- 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。

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

傅君芬 教授

- 主任医师、医学博士、博士生导师、浙江大学教授；
- 浙江大学医学院附属儿童医院副院长、内分泌科主任；
- 浙江省医学重点创新学科“青春期医学”学科带头人；
- 第8届亚太儿科内分泌学会秘书长；
- 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢副主委；
- 中国医师协会青春期医学专业委员会副主委；
- 中国儿童糖尿病协作组副组长；
- 浙江省医学会儿科学分会常委兼秘书；
- 浙江省儿科内分泌学组副组长；
- 曾经留学日本、英国和美国；
- 主要研究领域：儿童内分泌学，擅长肥胖并发症、糖尿病、性早熟、矮小症、和甲状腺等疾病的诊治；
- 主持国家重点研发计划重大慢性非传染性疾病防控研究、国家自然科学基金、十一五、十二五国家科技支撑计划子课题、浙江省科技厅重大专项、以及985工程涉海国际交流与合作项目子课题、卫生部科学研究基金-浙江省医药卫生重大科技计划项目等10余项。获省政府科技进步二等奖2次、省医药卫生科技创新一等奖1次。在 Diabetologia、International Journal of Obesity、Clinical Endocrinology、Curr Diab Rep等发表SCI收录论文30篇。

仅供交流，未经授权请勿转用，违者必究

儿科糖尿病医疗新技术新疗法进展介绍

浙江大学医学院附属儿童医院　傅君芬

仅供交流，未经授权请勿使用，违者必究

Medtronic
Further, Together

儿童青少年T1DM患者治疗不同于成人患者的独特挑战

- 不易被早期发觉，常快速发生脱水和酮症酸中毒才被确诊
- 基本从疾病起始开始就需要终身每天注射胰岛素
- 幼龄患儿不容易通过描述自己症状来提醒父母导致病情延误
- 拮抗调节系统不成熟及缺乏对低血糖的认知和反应能力，常发生无意识低血糖，引起智力损害
- 正常的生长与发育需求
- 儿童青少年不规律饮食习惯、且对痛觉更敏感
- 青春期性激素拮抗胰岛素导致血糖波动大，胰岛素剂量增大
- 心理压力大，负面情绪重。如孤立感、抑郁感，影响学习和社会交往

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

与成人T1DM患者相比，儿童T1DM患者有独特的需求与目标

- 治疗儿童T1DM的主要目标包括尽可能保持血糖水平接近正常，避免急性并发症(低血糖、酮症酸中毒)，并预防长期并发症(高血压、血脂紊乱、**眼、肾及周围神经病变**等)

- 儿科独有对**促进正常生长发育**的全面护理非常重要

- 谨慎**平衡**胰岛素治疗，医疗营养治疗和锻炼或活动是必要的
  - ✓ 药物治疗选择包括各种胰岛素产品，旨在模拟内源性胰岛素分泌，同时将不良事件最小化:可采用速效胰岛素、短效胰岛素、中效胰岛素、长效胰岛素、特长效胰岛素进行方案组合
  - ✓ 青春期患者为维持正常生长发育，应保证足够能量摄入，此时可适当增加胰岛素用量
  - ✓ 血糖水平较青春期前明显升高且波动较大，需要加强血糖监测，适时调整胰岛素治疗方案

仅供交流，未经授权请勿使用，违者必究

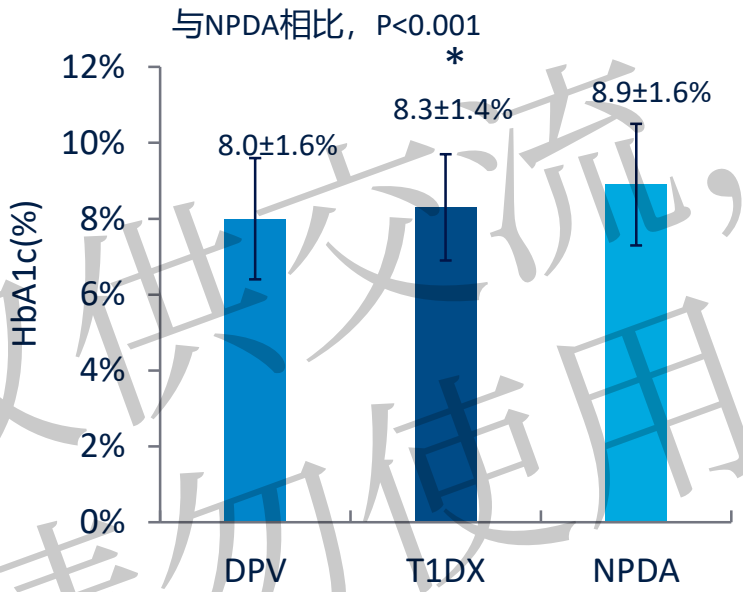
中华糖尿病杂志,2016,08(10):591-597.
Beck JK, et al. Outpatient Management of Pediatric Type 1 Diabetes J Pediatr Pharmacol Ther. 2015 Sep-Oct;20(5):344-57.

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

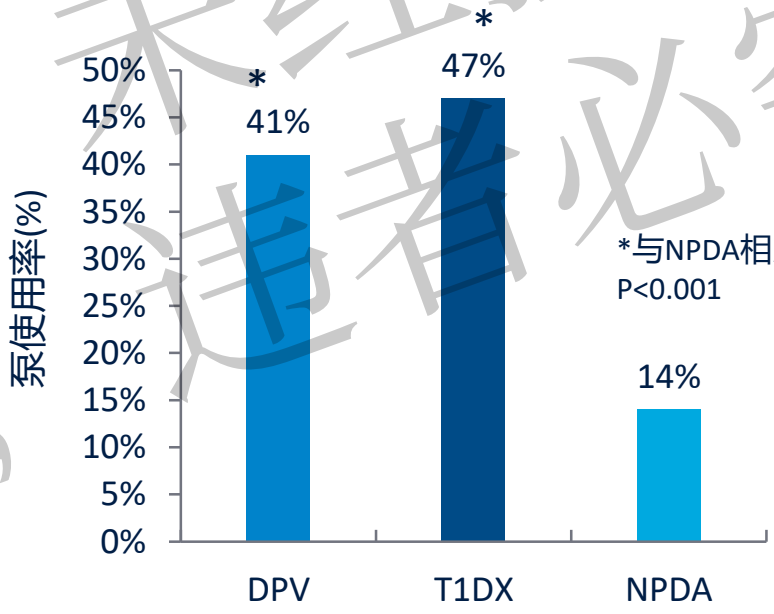
三个大型儿科糖尿病注册中心数据:
儿童和青少年T1DM患者CSII使用率越低，HBA1C越高

- DPV(n=26,198)、T1DX(n=13,755)和NPDA(n=14,457) 三个儿科T1DM注册登记研究收集2011年至2012年的54,410名儿童和青少年T1DM患者数据，比较三大儿科糖尿病注册中心患者代谢控制和CSII使用的差异

三大中心总体HbA1c均值比较



三大中心泵使用率比较



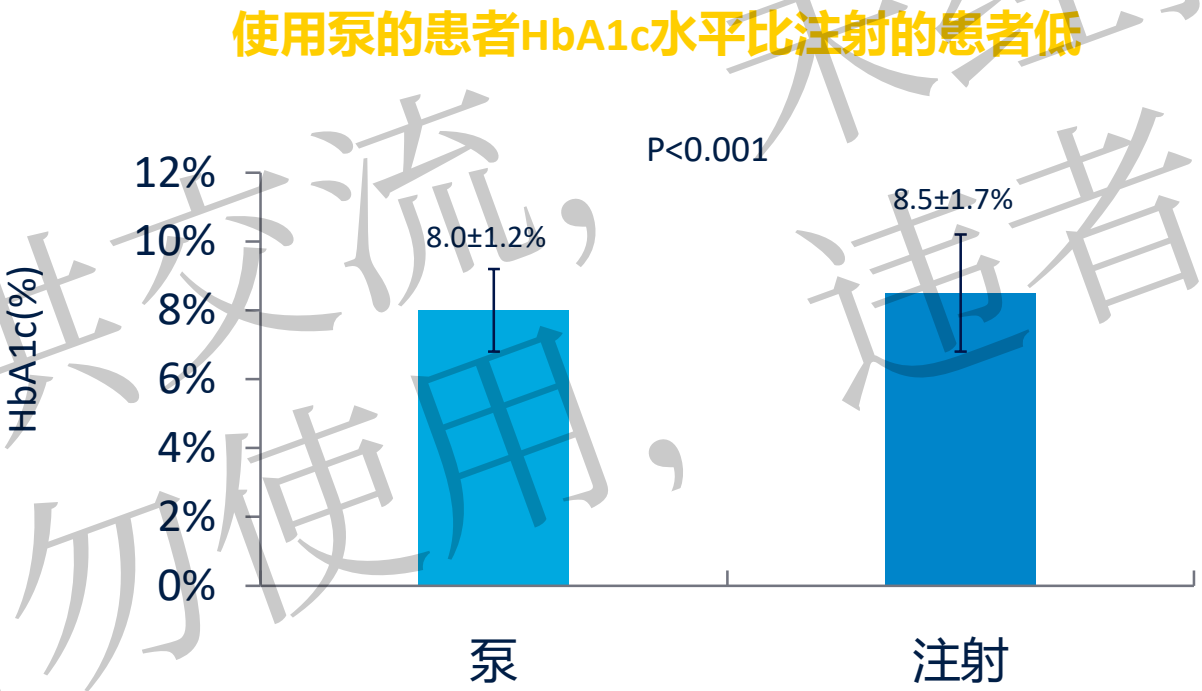
- ✓ 总体均值HbA1c在NPDA中高于DPV和T1DX
- ✓ NPDA泵的使用率低于DPV或T1DX

DPV：the German/Austrian Prospective Diabetes Follow-up Registry 德国/奥地利前瞻性糖尿病随访登记研究(n = 26,198)
T1DX：the US T1D Exchange ： 美国1型糖尿病交流中心(n = 13,755)
NPDA：the English/Welsh National Paediatric Diabetes Audit 英格兰/威尔士全国儿科糖尿病审计(n = 14,457)

仅供交流，未经授权请勿使用，违者必究

三个国家大型糖尿病注册中心数据:
使用泵治疗的儿童T1DM患者HBA1C比注射治疗的患者低

- DPV、T1DX和NPDA三个注册登记研究收集2011年至2012年的54,410名儿童和青少年T1DM患者数据，比较三大儿科糖尿病注册中心患者代谢控制和CSII使用的差异



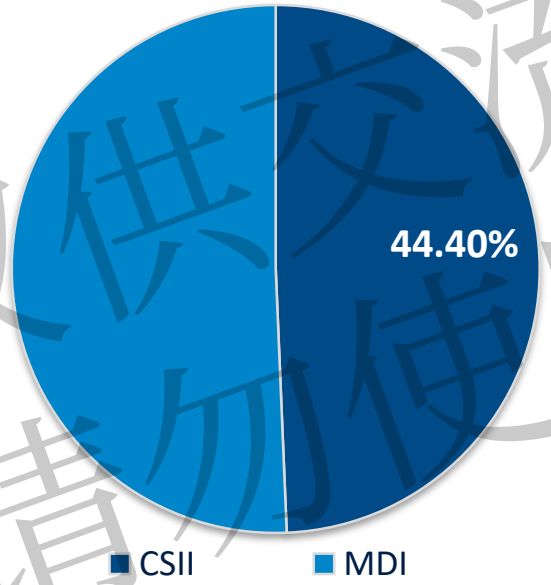
DPV：the German/Austrian Prospective Diabetes Follow-up Registry 德国/奥地利前瞻性糖尿病随访登记研究
T1DX：the US T1D Exchange ： 美国1型糖尿病交流中心
NPDA：the English/Welsh National Paediatric Diabetes Audit 英格兰/威尔士全国儿科糖尿病审计

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

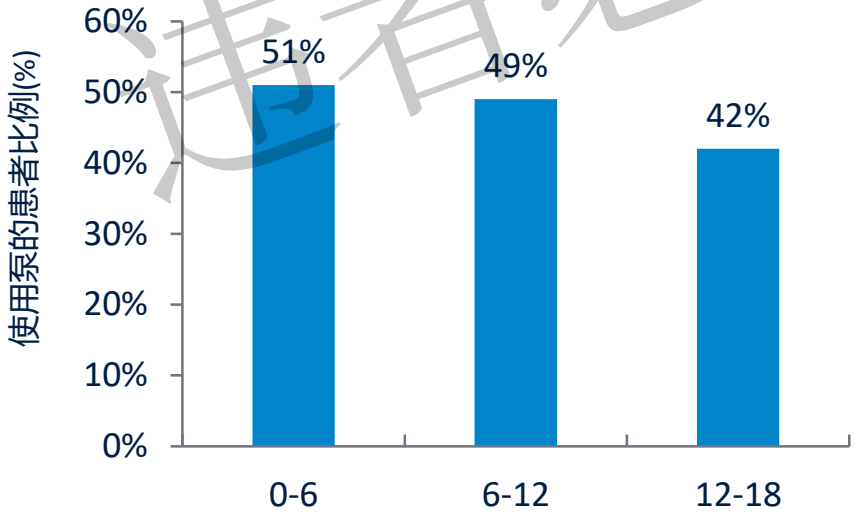
最新欧洲SWEET登记研究：儿童T1DM患者接受CSII治疗的比例

- SWEET研究：一项前瞻性，多中心，标准化糖尿病患者登记研究，纳入19个欧洲国家(39个中心)和7个欧洲以外的国家的16,570例T1D儿童，汇集了每个患者最近1年的治疗，数据收集至2016.3

44.4%的T1D儿童接受CSII治疗



患者0-6岁年龄组，泵使用率最高



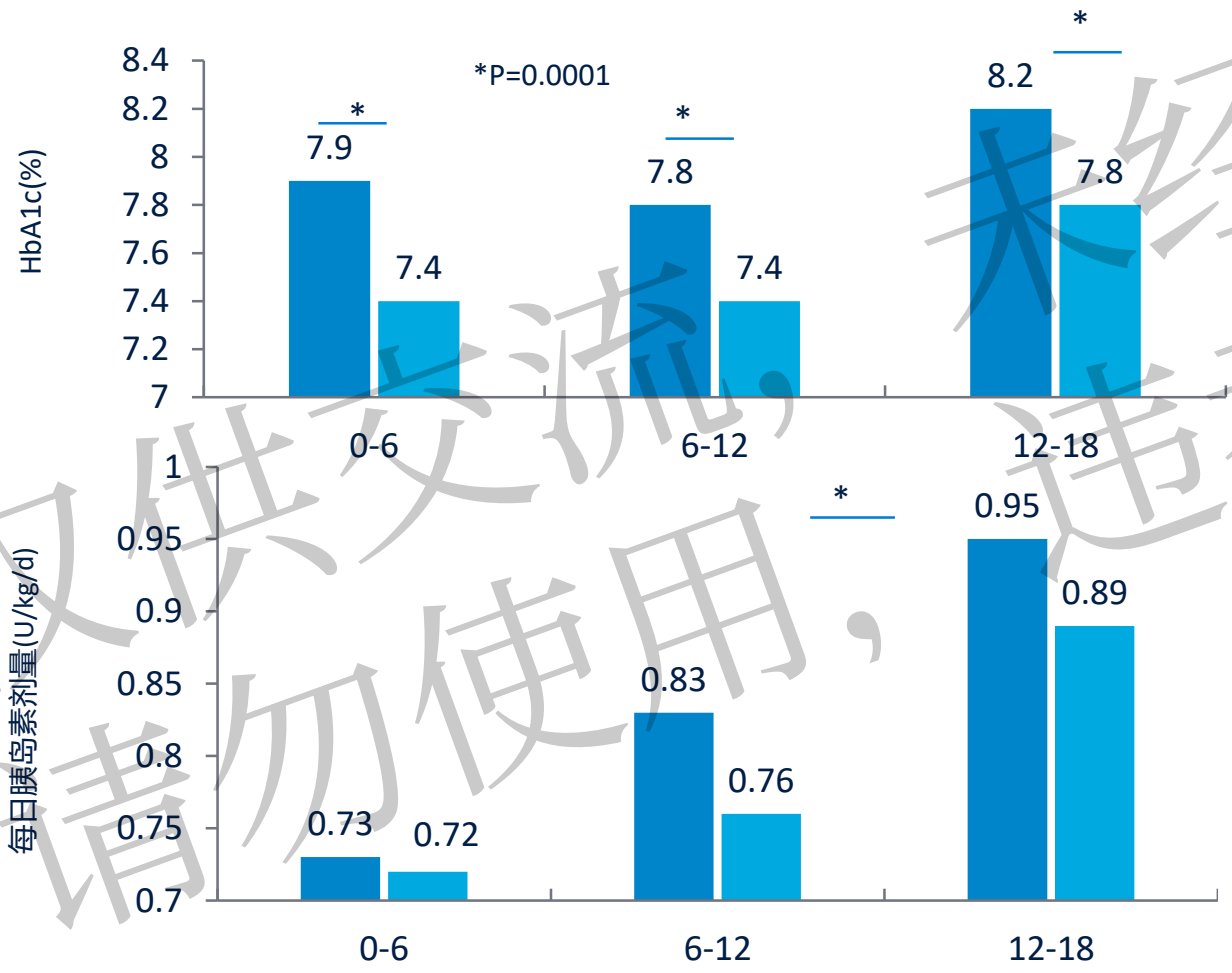
CSII： continuous subcutaneous insulin infusion： 胰岛素泵
MDI： multiple daily injections：每日多次注射

仅供交流，未经授权请勿使用，违者必究

Szypowska A, et al. Pediatr Diabetes. 2016 Oct;17 Suppl 2338-45.

且与MDI相比，接受CSII治疗的儿童T1DM患者HBA1C控制更好，且胰岛素用量更少

泵疗法与较好的长期代谢控制有关



CSII与MDI相比，HbA1c和每日胰岛素剂量(U/kg/d)较低(P<0.0001)，接受CSII治疗患者比MDI HbA1c低。

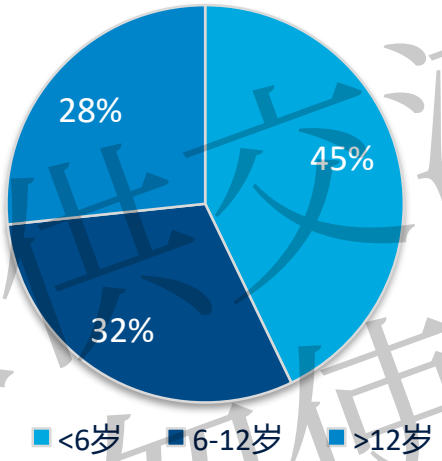
仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

Szypowska A, et al. Pediatr Diabetes. 2016 Oct;17 Suppl 2338-45.

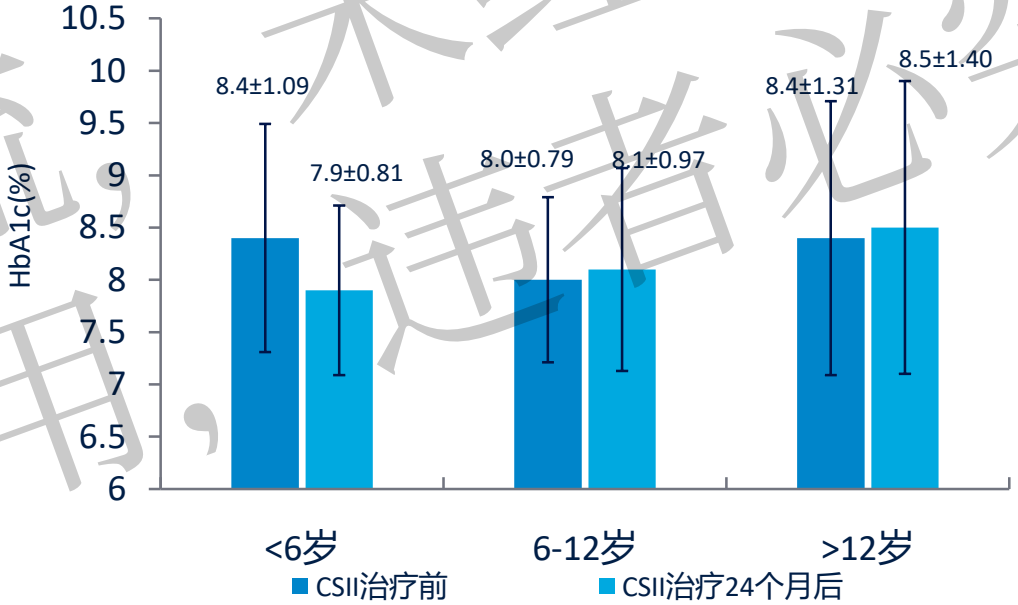
低龄和采用CSII治疗是儿童T1DM患者HBA1C控制良好的预测因素

- 一项前瞻性研究评估CSII治疗响应者的依从性，为期24个月，丹麦糖尿病研究小组(DSBD)研究了2007-2013年463名丹麦儿童和青少年CSII治疗中代谢响应者的特征。目的在于确定和评估响应者使用CSII的频率，其次是对1型糖尿病儿童和青少年中依从性良好的CSII患者进行特征描述

不同年龄段应答者*所占比例



年龄<6岁时，CSII可以改善HbA1c水平



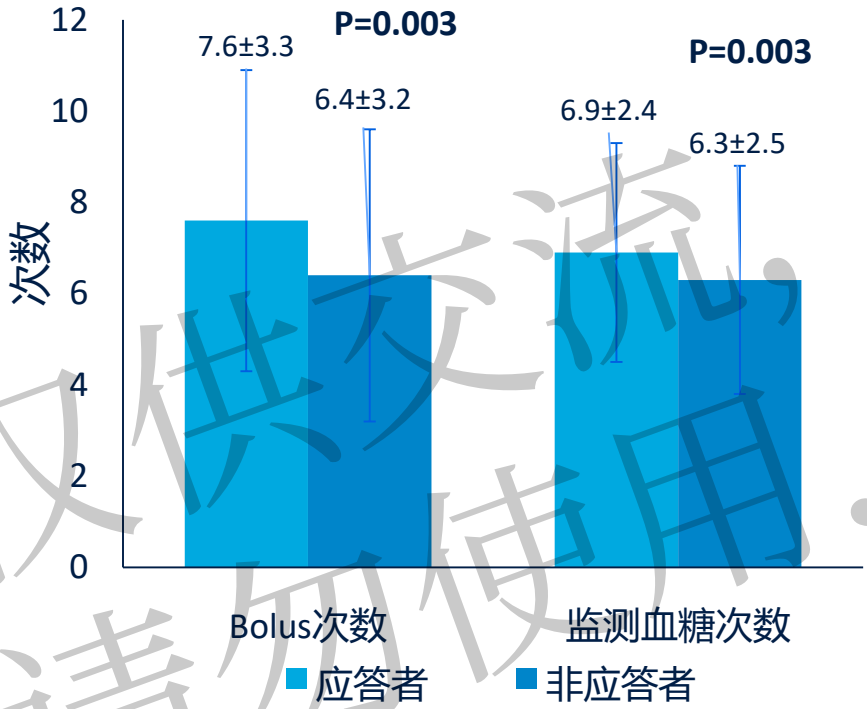
*响应者：定义为HbA1c降低1%幅度或达到HbA1c<7.5%(58mmol/mol)
依从性良好：定义为测量≥7次自我血糖监测(SMBG)并且每天≥7次推注

治疗前三组相比，P=0.002
治疗24个月后三组相比，P<0.0001

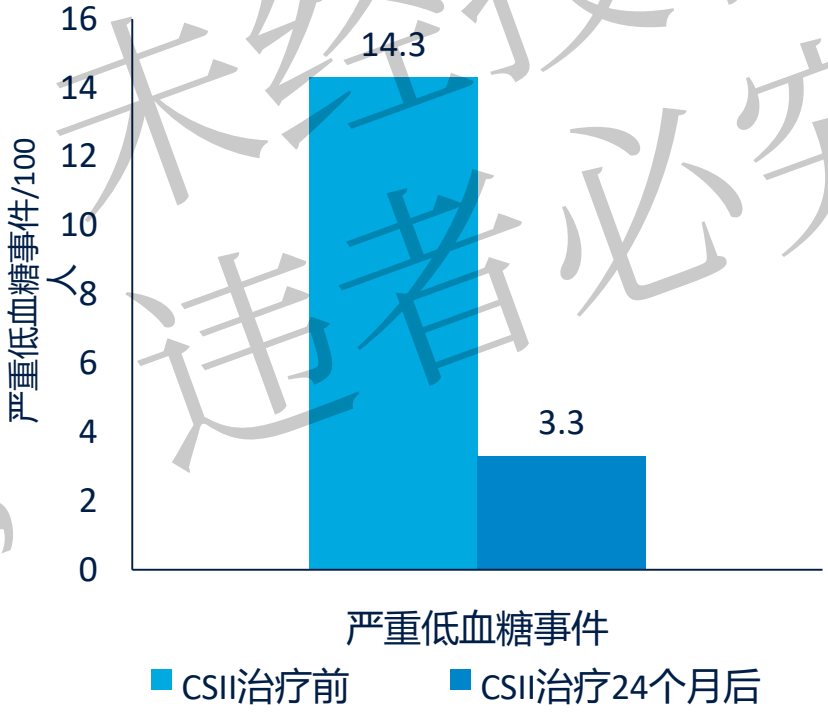
仅供交流，未经授权请勿使用，违者必究

CSII治疗响应者胰岛素BOLUS输注频率和监测频率更多，严重低血糖显著更少

应答者Bolus注射次数、查血糖次数较多



CSII使用后严重低血糖的发生率显著降低



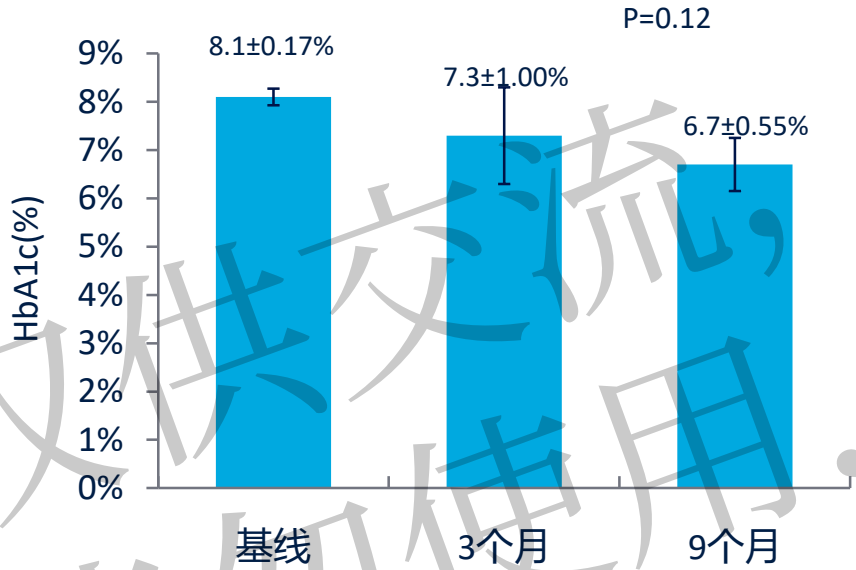
*应答者：定义为HbA1c降低1%或达到HbA1c<7.5%(58mmol/mol)
依从性良好：定义为测量≥7次自我血糖监测(SMBG)并且每天≥7次注射

仅供交流，未经授权请勿使用，违者必究

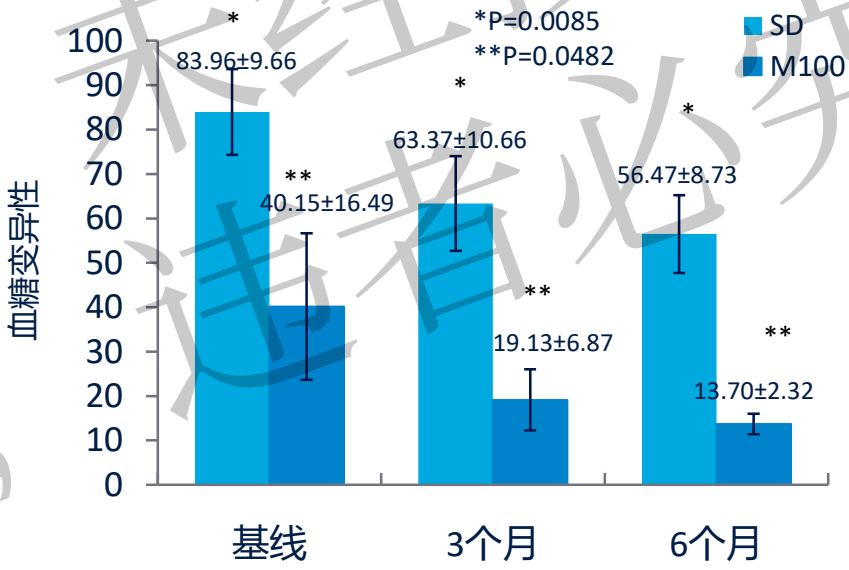
采用稀释成U10胰岛素的CSII疗法可改善血糖控制不佳的特殊儿童T1DM患者的血糖波动

- T1DM患者血糖控制不佳采用CSII治疗，评估将U100换为U10的疗效，在3.8,3.2和1.3岁的3名儿童中(胰岛素剂量为8.80±2.93U/天)开始使用U10胰岛素，通过动态血糖监测(iPro2)和生活质量问卷对患者进行评估并在基线和U10的3个月和9个月后对与泵相关的问题进行胰岛素治疗调查

HbA1c水平在逐渐下降



通过SD和M100评估的血糖变异性显著降低



U10操作方法：门冬胰岛素用IDM稀释至U10，0.33U/kg/天的胰岛素剂量需要0.05mg/kg/天的间甲酚；患者1和2的父母用胰岛素稀释培养基(IDM)稀释胰岛素，并根据制造商的建议，将稀释的胰岛素储存长达28天，稀释的U10胰岛素制剂在2周内用完； 患者3(有轻微神经症状，专家建议NS代替间甲酚)的父母在每次输注之前(即每48-72小时)用生理盐水稀释胰岛素；在需要非常低时胰岛素输注率(< 0.2单位/h)的患者中，S-108 MAAHS和SHALITIN胰岛素稀释为10单位/mL (U10)或50单位/mL

与任意分配的"理想"血糖设定为100mg/dL相比，M100是指血糖稳定性测量的参数 $M100=1000*/\log_{10}(葡萄糖/100)/$

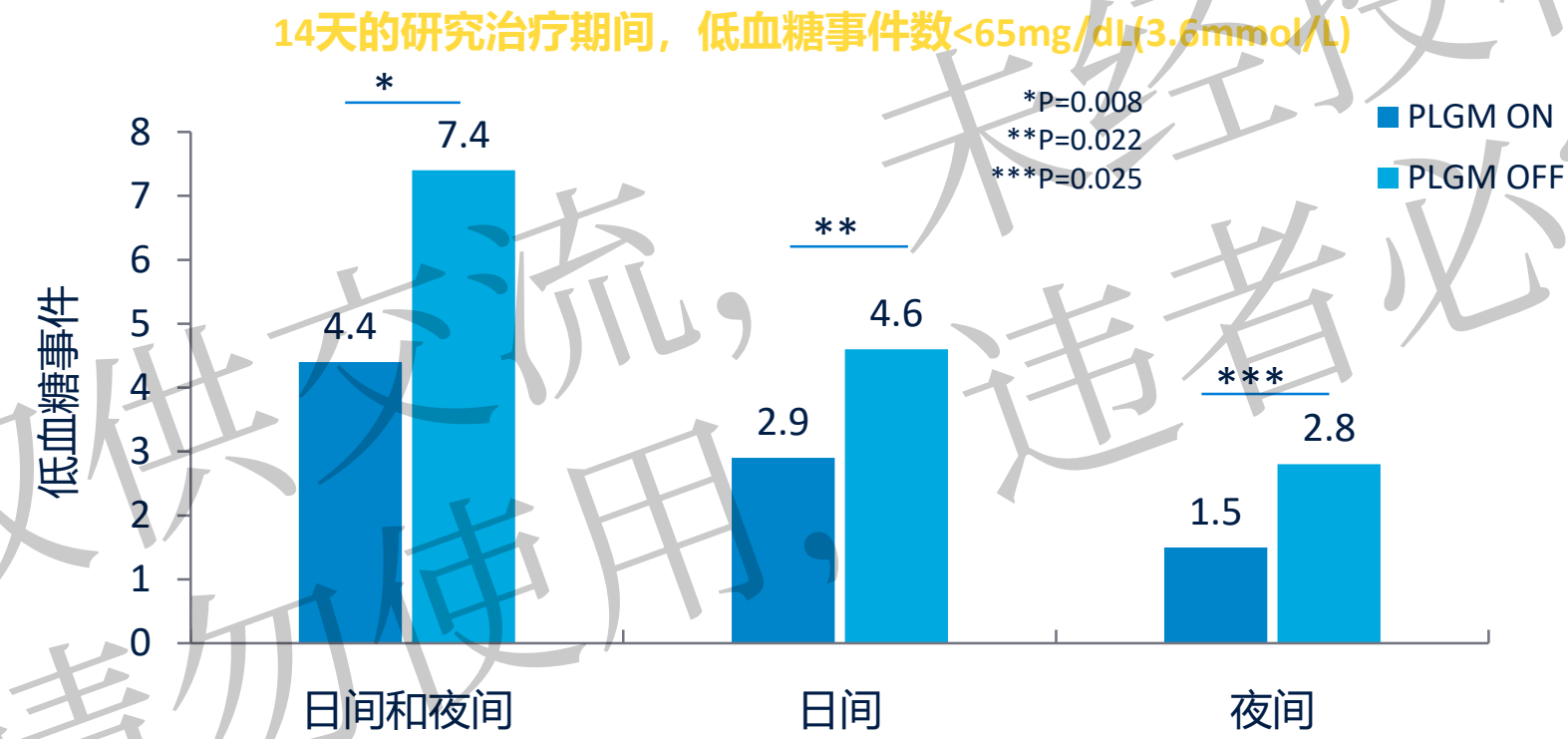
Mianowska B.et al.Diabetes Technol Ther. 2015 Sep;17(9) 605-10

仅供交流，未经授权请勿使用，违者必究

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

预测低血糖管理(PLGM)功能可显著减少儿童和青少年T1DM全天低血糖发生

一项随机，双臂，平行，对照，双中心，开放标签研究纳入100名HbA1c 10%的儿童和青少年T1DM，并使用CSII；患者被1:1随机分配到具有PLGM功能的干预组(PLGM ON)或对照组(PLGM OFF)，主要终点是在14天的研究治疗期间，基于葡萄糖传感器读数的低血糖事件数（<65mg/dl 且时长超过20min）



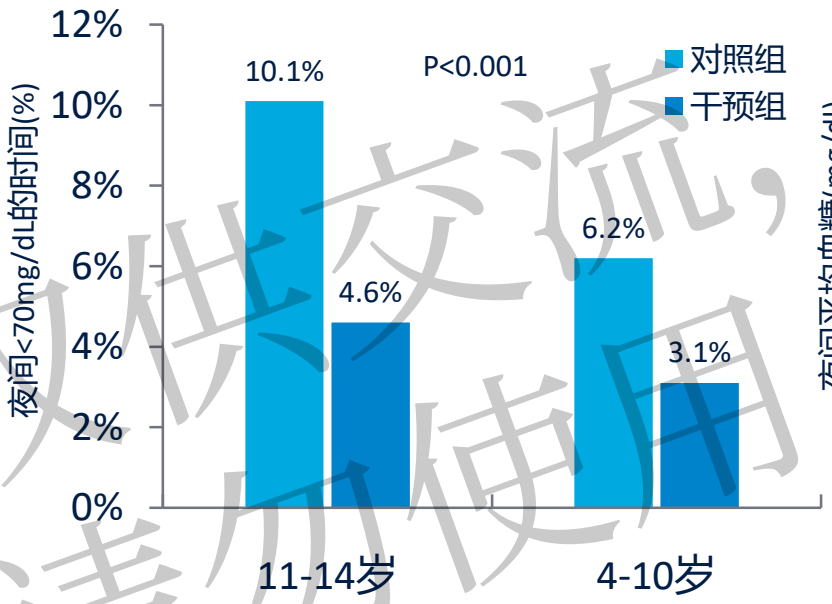
PLGM：predictive low-glucose management：预测性低血糖管理
SAP：sensor-augmented pump：实时动态胰岛素泵系统

仅供交流，未经授权请勿使用，违者必究

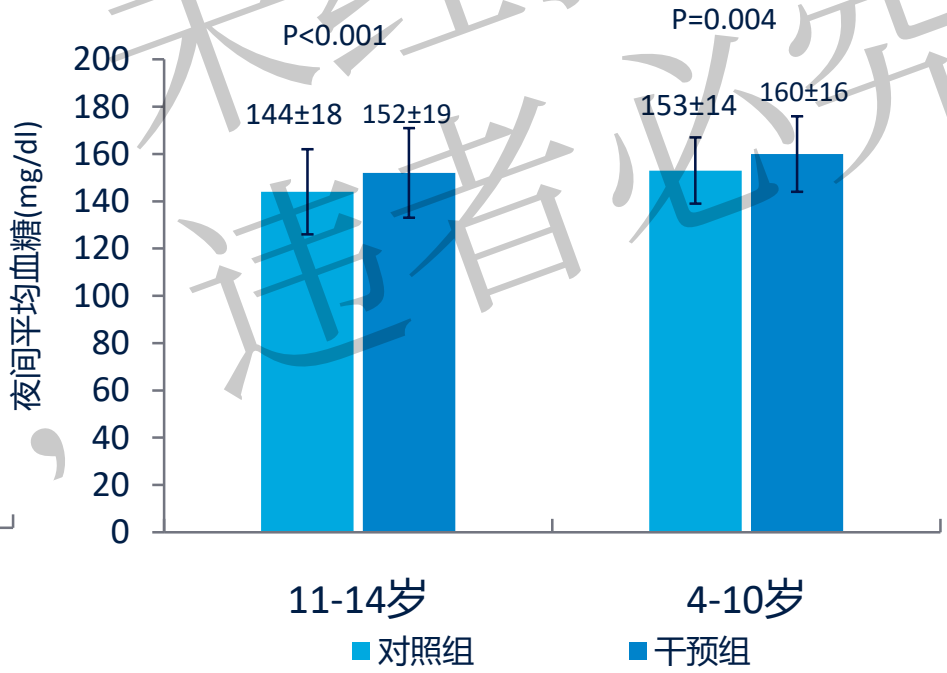
预测低血糖暂停系统(PLGS)可减少儿童T1DM患者夜间低血糖症持续时间

- 一项在家中进行的随机试验，为期42晚/人，评估PLGS系统的连续血糖监测的有效性和安全性
- 入选 (11-14岁和4-10岁) 1型糖尿病，每日胰岛素注射治疗≥1年，胰岛素泵治疗≥6个月，HbA1c≥8.5%

干预组、对照组夜间<70mg/dL(3.9mmol/L)的百分比时间



干预组、对照组夜间平均血糖



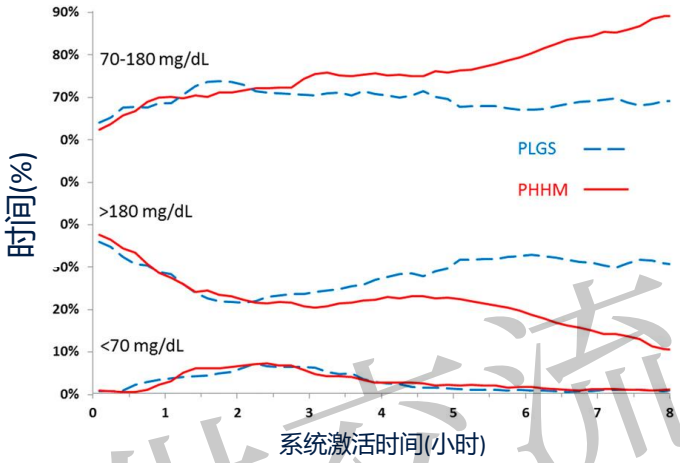
✓ PLGS系统显著降低长时间夜间低血糖的风险，显著减少彻夜低血糖且不增加晨起酮症

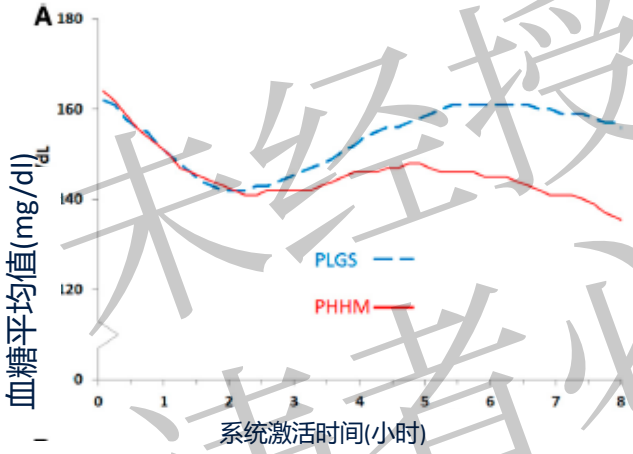
PLGS：predictive low-glucose suspend：预测低血糖暂停系统

仅供交流，未经授权请勿使用，违者必究

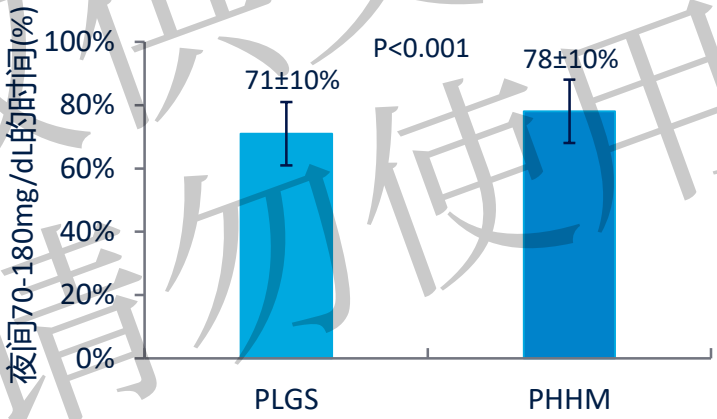
具有PHHM功能的泵用于儿童T1DM对于夜间血糖控制的疗效和安全性优于PLGS

- 一项双盲，在家进行夜间的随机研究，6周，对30名年龄在15-45岁的1型糖尿病患者进行了42晚的试验，参与者每晚随机分配到PHHM或PLGS，主要终点是夜间70-180mg/dL的时间百分比

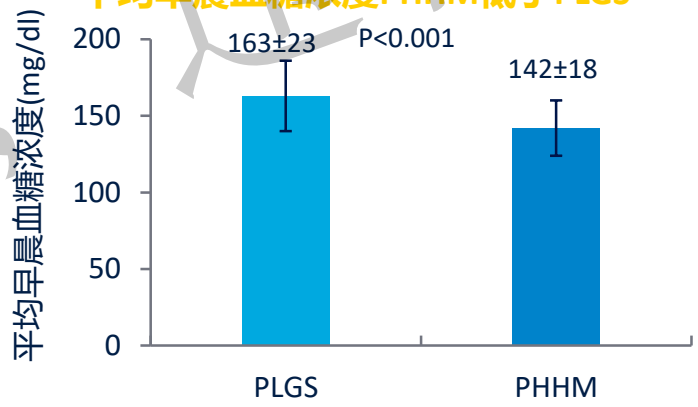




PHHM夜间70-180mg/dL的时间多于PLGS



平均早晨血糖浓度PHHM低于PLGS



PLGS:predictive low-glucose insulin suspension:预测低血糖暂停系统

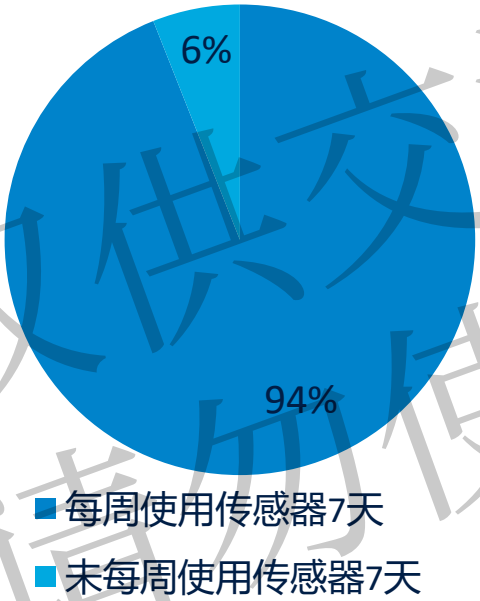
PHHM:predictive hyperglycemia and hypoglycemia minimization：预测使高血糖和低血糖最小化

仅供交流，请勿使用；未经授权，违者必究

在家庭和学校环境中使用实时CGM和远程监护T1DM患儿的父母和照料者满意度高

- 一项评估CGM使用特征的匿名调查，采访了33位儿童T1DM的父母和17位日间照料者，评估在家庭和学校环境中使用连续血糖监测和远程监护的感受和结果

94%的受访者表示T1DM患儿每周7天使用CGM传感器



家长和日间照顾者对CGM和远程监护的使用感受

CGM和远程监护的整体感觉	CGM和远程监护的原因和目标
对CGM总体呈积极的感受、满意度高	有效的糖尿病管理/数据
生活发生了变化	获得实时监控
带来了安心和安全感	能够看到血糖的趋势
提高孩子的独立性	解决对夜间高血糖和低血糖的担忧
	解决学校/家长关心的问题

✓ **所有接受调查的家长和78%的照顾者报告说，使用CGM可以减少担忧或压力**

仅供交流，未经授权请勿使用，违者必究

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

走向闭环(人工胰腺 ARTIFICIAL PANCREASE)

MiniMed Paradigm

2006

THE FOUNDATION

世界上第一个集成的胰岛素泵和CGM系统

过去

MiniMed 530G
MiniMed 630G

2013-Present

TAKING ACTION

SmartGuard® technology
当传感器达到低限度时自动停止胰岛素输送

2016年9月上市

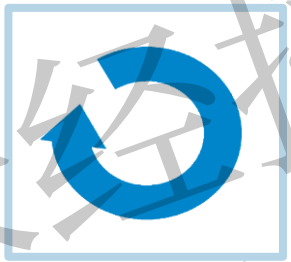
MiniMed 670G System 2017

HYBRID CLOSED LOOP (HCL)

SmartGuard® HCL 技术
包括两个新的自动化水平

- 预测低血糖暂停
- 自动基础胰岛素输注

2017年4月份上市



ADVANCED CLOSED LOOP

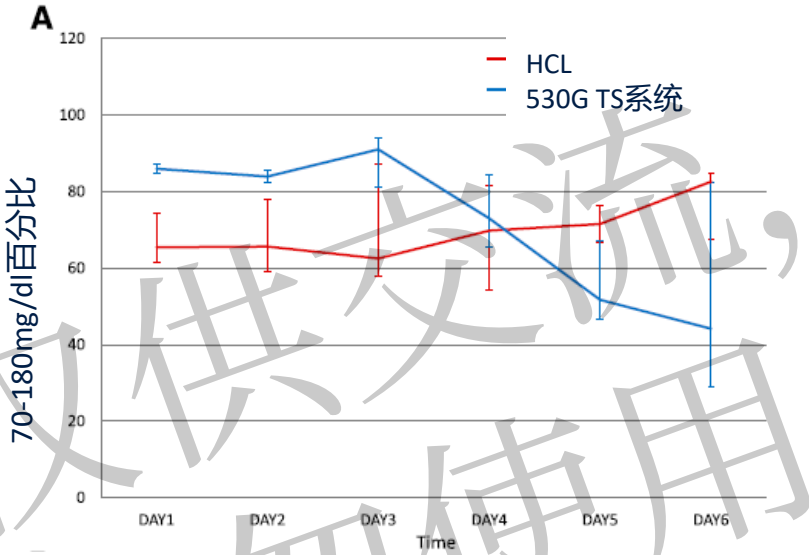
FULLY CLOSED LOOP

仅供参考，未经授权
请勿使用，违者必究

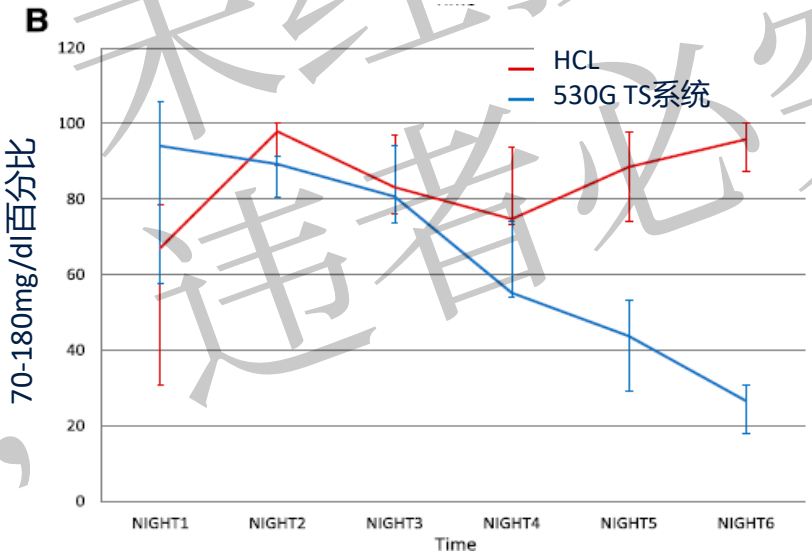
混合闭环系统HCL可改善
住院青少年T1DM患者血糖控制

- 美敦力MiniMed混合闭环系统(HCL)系统带有第四代葡萄糖传感器，使用带安全约束的改进的比例微积分(PID)胰岛素反馈算法；对21名受试者进行为期6天的研究，受试者平均年龄：18.6岁；糖尿病病程：9.1年，随机分配至使用HCL*系统的闭环控制组或使用具有阈值暂停TS(对照组)

对照组、控制组70-180mg/dl日间百分比变化



对照组、控制组70-180mg/dl夜间百分比变化



✓ 随着时间推移，HCL组从第1天的64.8%提高到第6天的77.7%，与对照组相比，第1天从90.3%降低到第6天的56.2%

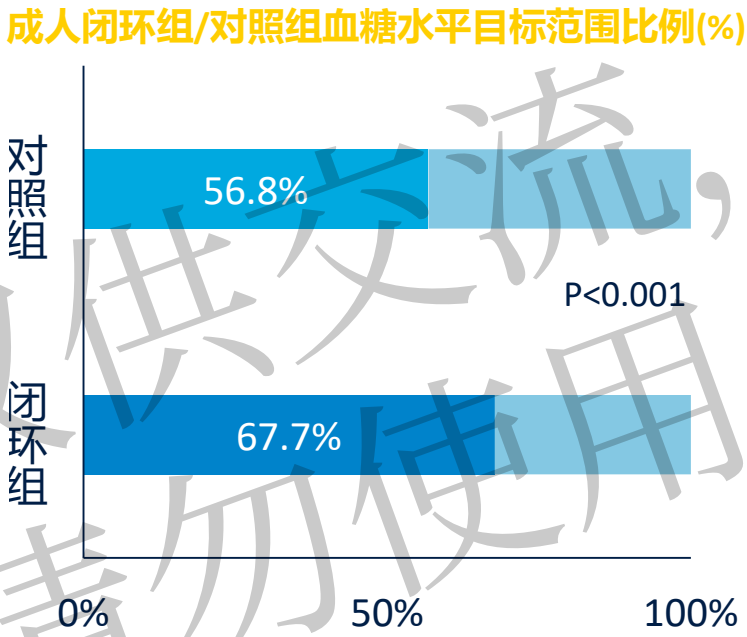
HCL*：hybrid closed-loop：混合闭环

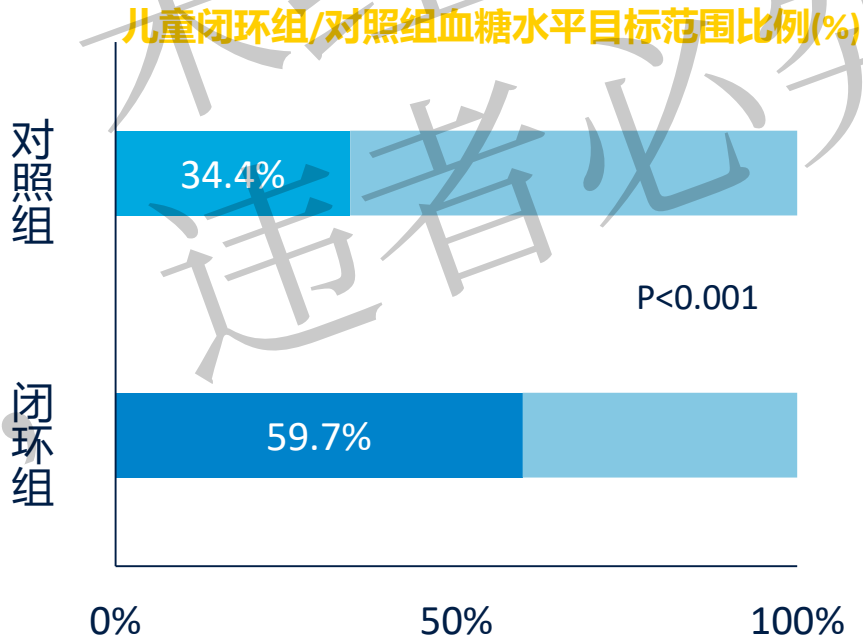
Ly TT.etal. Diabetes Care.2015Jul;38(7)1205-11

仅供交流，未经授权请勿使用，违者必究

闭环系统具有可行性、安全性和有效性

- 两项多中心，交叉，随机，对照研究在无条件家庭下进行，我们比较了58例1型糖尿病患者的闭环胰岛素输注和实时动态胰岛素泵治疗；这个闭环系统由33名成人白天和夜晚使用，25名儿童和青少年夜间使用；参与者使用闭环系统12周的时间和实时动态胰岛素泵治疗(对照)的时间相似。





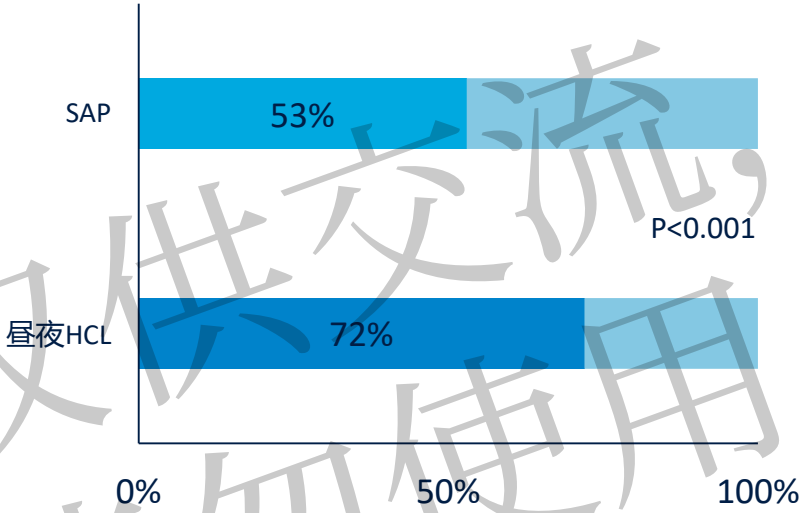
目标范围：成人：70-180mg/dl; 儿童/青少年： 70-145mg/dl

仅供交流，未经授权请勿使用，违者必究

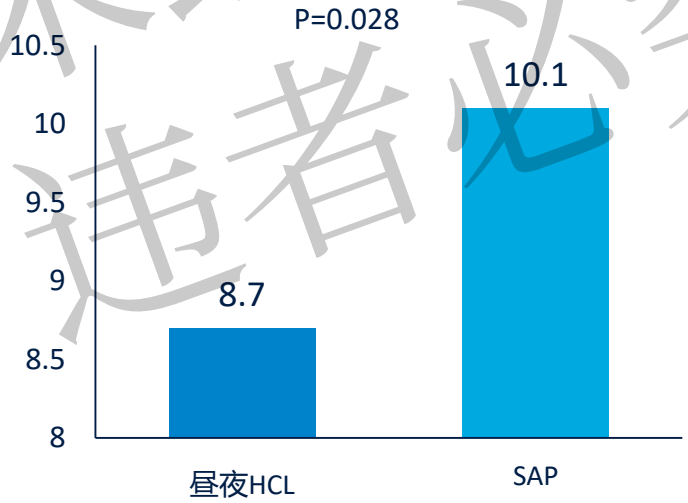
昼-夜HCL闭环系统有效改善青少年T1DM患者血糖

- 对1型糖尿病患者在无远程监护或监护条件下进行昼夜混合闭环胰岛素治疗的可行性、安全性和有效性进行了评价：一项开放标签，随机，自由生活的交叉研究设计在青少年进行泵治疗(n = 12，平均年龄15.4±2.6岁，HbA1c 8.3±0.9%，T1D持续时间= 8.2±3.4年)7天，昼-夜HCL vs. SAP

HCL目标范围内时间(%)长



平均血糖水平(mmol/l)更低



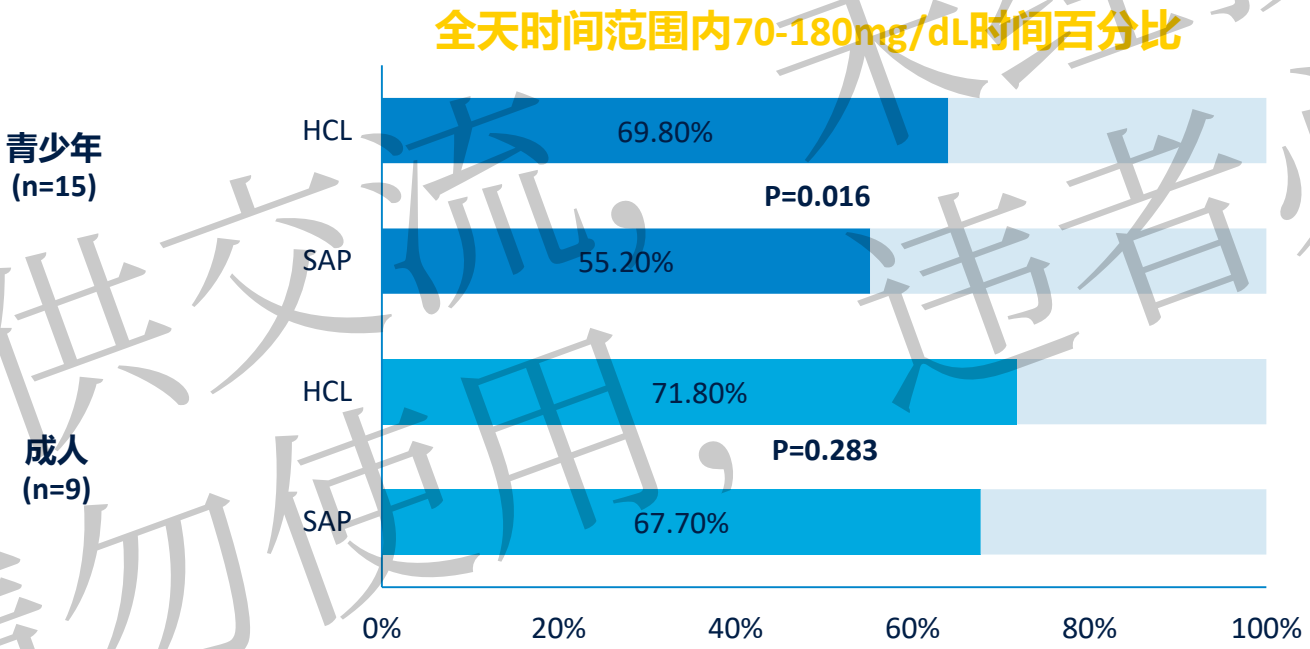
HCL：hybrid closed-loop：混合闭环
SAP：sensor-augmented pump：实时动态胰岛素泵系统

Tauschmann M.et al.Diabetes Care. 2016 Jul;39(7)1168-74

仅供交流，未经授权请勿使用，违者必究

青少年T1DM患者使用HCL可提高全天 TIME-IN-RANGE (70-180MG/DL) 时间百分比

- 使用Medtronic混合闭环系统和胰岛素反馈比例 - 积分 - 微分（PID-IFB）算法，在4-5天的监督式研究中测试了了9名成年人的初始队列，随后进行了第2批15名青少年的队列研究。
- 本研究的目的是用Medtronic混合闭环控制系统(HCL)通过比较达标范围内时间百分比，70-180 mg/dL(3.9-10mmol/L)，平均葡萄糖值确定初步成人和青少年1型糖尿病患者中安全性和有效性



HCL：hybrid closed-loop：混合闭环
SAP：sensor-augmented pump：实时动态胰岛素泵系统

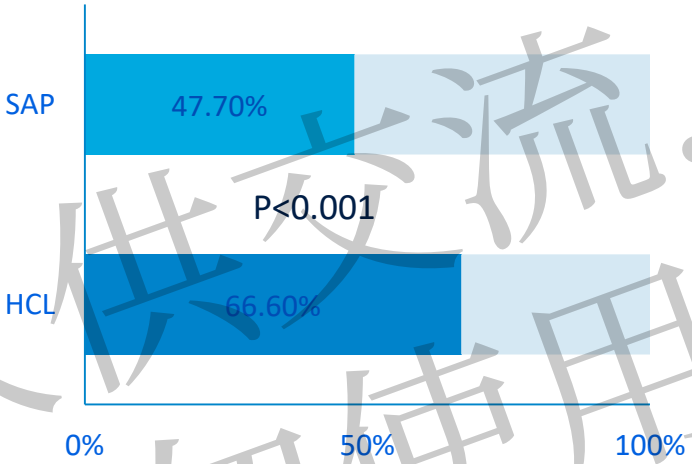
Ly TT.et al.Pediatr Diabetes. 2017 Aug;18(5) 348-355

仅供交流，未经授权 请勿使用，违者必究

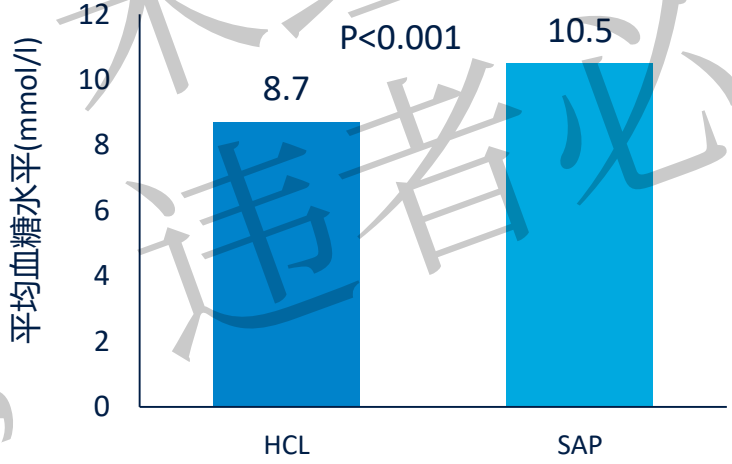
在未达到有效控制的青少年T1DM患者中使用昼-夜HCL有效改善血糖控制

- 在一项开放标签的随机，交叉研究中，12名未达到有效的青少年,糖尿病病程7.8±3.5年，为期两个21天的研究，随机采用HCL与SAP，在闭环干预期间，模型预测算法自动地在两餐之间和过夜之间进行胰岛素输注， 参与者使用大剂量计算器来管理餐时推注；在胰岛素泵治疗本研究评估了在正常生活条件下，1型糖尿病患者的昼夜混合型胰岛素输注的可行性、安全性和有效性

SAP、HCL目标范围内的时间比例(%)



SAP、HCL平均血糖水平(mmol/l)



在非有效控制的青少年中使用昼夜闭环的方法是安全的，可行的，并且在不增加低血糖风险的情况下改善血糖控制

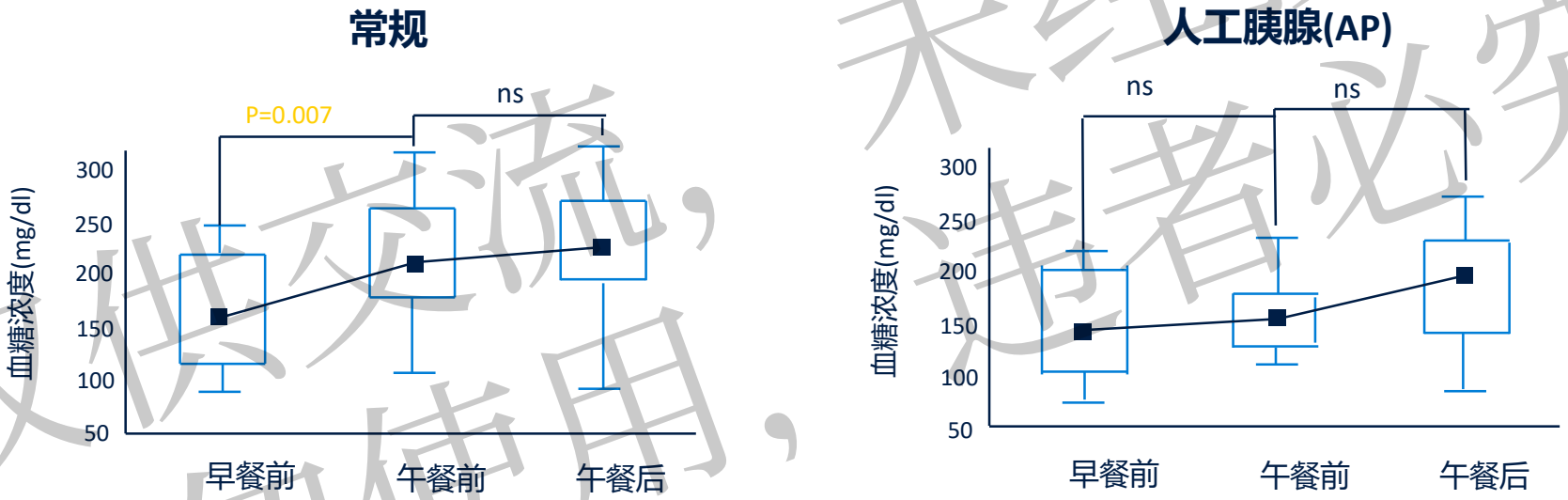
HCL：hybrid closed-loop：混合闭环
SAP：sensor-augmented pump：实时动态胰岛素泵系统

Tauschmann M.et al.Diabetes Care. 2016 Nov;39(11)2019-2025.

仅供交流，未经授权请勿使用，违者必究

青少年T1DM使用AP可预防忘记餐前注射和注射剂量偏低之后高血糖的发生

- 16例13-18岁，T1DM临床诊断≥2年，使用胰岛素泵≥6个月，HbA1c<10.5%，自我报告未注射胰岛素、吃零食或饮食不足；每位参与者随机进行两个研究阶段：一个接受常规护理(利用家用泵设置)，一个接受闭环控制；在两次研究中，参与者都有一份没有胰岛素覆盖的碳水化合物含量的零食和一份只有碳水化合物覆盖率为75%的午餐



- ✓ 接近血糖正常(70-180mg/dL)时间：AP比常规组改善:43.41±6.53% Vs. 18.92±7.04%，P=0.02
- ✓ AP可以更好地控制并且不会增加低血糖风险(0.06±0.06 Vs.0.13±0.13事件/受试者) P=0.317

AP:人工胰腺

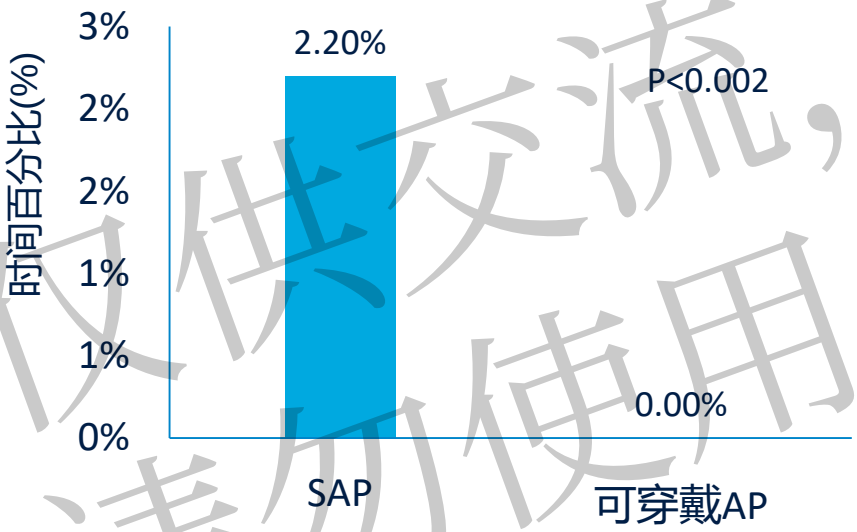
仅供交流，未经授权请勿使用，违者必究

CherñavvskyDR.etal.Pediatr Diabetes.2016 Feb;17(1)28-35

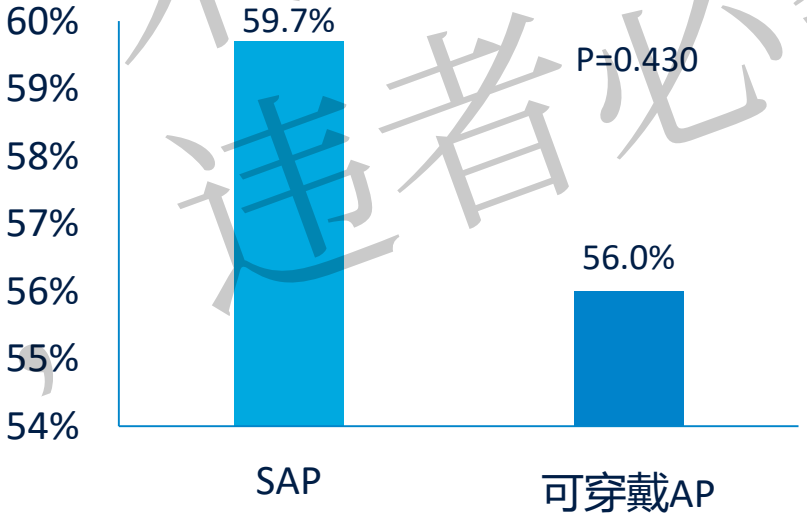
门诊可穿戴式AP用于青少年T1DM患者可显著减少低血糖发生

- 一项开放性，随机，交叉设计研究，纳入30例5-9岁T1DM患者，接受3天可穿戴式AP，与SAP相比，评估有效性和安全性

血糖< 70 mg/dl范围内时间百分比



血糖70mg/dl-180mg/dl范围内时间百分比



Del Favero S, et al. Diabetes Care. 2016 Jul;39(7)118

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

目录
CONTENTS

1 CSII

2 CGM

3 闭环系统

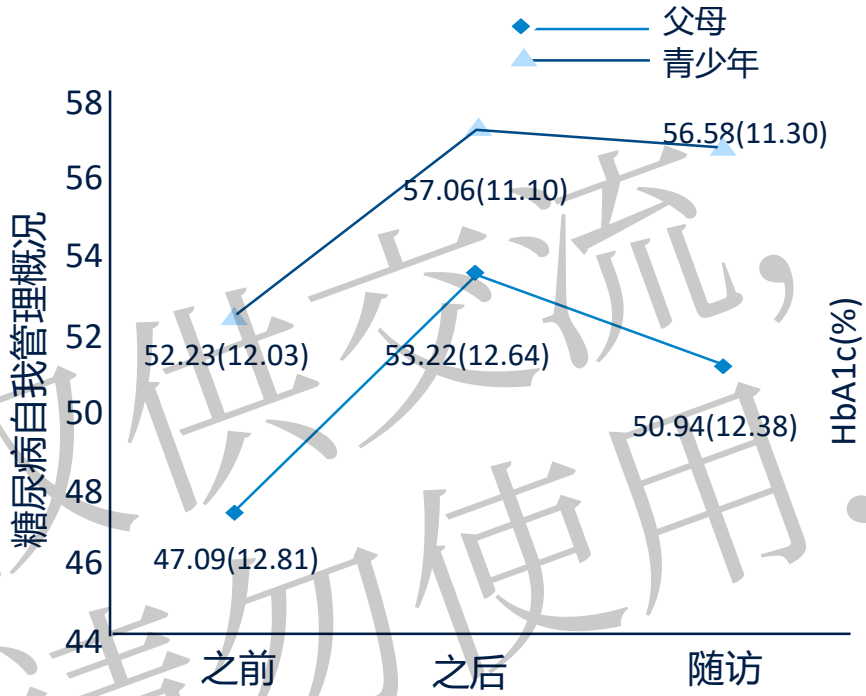
4 远程医疗

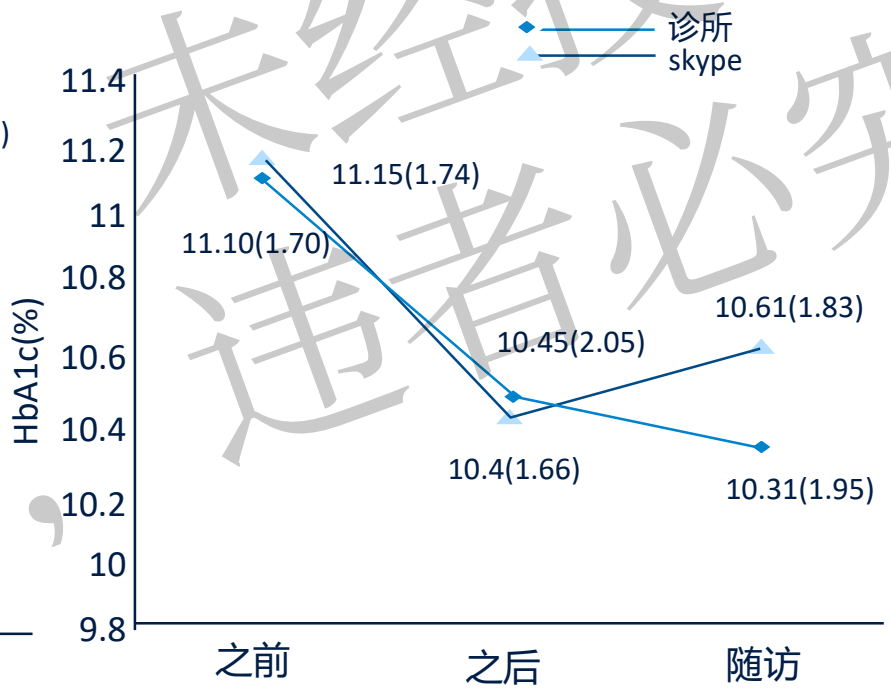
仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

利用SKYPE改善T1DM患者的HBA1C和自我管理的依从性

- 1型糖尿病诊断至少1年，12-19岁，血糖控制不佳且HbA1c≥9.0%，青少年和至少1名成人护理人员被随机分配通过诊所或Skype条件接受BFST-D(Behavioral family systems therapy for Diabetes (BFST-D))；参加者在12周内完成了10次治疗；在干预前后和随访评估中比较青年和父母报告的依从性和血糖控制的变化

干预前后和随访评估中青年和父母报告的依从性和血糖控制的变化





当通过常规方法(即诊所)或通过Skype管理时，BFST-D(Behavioral Family Systems Therapy行为家庭治疗)是有效的.无论采用何种方法，青少年和家长报告的坚持和血糖控制均有显著改善.并且各种条件下的治疗效果没有差异.尽管效应量相对较小，但可能降低未来并发症的风险。

Harris MA.etal. Diabetes Care.2015 Aug;38(8)1427-34

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

总结
CONTENTS

1 CSII

- 欧洲儿童T1DM患者接受CSII治疗的比例为44%左右影响儿童T1DM患者血糖控制的因素有年龄和使用CSII治疗率
- U10稀释后可减少T1DM患者血糖波动

2 CGM

- PLGM预测低血糖同时减少儿童夜间低血糖发生
- PHHM控制夜间血糖疗效和安全性优于PLGS
- 在家庭和学校使用CGM可改善T1DM患儿血糖控制同时提高父母和照料者的满意度

3 闭环系统

- AP和HCL均可有效改善血糖控制，昼-夜HCL还可进一步优化血糖控制
  使用AP可预防忘记前注射及注射剂量低之后可穿戴式AP还可减少低血糖发生

4 远程医疗

- 利用远程医疗工具Skype可改善T1DM患者的HbA1c和自我管理的依从性

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究