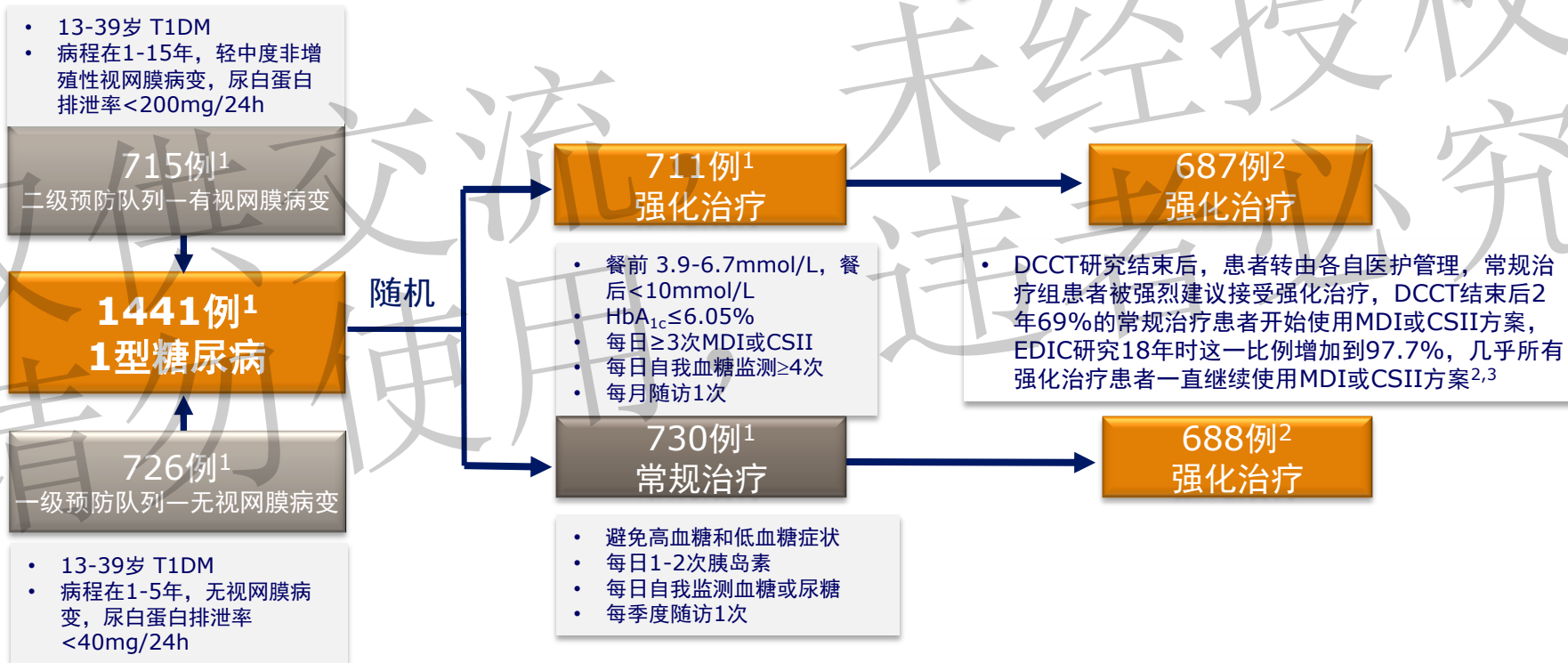
The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) was designed to test the glucose hypothesis and determine whether the complications of type 1 diabetes (T1DM) could be prevented or delayed. The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) observational follow-up determined the durability of the DCCT effects on the more-advanced stages of diabetes complications including cardiovascular disease (CVD).

DCCT研究最初目的：明确相较于常规治疗，强化治疗是否能阻止或延缓早期背景性视网膜病变的发生（一级预防），是否能阻止早期视网膜病变进展为晚期视网膜病变（二级预防）

DCCT/EDIC研究设计

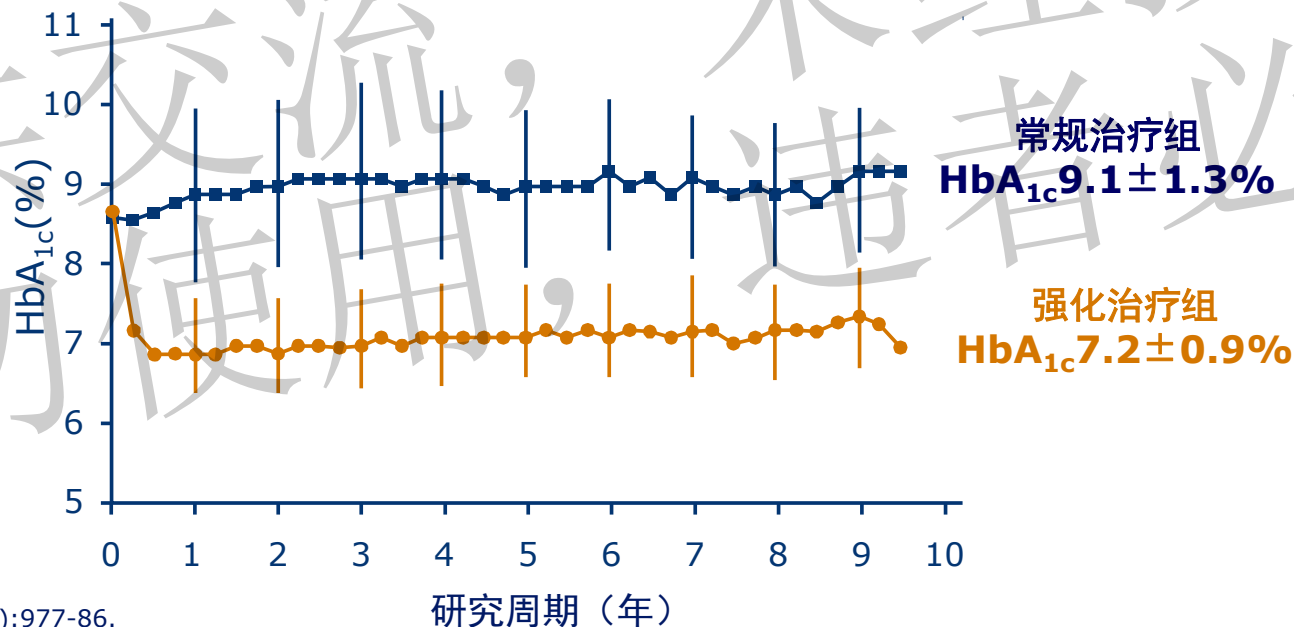
DCCT研究（1983年-1993年）

EDIC研究（1994年-至今）

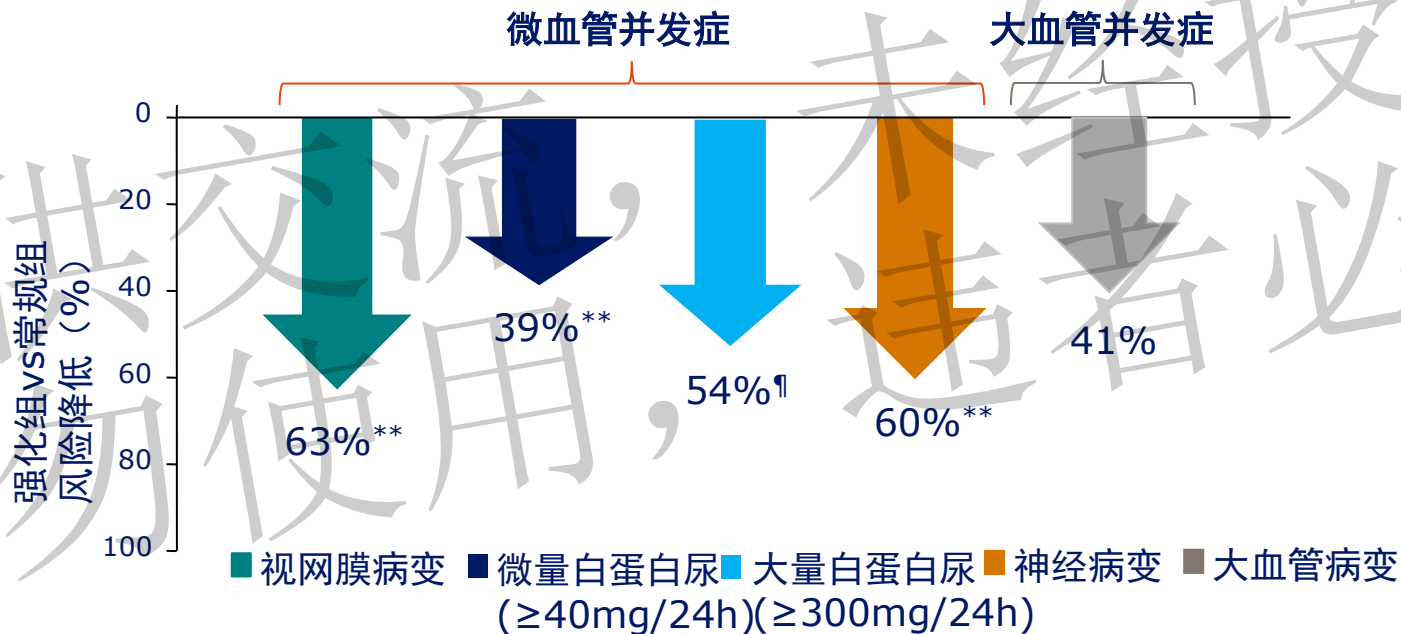


DCCT研究：强化治疗较常规治疗，显著降低HbA_{1c}水平

- 强化治疗组与常规治疗组基线时的HbA_{1c}均为 $9.1 \pm 1.6\%$
- 研究平均随访6.5年（3-9年），强化治疗组患者未全部达到HbA_{1c} $\leq 6.05\%$ 的控制目标，但44%的患者在随访过程中HbA_{1c}曾至少一次达到过该水平

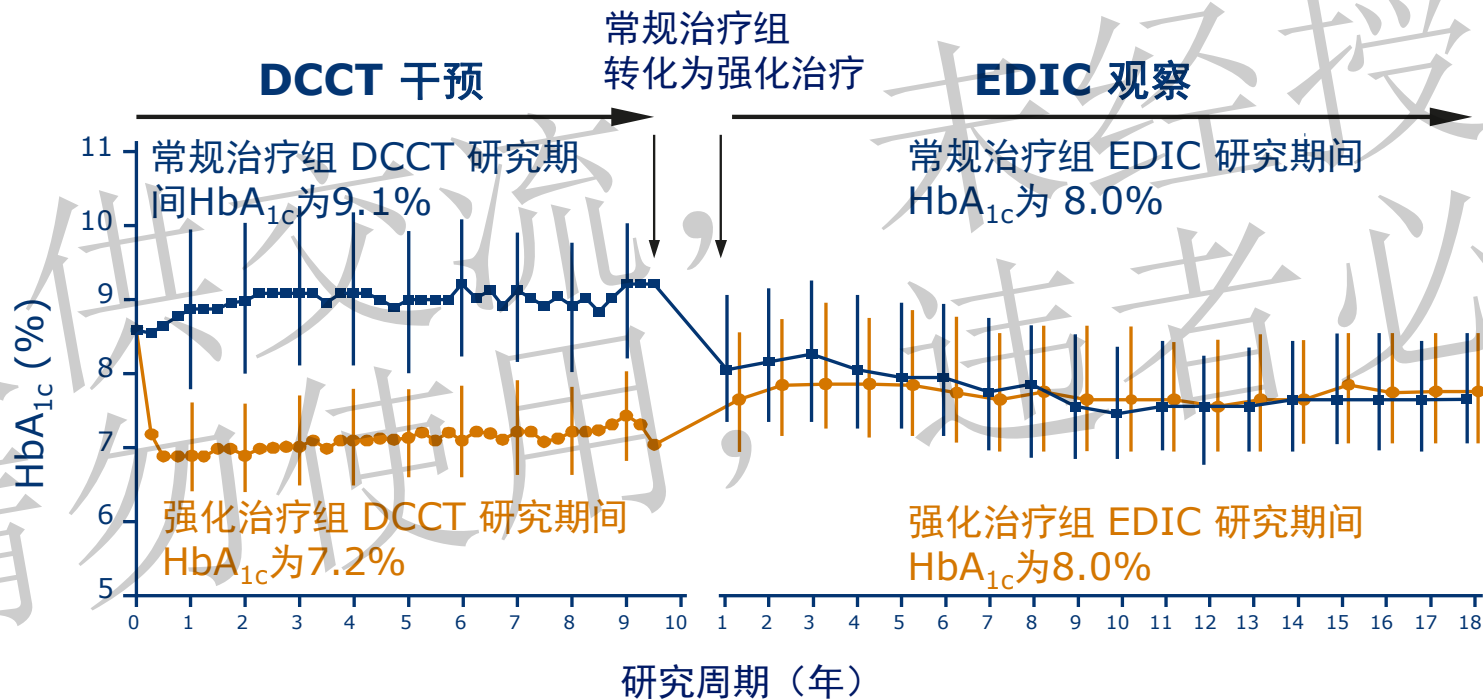


DCCT研究：强化治疗较常规治疗，显著降低微血管并发症的发生风险

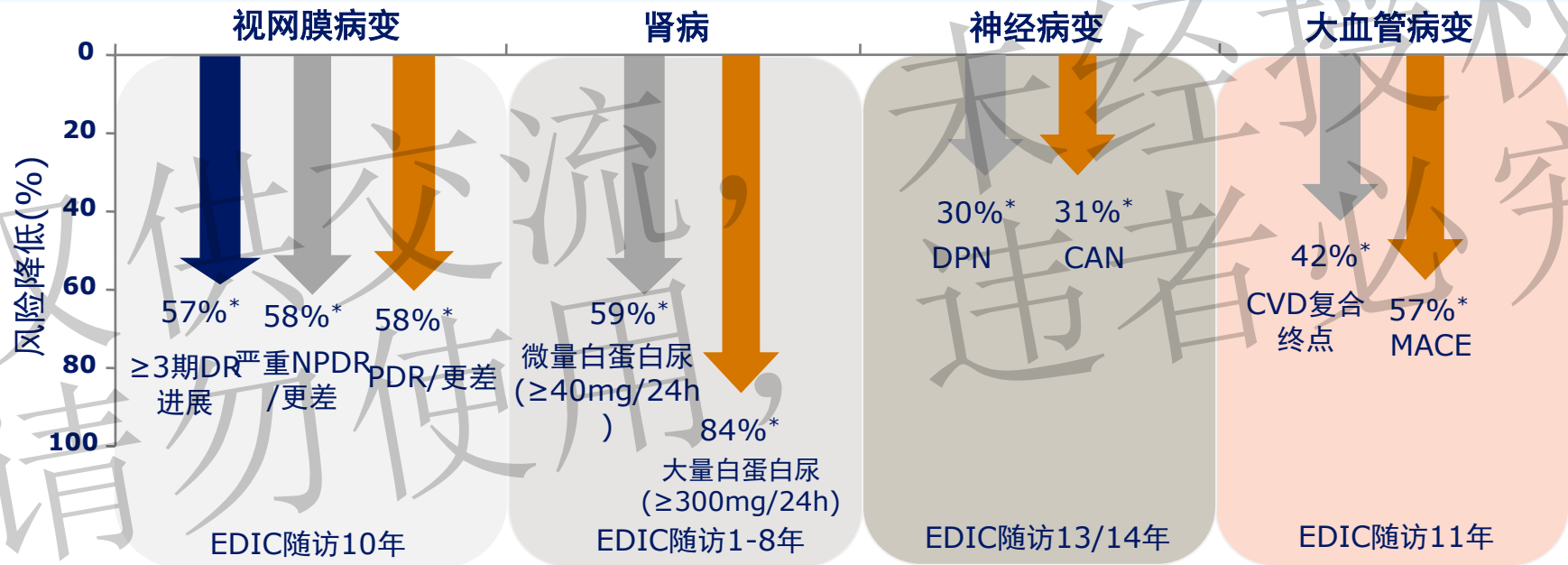


** $P \leq 0.002$; ¶ $P < 0.04$

EDIC研究：两组患者均进行强化治疗，HbA_{1c}水平没有明显差异



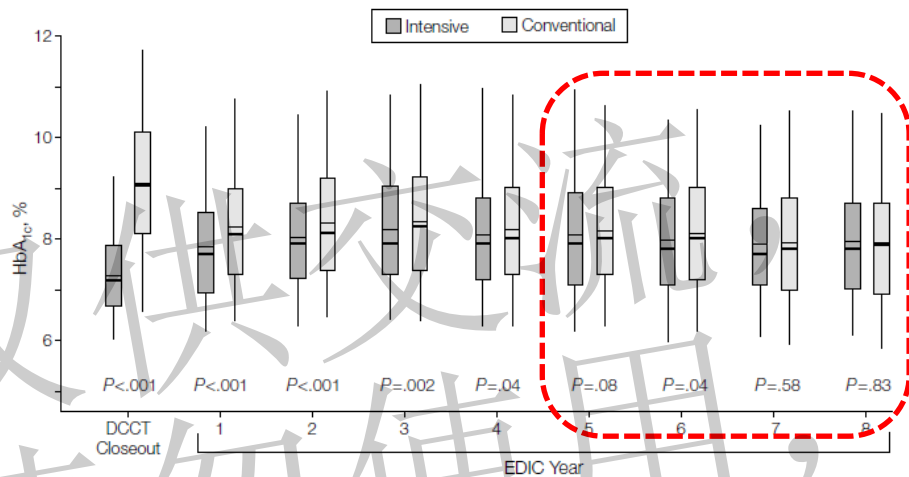
EDIC研究：早期强化治疗较常规治疗，显著降低微血管及大血管并发症的发生风险



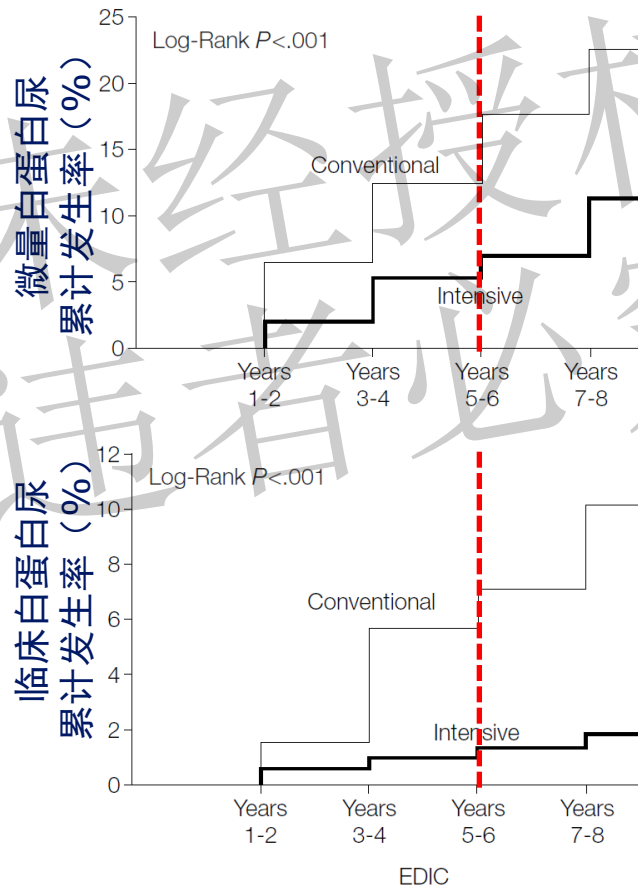
注：DR：糖尿病视网膜病变，NPDR：非增殖性视网膜病变，PDR：增殖性视网膜病变，DPN：糖尿病周围神经病变，CAN：心血管自主神经病变，CVD：心血管事件，MACE：主要不良心血管事件，*具有统计学意义

Aiello LP; DCCT/EDIC Research Group. et al. Diabetes Care. 2014;37(1):17-23. de Boer IH; DCCT/EDIC Research Group. Diabetes Care. 2014;37(1):24-30. Martin CL, Albers JW, et al. Diabetes Care. 2014;37(1):31-8. Lachin JM, Orchard TJ, et al. Diabetes Care. 2014;37(1):39-43.

EDIC研究：8年随访，首次提出了高血糖“代谢记忆”效应的概念

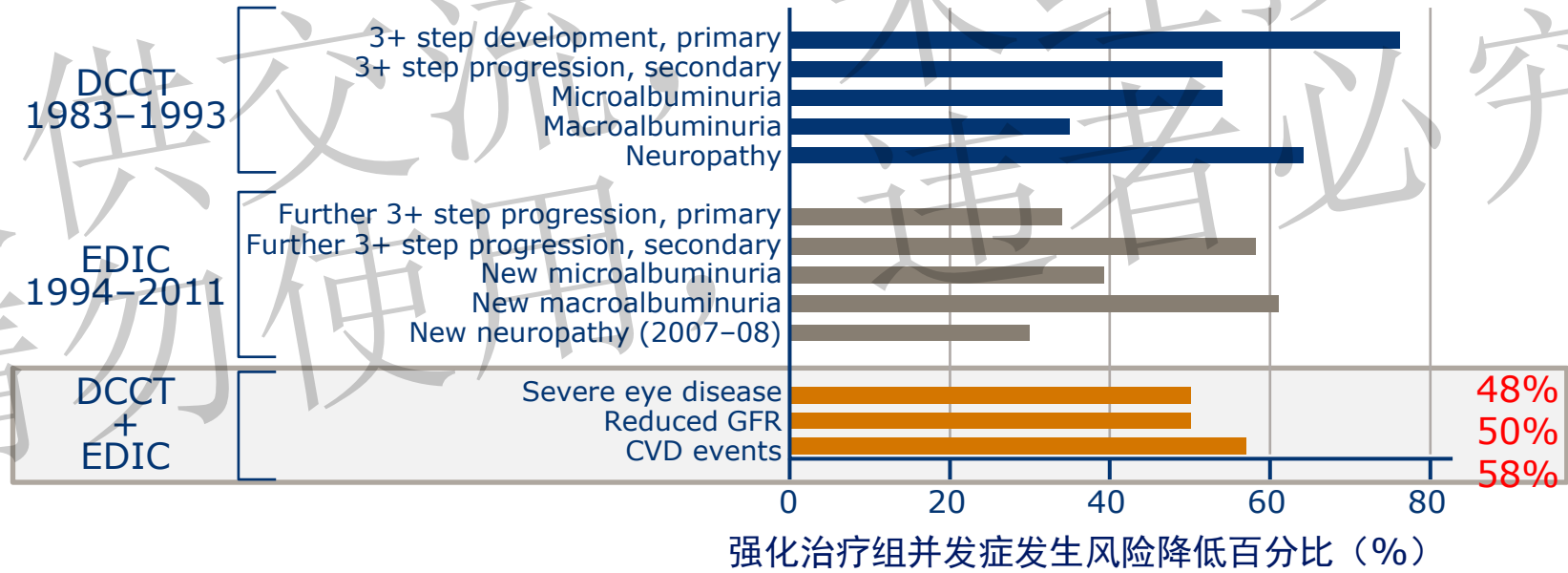


- 在EDIC随访的第5年，两组的HbA_{1c}水平已没有明显差异，但两组的并发症发生风险仍存在显著差异
- 结论：DCCT阶段的早期强化治疗，带来了不随EDIC阶段HbA_{1c}水平变化的**持久益处**



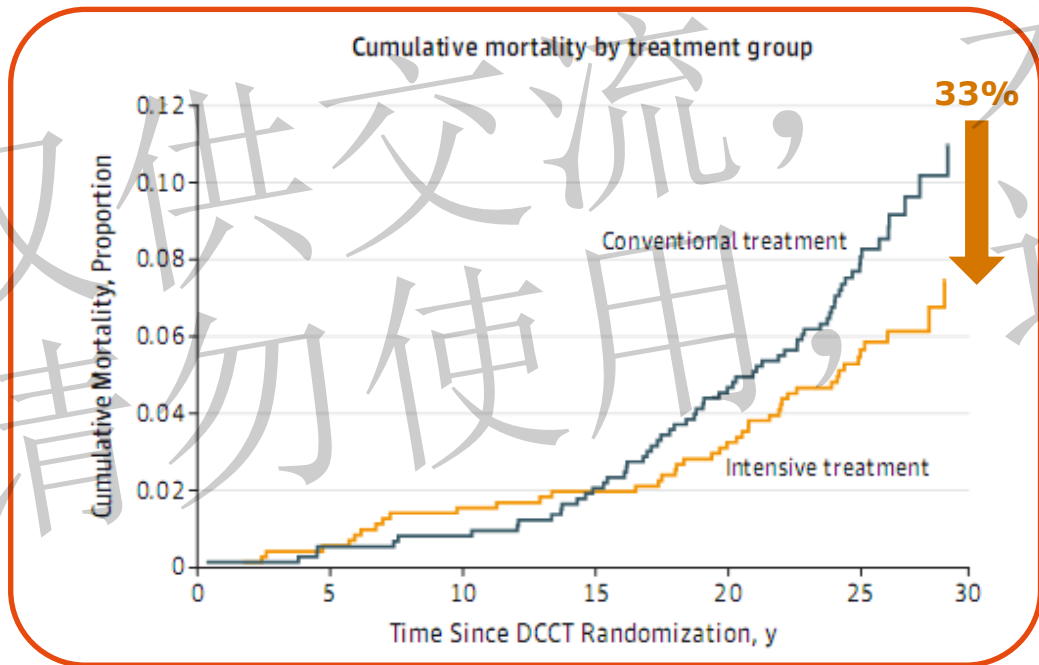
DCCT/EDIC研究30年：进一步肯定了高血糖“代谢记忆”效应

- DCCT/EDIC长达30年的随访中，与常规治疗相比早期强化治疗可带来长期的获益，血糖控制越早越好



DCCT/EDIC研究：早期强化治疗较常规治疗，显著降低全因死亡发生风险

- 长达27年的随访中，较常规治疗组，早期强化治疗组患者发生全因死亡的HR为0.67 (95%CI, 0.46-0.99, $P=0.045$)



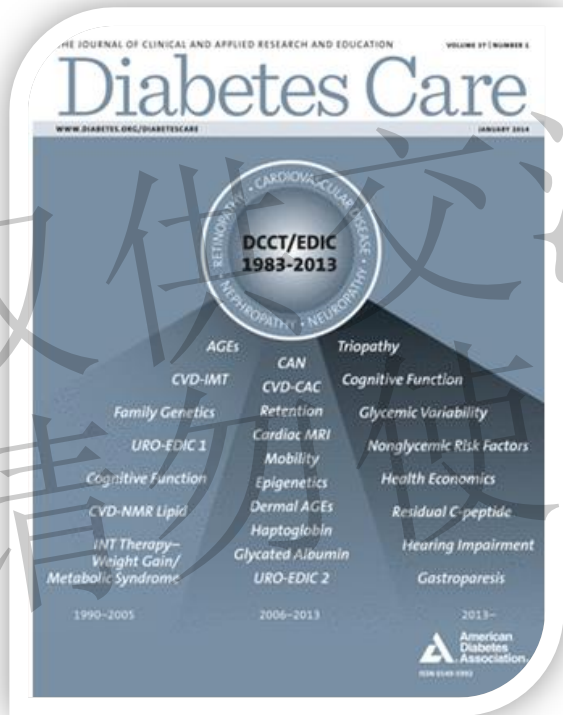
常见死因

- 心血管事件 (22.4%)
- 癌症 (19.6%)
- 糖尿病急性并发症 (17.8%)
- 意外事故或自杀 (16.8%)

增加死亡风险的相关因素

- 白蛋白尿
- 肾功能不全
- 发生昏迷和/或癫痫的低血糖
- HbA_{1c}水平升高

DCCT/EDIC研究30年得到明确结论：早期胰岛素强化治疗能显著改善T1DM患者的长期预后

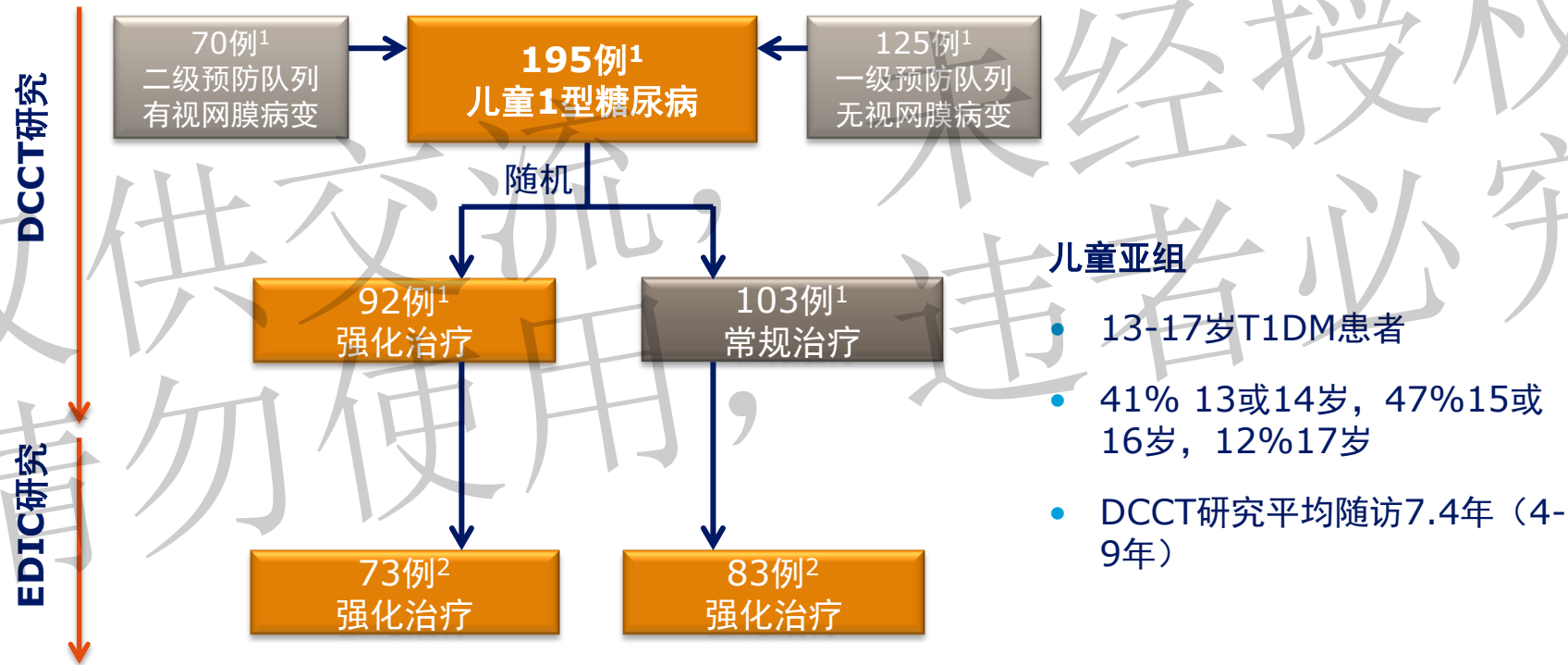


与常规治疗相比，**T1DM早期强化治疗**：

- 可显著降低**微血管及大血管并发症**风险
- 可显著降低全因**死亡**风险
- 存在“**代谢记忆**”效应
- 应**尽早开始**

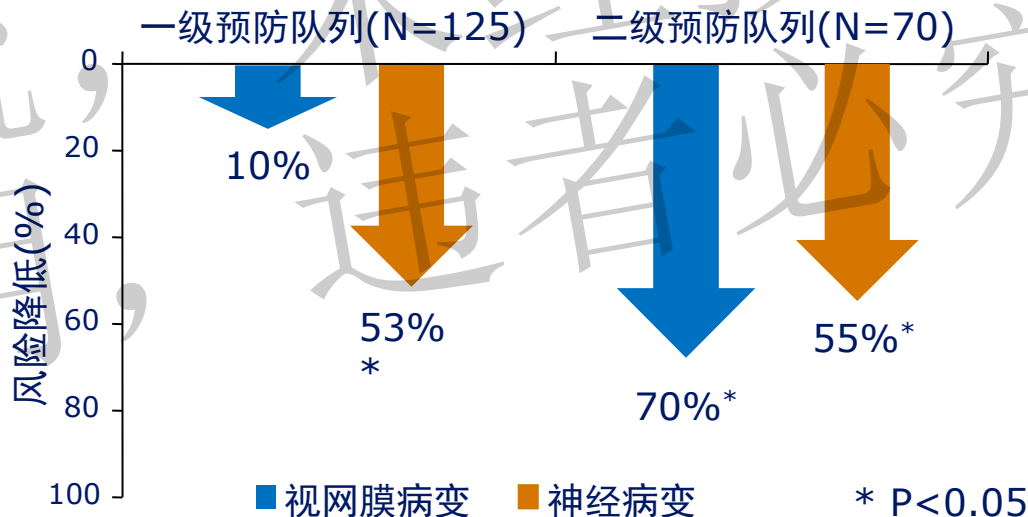
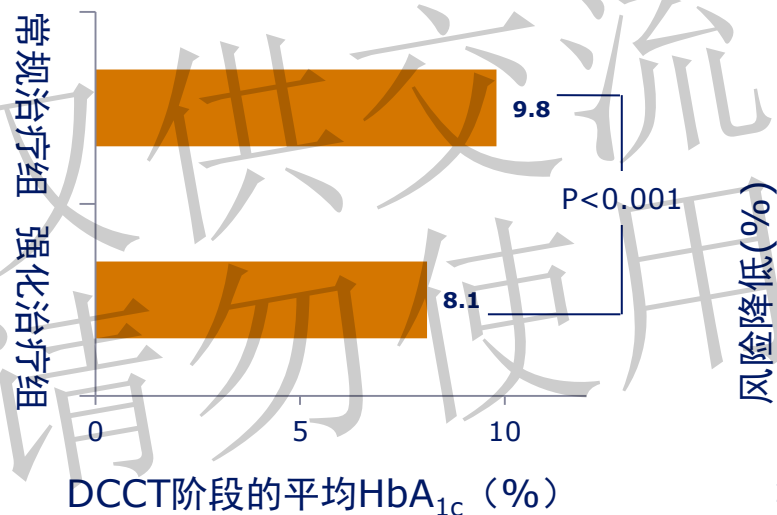
Zinman B, Genuth S, et al. Diabetes Care. 2014;37(1): 8. Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. Diabetes Care. 2014;37(1):9-16. Gubitosi-Klug RA; DCCT/EDIC Research Group. Diabetes Care. 2014;37(1):44-9. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, et al. JAMA. 2015;313(1):45-53.

DCCT/EDIC研究—儿童亚组



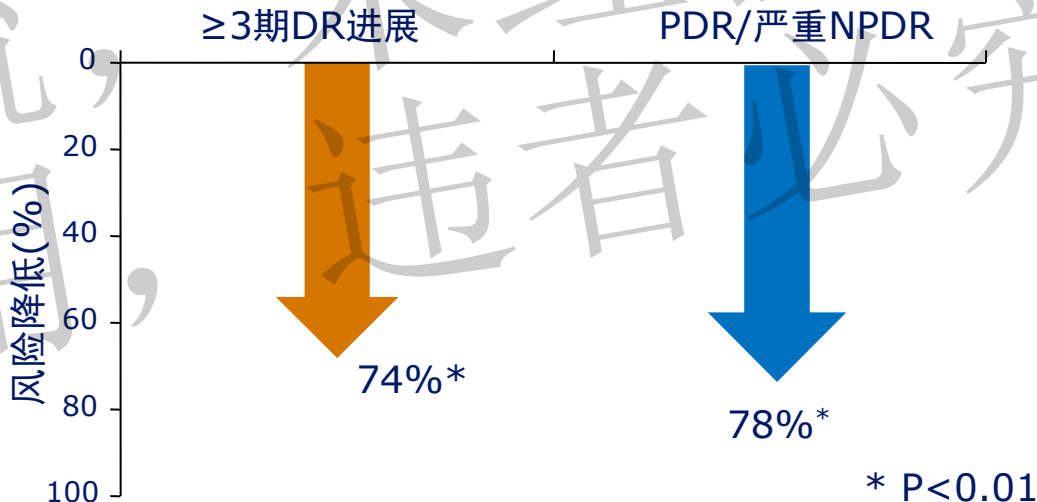
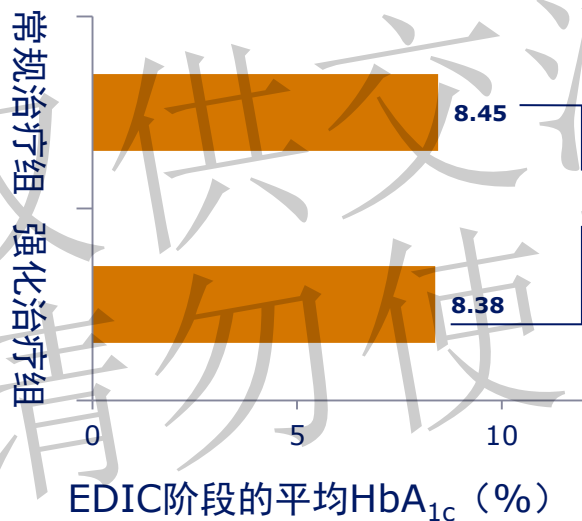
DCCT研究儿童亚组：强化治疗较常规治疗，显著降低微血管并发症的发生风险

- DCCT研究中，强化治疗较常规治疗显著降低儿童亚组患者HbA_{1c}水平，差异1.7%



EDIC研究儿童亚组：早期强化治疗较常规治疗，显著降低微血管并发症的发生风险

- EDIC研究中，早期强化治疗与常规治疗儿童亚组患者HbA_{1c}水平相似



注：DR：糖尿病视网膜病变，NPDR：非增殖性视网膜病变，PDR：增殖性视网膜病变

DCCT/EDIC研究对儿童T1DM的治疗具有里程碑式的意义

“ A Better Future for Children with Type 1 Diabetes:

Review of the Conclusions from the Diabetes Control and Complications Trial and the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study “



中华医学会儿科学分会

Chinese Pediatric Society, Chinese Medical Association

“

The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): Results, Implications and Translation into Practice for Children

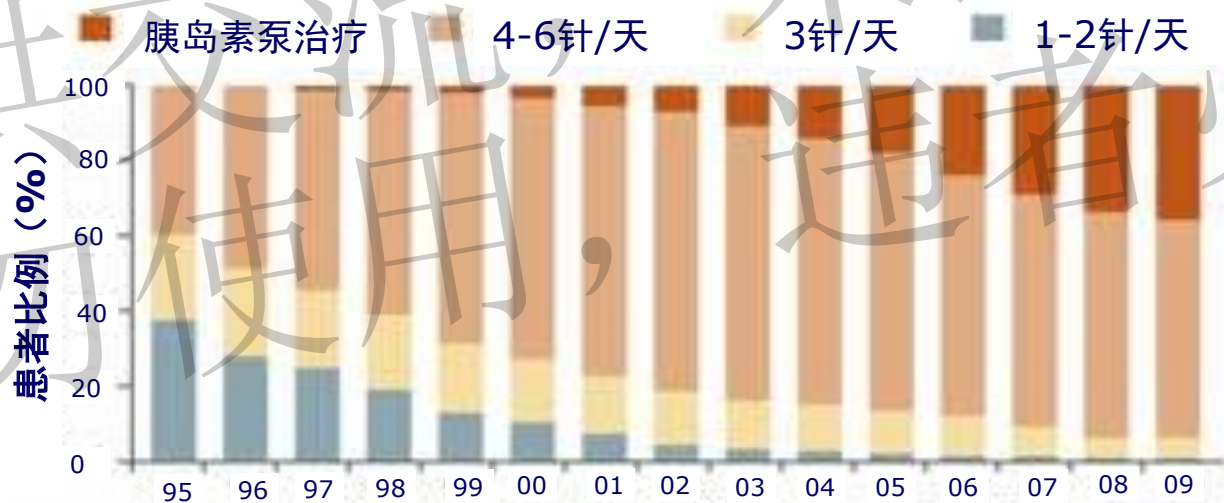
We anticipate that intensive care and intensive insulin therapy will promote long-lasting health in patients with type 1 diabetes. “

儿童及青少年糖尿病的胰岛素治疗指南(2010年版)

DCCT及其后续的糖尿病干预和并发症流行病学研究证实：长期的血糖控制，通过强化胰岛素治疗及体重控制和教育等方式，可以减少或延缓T1DM患者并发症的发生，这一结论在儿童中也适用

DCCT研究后强化治疗方案成为儿童T1DM治疗“金标准”

- DCCT研究前大多数儿童糖尿病患者接受一天两次的胰岛素治疗，DCCT研究后每日多次注射成为儿童糖尿病最主要的治疗方案^{1,2}
- 临床上，儿童T1DM患者使用胰岛素强化治疗方案的比例逐年升高³



小结

- DCCT/EDIC研究30年证据表明：早期强化胰岛素治疗可以显著降低T1DM患者微血管、大血管并发症、甚至死亡的发生风险，存在“代谢记忆”效应，应尽早开始，且该结论在儿童患者中同样适用
- 正是基于DCCT/EDIC研究的一系列证据，胰岛素强化治疗方案已成为儿童T1DM治疗的“金标准”

儿童1型糖尿病胰岛素强化治疗与长期获益

—DCCT/EDIC研究30年启示

DCCT/EDIC研究30年的临床证据及启示

- 儿童1型糖尿病胰岛素强化治疗方案的选择
- 强化治疗方案中胰岛素的选择与优化

儿童T1DM患者胰岛素强化治疗血糖控制目标

- 2014年ADA首次发布一份专门针对1型糖尿病的立场声明
——**1型糖尿病终生管理：ADA立场声明**



既往HbA _{1c} 控制目标		2014立场声明HbA _{1c} 控制目标	
0~6岁	<8.5%	<18岁	<7.5%
6~12岁	<8.0%		
13-19岁	<7.5%		

- 2015年ADA糖尿病医学诊疗标准
——**儿童与青少年1型糖尿病**

餐前血糖	睡前/夜间血糖	HbA _{1c} 控制目标
90-130mg/dL (5.0-7.2mmol/L)	90-150mg/dL (5.0-8.3mmol/L)	<7.5%

儿童T1DM患者胰岛素强化治疗的最终目标：良好控制血糖，同时避免低血糖，保证正常生长发育



2014 ISPAD临床实践指南共识：儿童及青少年糖尿病

- 儿童糖尿病的管理需要实现多重目标：正常生长发育，实现良好血糖控制减少急慢性并发症，生活质量保证，长期规律的随访等

2014 ADA立场声明：1型糖尿病终生管理

- 18岁以下T1DM患者HbA_{1c}控制目标为<7.5%，达标同时需兼顾生活质量和避免低血糖
- 所有儿童均须在成人帮助下进行血糖管理，须按年龄阶段制定个体化方案，须关注儿童生理、心理、情感等方面的发育需求

如何选择强化方案，以实现儿童T1DM患者胰岛素强化治疗的最终目标？

- 如何实现良好血糖控制？
- 如何尽量避免低血糖发生？



国内外指南推荐使用**基础-餐时或胰岛素泵**方案，对儿童**T1DM**患者进行胰岛素强化治疗

中国**1**型糖尿病诊治指南推荐：

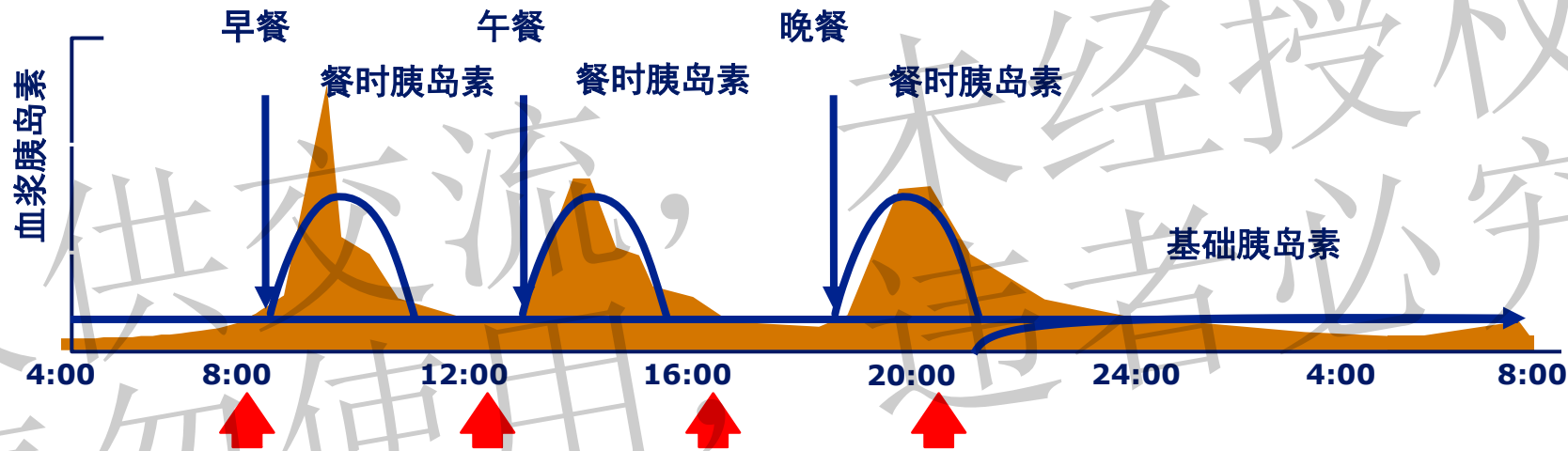
所有T1DM患者尽早采用包括**基础-餐时胰岛素**治疗或**持续皮下胰岛素输注**的强化治疗方案



ISPAD儿童及青少年临床实践指南推荐：

所有年龄段儿童都应尽量**模拟生理性胰岛素**替代治疗，以实现良好血糖控制，**优先选择胰岛素强化治疗方案**

基础—餐时胰岛素方案：更平稳的控制血糖，减少血糖波动

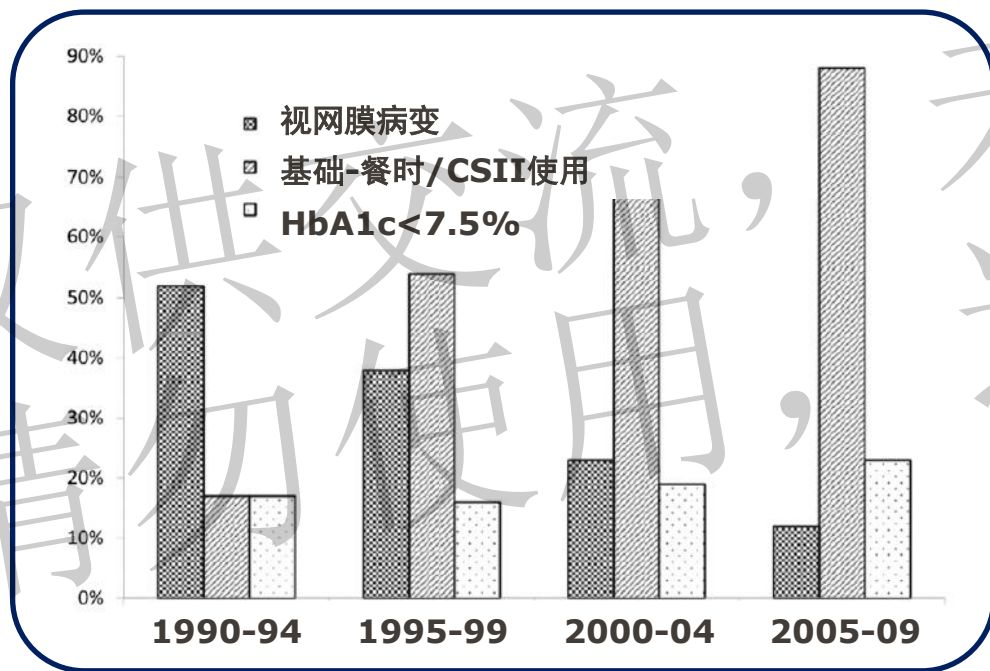


- 基础—餐时胰岛素治疗：剂量调整更为灵活，能够根据每一餐的进食量分别调整每一餐的胰岛素剂量，可以更为精细、灵活、安全的达到目标

胰岛素泵方案：更利于血糖控制，提高患者生活质量



青少年T1DM患者使用基础-餐时或胰岛素泵方案，微血管并发症发生率显著下降



分析1990-2009年期间1,604例青少年T1DM患者：

- 基础-餐时和CSII方案的使用比例从17%增至88%
- 视网膜病变的发生率从53%降至12% ($p < 0.001$)
- 微量蛋白尿的发生率从8%降至3% ($p = 0.006$)

小结

- 为实现儿童T1DM患者治疗的最终目标：良好控制血糖，同时避免低血糖，保证正常生长发育，国内外指南均推荐使用基础-餐时或胰岛素泵方案对儿童T1DM患者进行胰岛素强化治疗
- 基础-餐时或胰岛素泵方案能更平稳的控制血糖，减少血糖波动，提高患者生活质量

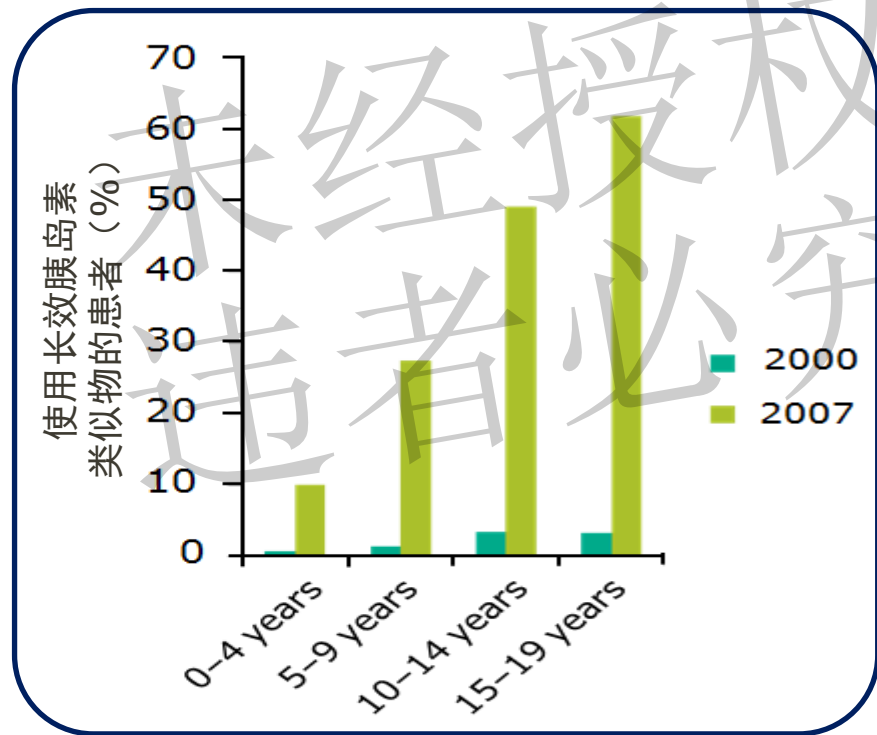
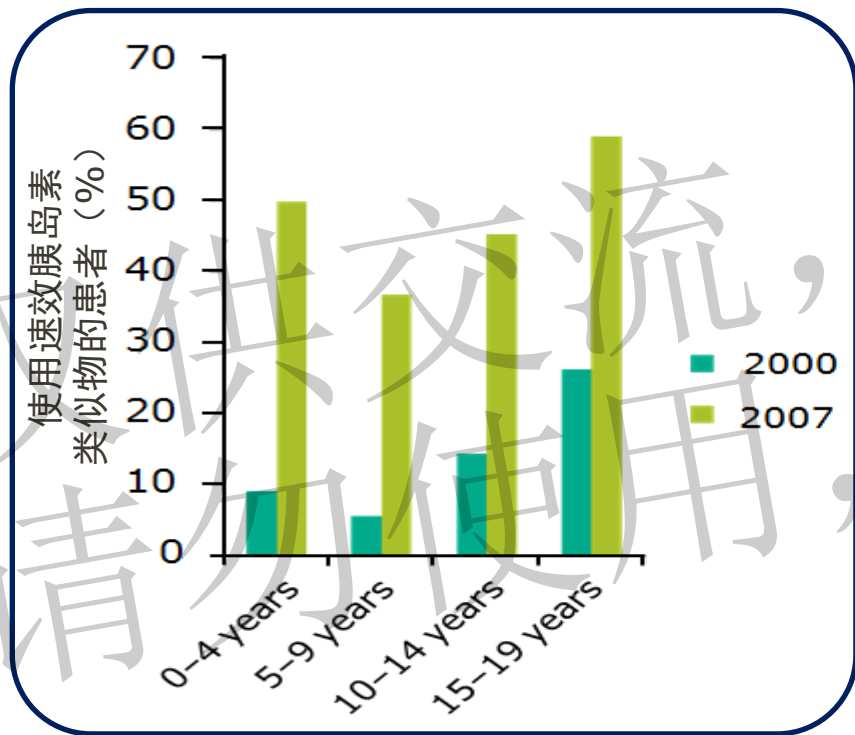
儿童1型糖尿病胰岛素强化治疗与长期获益

—DCCT/EDIC研究30年启示

DCCT/EDIC研究30年的临床证据及启示

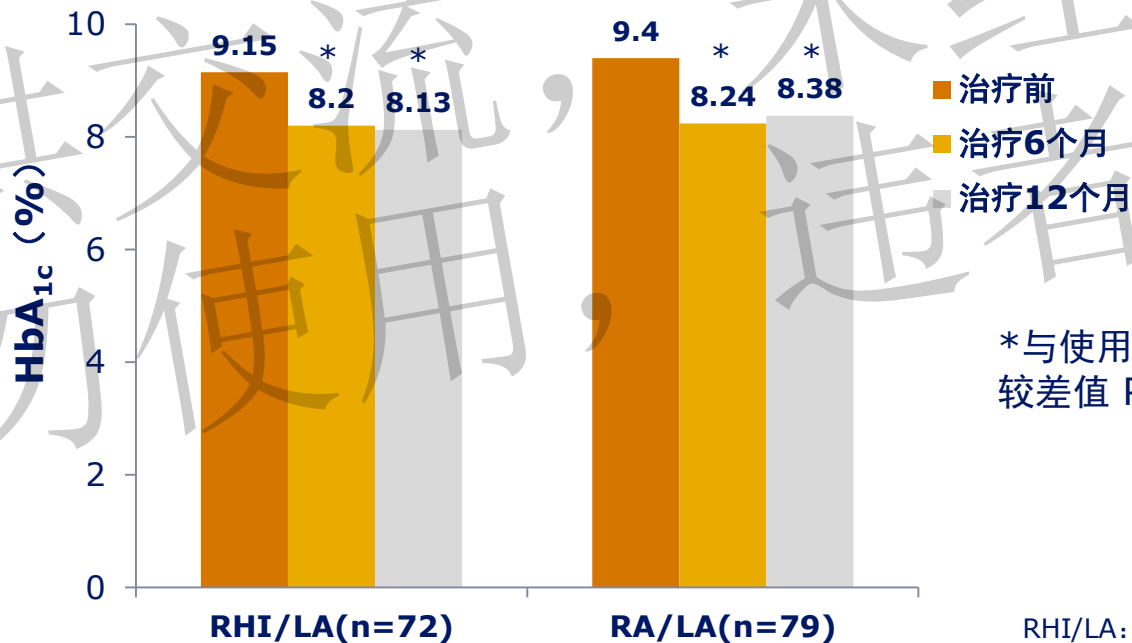
- 儿童1型糖尿病胰岛素强化治疗方案的选择
- 强化治疗方案中胰岛素的选择与优化

儿童T1DM患者选择胰岛素类似物的比例显著增加



儿童T1DM患者使用胰岛素类似物治疗，HbA_{1c}水平更低

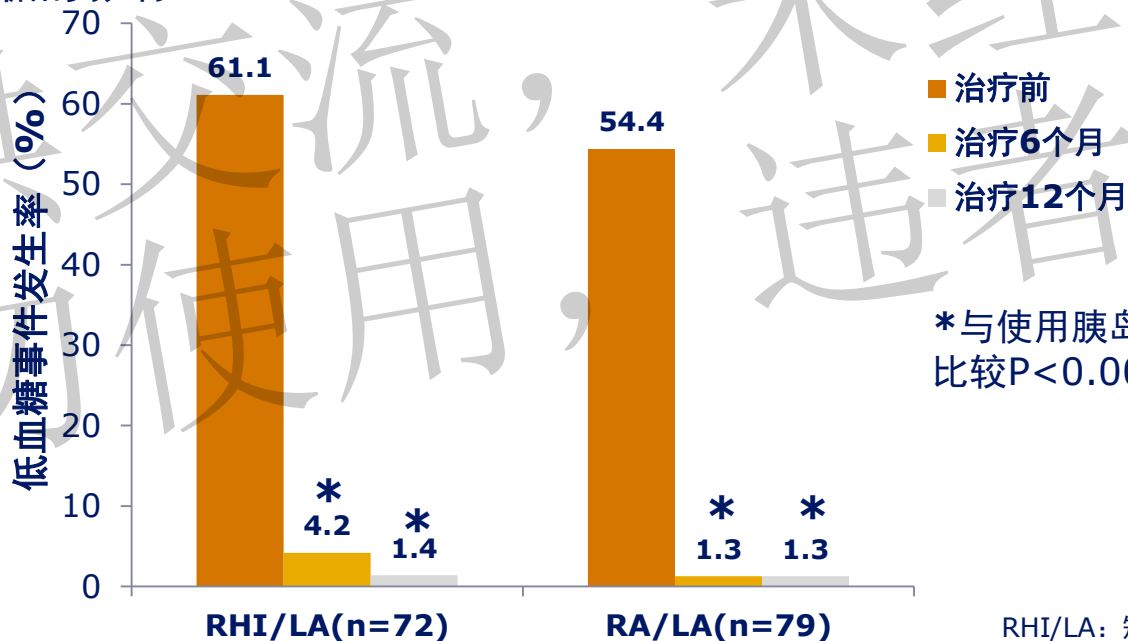
- 一项观察性研究，评价在151例已使用人胰岛素治疗至少12个月的T1DM儿童、青少年中，换用胰岛素类似物治疗（换用RHI/LA或RA/LA）6个月及12个月，对血糖控制及低血糖的影响



*与使用胰岛素类似物治疗前比较差值 P<0.001

儿童T1DM患者使用胰岛素类似物治疗，低血糖发生率更低

- 一项观察性研究，评价在151例已使用人胰岛素治疗至少12个月的T1DM儿童、青少年中，换用胰岛素类似物治疗（换用RHI/LA或RA/LA）6个月及12个月，对血糖控制及低血糖的影响



*与使用胰岛素类似物治疗前比较P<0.0001

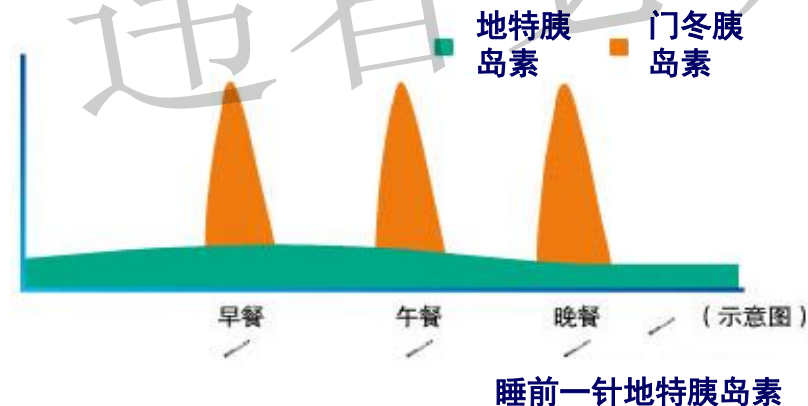
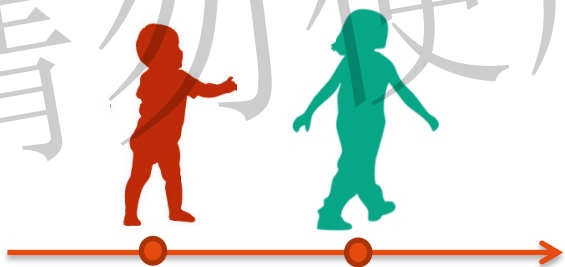
RHI/LA: 短效人胰岛素联合长效胰岛素类似物
RA/LA: 速效胰岛素类似物联合长效胰岛素类似物

门冬胰岛素与地特胰岛素在儿童中应用的安全性及有效性得到认证



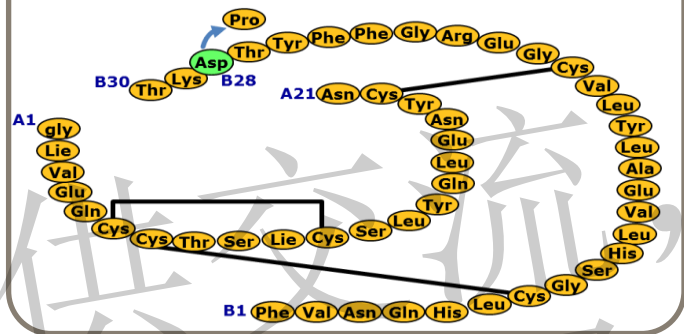
门冬胰岛素：2岁以上儿童和青少年患者

地特胰岛素：6岁及以上儿童和青少年患者

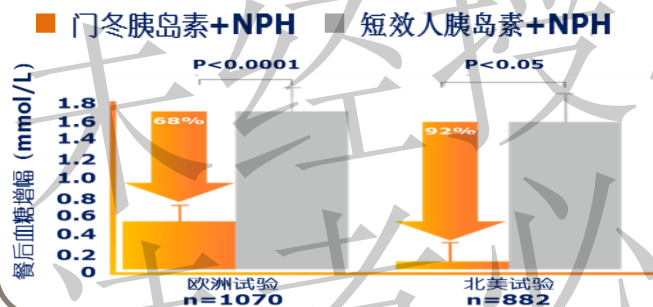


门冬胰岛素—更好的模拟餐时胰岛素分泌

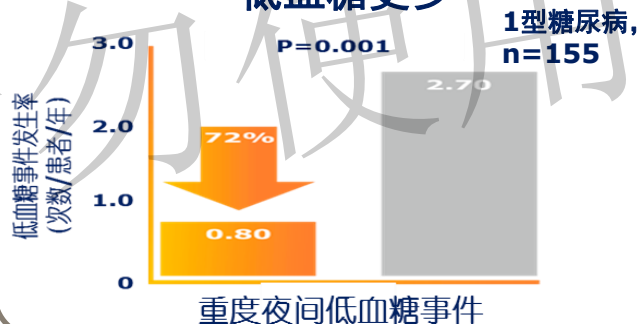
分子结构



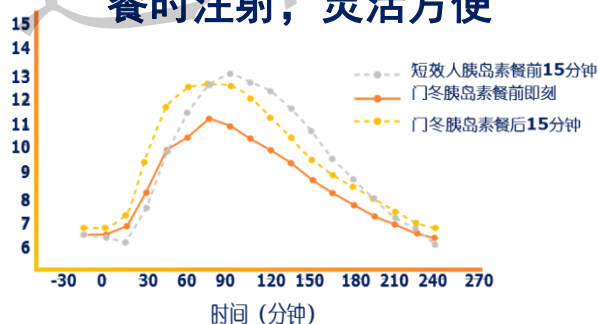
更好改善餐后血糖



低血糖更少



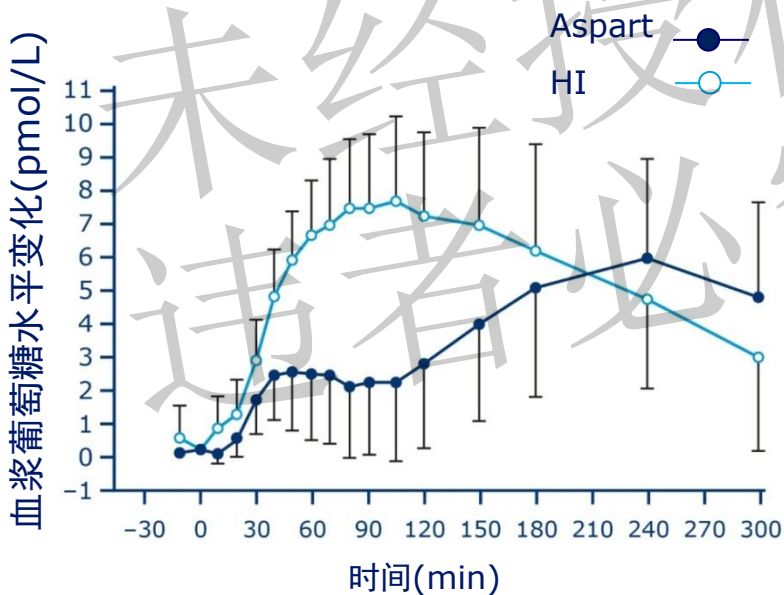
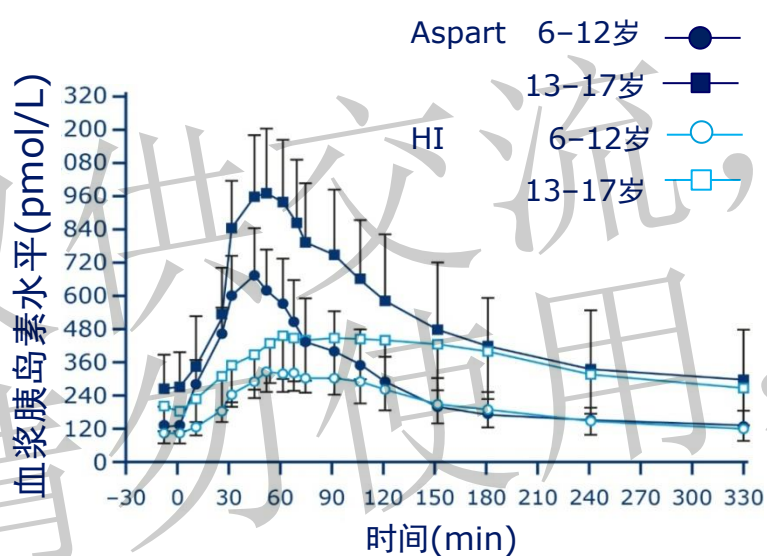
餐时注射，灵活方便



Home PD, et al. Diabetes Med 2000;17:762-770. Raskin P, et al. Diabetes Care 2000;23:583-588.

Heller S et al. Diabetic Med. 2004; 21(7): 769-775 Brunner GA. Diabet Med. 2000;17(5):371-375

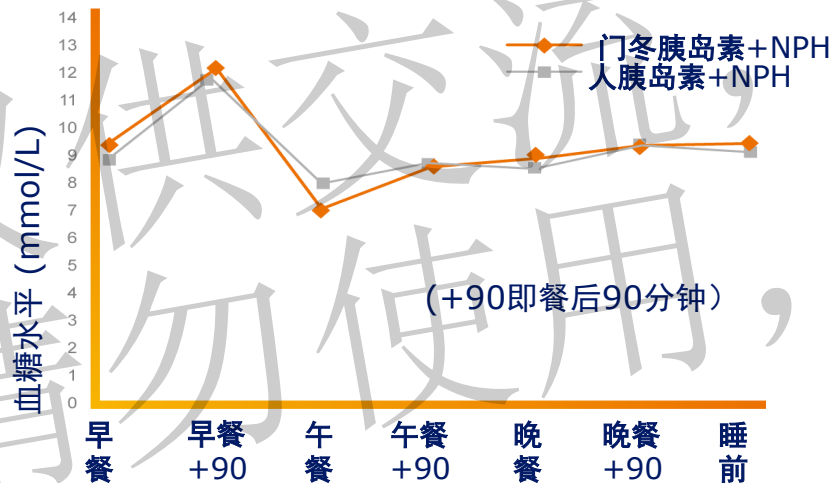
门冬胰岛素在儿童T1DM患者中应用，较人胰岛素能更好的模拟餐时胰岛素分泌，降低餐后血糖



- 一项随机、双盲、两阶段、交叉设计研究，比较门冬胰岛素与可溶性人胰岛素在6-12岁儿童 (n=9) 和13-17岁青少年 (n=9) T1DM患者中的药代动力学

门冬胰岛素在儿童T1DM患者中应用，可餐时、餐后注射更灵活

2-6岁T1DM患儿餐后注射门冬胰岛素与餐前注射人胰岛素血糖谱相似



一项入选26例T1DM患者的随机、对照、两阶段、交叉设计研究

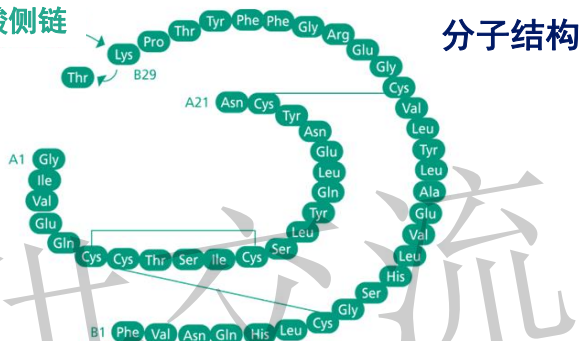
6-17岁T1DM患者餐前、餐后注射门冬胰岛素均有良好的血糖谱



一项入选76例T1DM青少年患者的多中心、随机、开放、两阶段、交叉设计的研究

地特胰岛素—更好的模拟基础胰岛素分泌

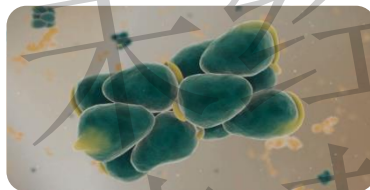
14碳脂肪酸侧链



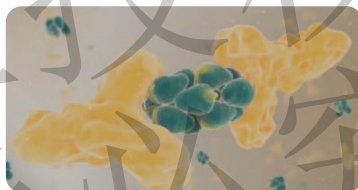
分子结构

独特的作用延长机制

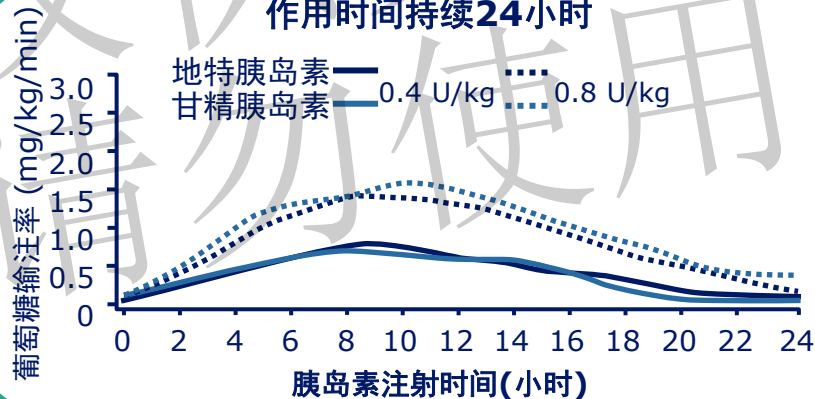
(I)皮下形成双六聚体



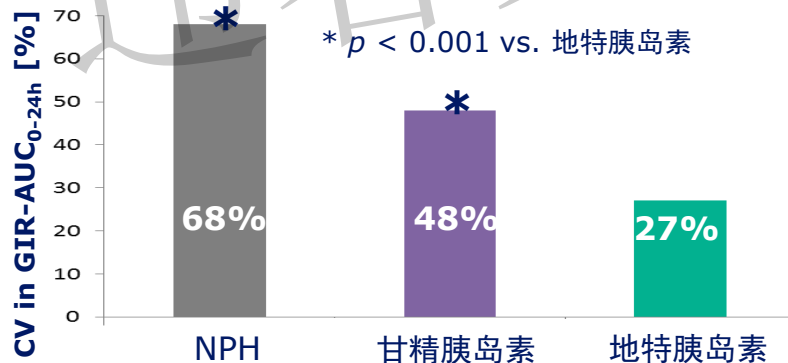
(II)与白蛋白可逆性结合



作用时间持续24小时

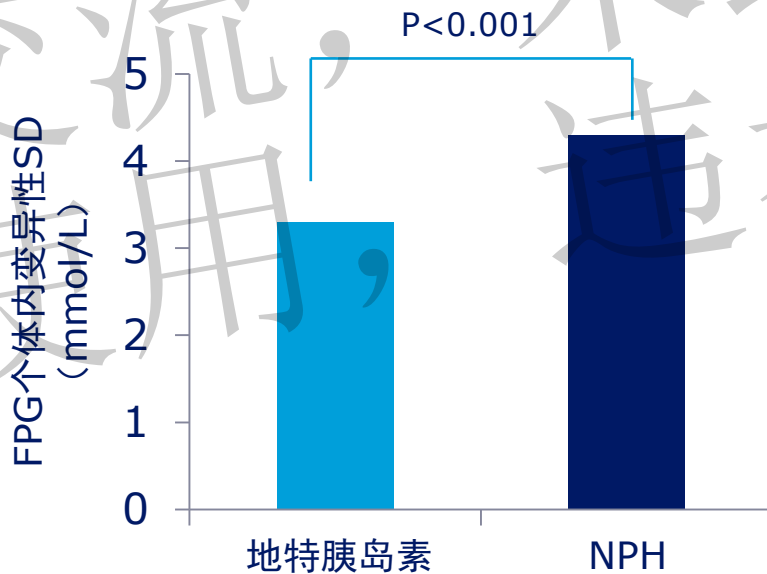


地特胰岛素个体内变异性低



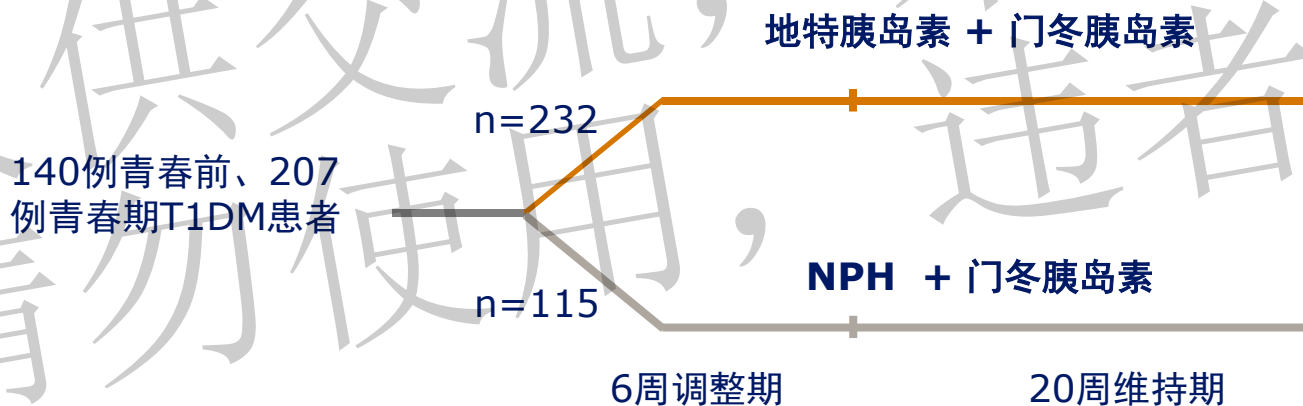
地特胰岛素在儿童T1DM患者中应用，较NPH个体内变异性更低

- 在347名6-17岁的T1DM儿童(n=140)和青少年患者(n=207)中进行的为期26周、2:1（地特胰岛素：NPH）、随机、多国、开放、平行对照研究

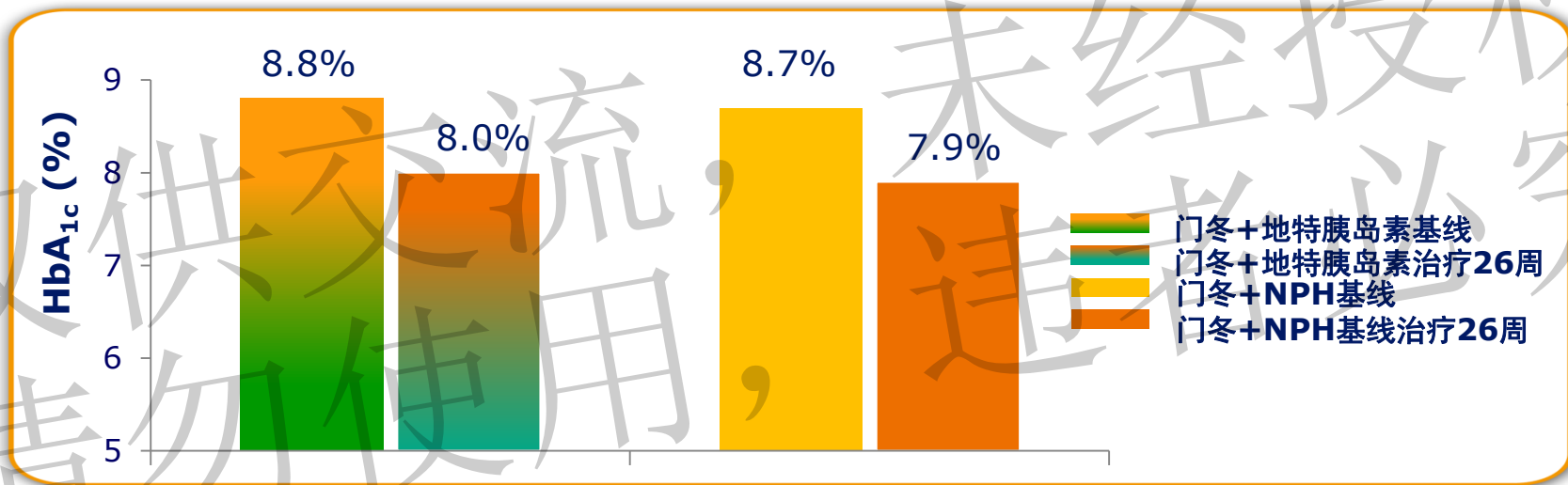


儿童T1DM患者使用门冬胰岛素+地特胰岛素治疗的疗效和安全性研究

- 一项为期26周的随机2:1 (地特胰岛素:NPH)、多中心、开放标签、平行组试验，纳入347例儿童或青少年，年龄6-17岁的T1DM患者



门冬联合地特胰岛素治疗儿童T1DM患者，有效控制HbA_{1c}



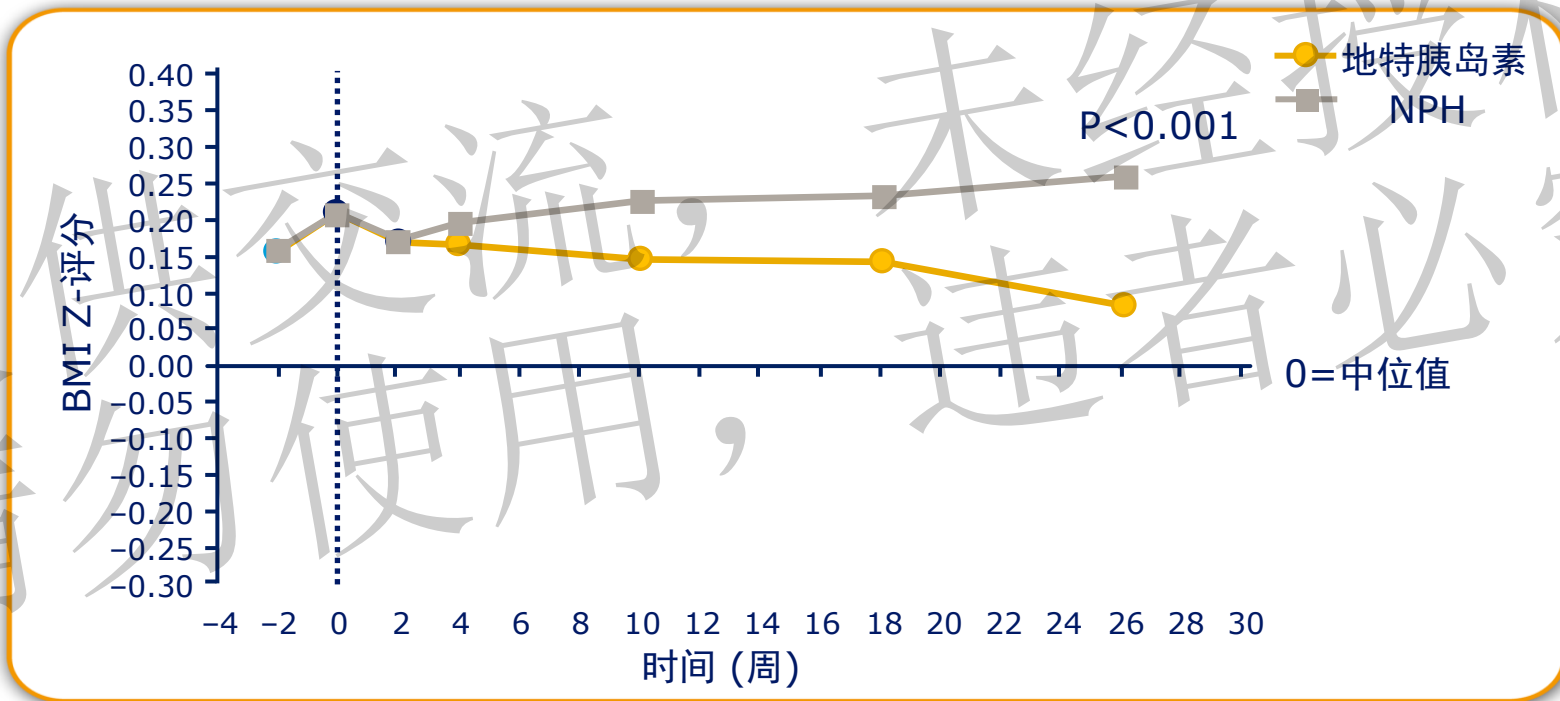
- 一项随机、开放、多中心、平行组研究，比较门冬+地特胰岛素、门冬+NPH胰岛素在6-17岁儿童和青少年1型糖尿病患者中应用的有效性和安全性

门冬联合地特胰岛素治疗儿童T1DM患者，显著降低空腹血糖水平同时更有利于减少低血糖的发生



- 一项随机、开放、多中心、平行组研究，比较门冬+地特胰岛素、门冬+NPH胰岛素在6-17岁儿童和青少年1型糖尿病患者中应用的有效性和安全性

门冬联合地特胰岛素治疗儿童T1DM患者，BMI Z-评分更低



总结

- 早期胰岛素强化治疗可以显著降低T1DM患者的长期并发症及死亡的发生风险，存在“代谢记忆”效应，该结论在儿童中同样适用
- 使用基础-餐时或胰岛素泵方案对儿童T1DM患者进行胰岛素强化治疗，更利于血糖控制，减少血糖波动，提高患者生活质量
- 门冬胰岛素与地特胰岛素作为可以在儿童中使用的胰岛素类似物，相较于人胰岛素有效控糖同时带来更多获益，成为更优选择

谢谢!



luo_fh@163.com