



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104334183 A

(43) 申请公布日 2015. 02. 04

(21) 申请号 201380028029. 4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 03. 28

A61K 38/28 (2006. 01)

A61P 3/10 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 9/10 (2006. 01)

61/616, 768 2012. 03. 28 US

61/619, 641 2012. 04. 03 US

61/624, 598 2012. 04. 16 US

61/645, 909 2012. 05. 11 US

61/701, 911 2012. 09. 17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 11. 27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/056661 2013. 03. 28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/144273 EN 2013. 10. 03

(71) 申请人 赛诺菲

地址 法国巴黎

(72) 发明人 P·约翰斯顿 H·格斯坦

(74) 专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事

务所(特殊普通合伙) 11484

代理人 陈静

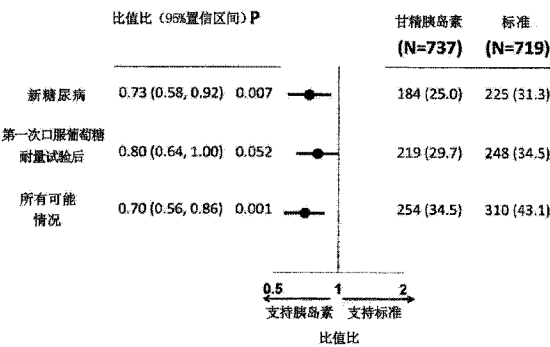
权利要求书3页 说明书50页 附图12页

(54) 发明名称

基底胰岛素治疗

(57) 摘要

本发明涉及长效胰岛素,尤其是甘精胰岛素在降低患者进展到2型糖尿病的风险的方法、降低患者新发心绞痛风险的方法以及降低患者微血管事件风险的方法中的用途,包括将治疗上有效剂量的长效胰岛素施用于有需要的患者,其中所述治疗上有效剂量的长效胰岛素降低了所述风险。



1. 一种降低被诊断为选自下组的疾病或病况的患者进展到 2 型糖尿病风险的方法：空腹葡萄糖受损 (impaired fasting glucose, IFG) 和糖耐量受损 (impaired glucose tolerance, IGT)。所述方法包括对所述患者施用在治疗上有效剂量的长效胰岛素，其中所述在治疗上有效剂量的所述长效胰岛素降低所述患者进展到 2 型糖尿病的风险。

2. 一种降低被诊断为选自下组的疾病或病况的患者新发心绞痛风险的方法：空腹葡萄糖受损 (impaired fasting glucose, IFG)，糖耐量受损 (impaired glucose tolerance, IGT)，及 2 型糖尿病，其中所述诊断为 2 型糖尿病的患者是未用过药物的 (drug naïve) 或是接受口服抗糖尿病剂，所述方法包括对所述患者施用在治疗上有效剂量的长效胰岛素，其中所述治疗上有效剂量的所述长效胰岛素降低新发心绞痛的风险。

3. 一种降低被诊断为选自下组的疾病或病况的患者中的微血管事件风险的方法：空腹葡萄糖受损 (impaired fasting glucose, IFG)，糖耐量受损 (impaired glucose tolerance, IGT)，及 2 型糖尿病，其中所述诊断为 2 型糖尿病的患者是未用过药物的或是接受口服抗糖尿病剂，所述方法包括对所述患者施用在治疗上有效剂量的长效胰岛素，其中所述治疗上有效剂量的所述长效胰岛素降低微血管事件的风险。

4. 一种预防被诊断为选自下组的疾病或病况的患者进展到 2 型糖尿病的方法：空腹葡萄糖受损 (impaired fasting glucose, IFG)，糖耐量受损 (impaired glucose tolerance, IGT)。所述方法包括对所述患者施用在治疗上有效剂量的长效胰岛素，其中所述在治疗上有效剂量的所述长效胰岛素降低了所述患者进展到 2 型糖尿病的风险。

5. 一种预防被诊断为选自下组的疾病或病况的患者新发心绞痛的方法：空腹葡萄糖受损 (impaired fasting glucose, IFG)，糖耐量受损 (impaired glucose tolerance, IGT)，及 2 型糖尿病，其中所述诊断为 2 型糖尿病的患者是未用过药物的或是接受口服抗糖尿病剂，所述方法包括对所述患者施用在治疗上有效剂量的长效胰岛素，其中所述治疗上有效剂量的所述长效胰岛素降低新发心绞痛的风险。

6. 一种在被诊断为选自下组的疾病或病况的患者中预防微血管事件的方法：空腹葡萄糖受损 (impaired fasting glucose, IFG)，糖耐量受损 (impaired glucose tolerance, IGT)，及 2 型糖尿病，其中所述诊断为 2 型糖尿病的患者是未用过药物的或是接受口服抗糖尿病剂，所述方法包括对所述患者施用在治疗上有效剂量的长效胰岛素，其中所述治疗上有效剂量的所述长效胰岛素预防微血管事件。

7. 一种延迟被诊断为选自下组的疾病或病况的患者进展到 2 型糖尿病的方法：空腹葡萄糖受损 (impaired fasting glucose, IFG) 和糖耐量受损 (impaired glucose tolerance, IGT)，所述方法包括对所述患者施用在治疗上有效剂量的长效胰岛素，其中所述在治疗上有效剂量的所述长效胰岛素延迟所述患者进展到 2 型糖尿病。

8. 根据权利要求 3 和 6 任一项的方法，其中所述微血管事件是临床微血管事件。

9. 根据权利要求 8 的方法，其中所述微血管事件选自下组：神经病，视网膜病变和肾病。

10. 根据权利要求 9 的方法，其中所述肾病的特征是肾衰竭，晚期肾病，或肾死亡。

11. 一种降低被诊断为选自下组的疾病或病况的患者需要通过激光手术或玻璃体切割术治疗的危险的方法：空腹葡萄糖受损 (impaired fasting glucose, IFG)，糖耐量受损

(impaired glucose tolerance, IGT), 及 2 型糖尿病, 其中所述诊断为 2 型糖尿病的患者是未用过药物的或是接受口服抗糖尿病剂, 所述方法包括对所述患者施用在治疗上有效剂量的长效胰岛素, 其中所述治疗上有效剂量的所述长效胰岛素降低所述患者需要通过激光手术或玻璃体切割术治疗的风险。

12. 一种在被诊断为选自下组的疾病或病况的患者中减少基线血清肌酸酐加倍的方法: 空腹葡萄糖受损 (impaired fasting glucose, IFG), 糖耐量受损 (impaired glucose tolerance, IGT), 及 2 型糖尿病, 其中所述诊断为 2 型糖尿病的患者是未用过药物的或是接受口服抗糖尿病剂, 所述方法包括对所述患者施用在治疗上有效剂量的长效胰岛素, 其中所述治疗上有效剂量的所述长效胰岛素在所述患者中减少基线血清肌酸酐加倍。

13. 一种降低被诊断为选自下组的疾病或病况的患者认知损害风险的方法: 空腹葡萄糖受损 (impaired fasting glucose, IFG), 糖耐量受损 (impaired glucose tolerance, IGT), 及 2 型糖尿病, 其中所述诊断为 2 型糖尿病的患者是未用过药物的或是接受口服抗糖尿病剂, 所述方法包括对所述患者施用在治疗上有效剂量的长效胰岛素, 其中所述治疗上有效剂量的所述长效胰岛素降低所述患者的认知损害风险。

14. 根据权利要求 13 的方法, 其中所述患者在简易智力状态检查 (Mini-Mental Status Exam(MMSE)) 中得到 24 分或更少。

15. 一种降低被诊断为选自下组的疾病或病况的患者血液中甘油三酯浓度的方法: 空腹葡萄糖受损 (impaired fasting glucose, IFG), 糖耐量受损 (impaired glucose tolerance, IGT), 及 2 型糖尿病, 其中所述诊断为 2 型糖尿病的患者是未用过药物的或是接受口服抗糖尿病剂, 所述方法包括对所述患者施用在治疗上有效剂量的长效胰岛素, 其中所述治疗上有效剂量的所述长效胰岛素降低所述患者血液中的甘油三酯浓度。

16. 一种降低被诊断为选自下组的疾病或病况的患者血液中胆固醇浓度的方法: 空腹葡萄糖受损 (impaired fasting glucose, IFG), 糖耐量受损 (impaired glucose tolerance, IGT), 及 2 型糖尿病, 其中所述诊断为 2 型糖尿病的患者是未用过药物的或是接受口服抗糖尿病剂。所述方法包括对所述患者施用在治疗上有效剂量的长效胰岛素, 其中所述治疗上有效剂量的所述长效胰岛素降低所述患者血液中的胆固醇浓度。

17. 根据权利要求 3 和 6 任一项的方法, 其中所述患者在施用所述长效胰岛素之前的 $HbA1c \geq 6.4$ 。

18. 根据权利要求 3 和 6 任一项的方法, 其中所述患者在施用所述长效胰岛素之前有心房纤维颤动的历史。

19. 根据权利要求 18 的方法, 其中所述微血管结果是临床微血管结果。

20. 根据权利要求 18 的方法, 其中所述微血管结果是基于实验室的微血管结果。

21. 根据权利要求 18 的方法, 其中所述微血管结果是下述的综合: 激光手术或玻璃体切割术或糖尿病视网膜病致盲; 肾死亡发展或需要肾脏替代治疗 (透析或移植); 血清肌酸酐加倍; 或微白蛋白尿严重程度从更低进展至更高。

22. 根据前述任一项权利要求的方法, 其中所述长效胰岛素选自下组: 甘精胰岛素, 地特胰岛素 (insulin detemir) 和德谷胰岛素 (insulin degludec)。

23. 根据前述任一项权利要求的方法, 其中所述长效胰岛素是甘精胰岛素。

24. 一种制品, 其包括

- 包装材料；
- 长效胰岛素；以及
- 包含在包装材料内的标签或包装内说明书，表明接受长效胰岛素治疗的患者可以通过根据权利要求 1-23 任一项的方法来治疗。

25. 一种制品，其包括

- 包装材料；
- 甘精胰岛素；以及
- 包含在包装材料内的标签或包装内说明书，表明接受长效胰岛素治疗的患者可以通过根据权利要求 1-23 任一项的方法来治疗，其中心血管结果、全因死亡率或癌症的风险在这种治疗中与标准的降血糖治疗相比没有改变。

26. 根据权利要求 25 的制品，其中就任何器官特异性类型的癌症而言，所述癌症的风险与标准的降血糖治疗相比没有改变。

27. 根据权利要求 24 至 26 任一项的制品，其中所述长效胰岛素选自下组：甘精胰岛素，地特胰岛素和德谷胰岛素。

28. 根据权利要求 24 至 26 任一项的制品，其中所述长效胰岛素是甘精胰岛素。

基底胰岛素治疗

[0001] 说明书

[0002] 本发明涉及长效胰岛素,尤其是甘精胰岛素在降低患者进展到 2 型糖尿病的风险的方法、降低患者新发心绞痛风险的方法以及降低患者微血管事件风险的方法中的用途,包括将治疗上有效剂量的长效胰岛素施用于有需要的所述患者,其中所述治疗上有效剂量的长效胰岛素降低了所述风险。

[0003] 胰腺的基底胰岛素分泌是是将正常个体内空腹血糖 (FPG) 水平维持在 5.6mmol/l (100mg/dl) 以下的原因,而 FPG 水平的升高表示存在内源性的空腹胰岛素分泌不足以克服潜在的胰岛素抗性。这种代谢异常随时间而进展,且体现在葡萄糖和 HbA1c 水平的逐渐增高。它和它的进展也是心血管结局的风险因素,无论是否存在糖尿病 [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]。它们还是患空腹葡萄糖受损 (impaired fasting glucose, IFG) 或糖耐量受损 (impaired glucose tolerance, IGT) 的人糖尿病发病 (incident diabetes) 风险因素。

[0004] 尽管葡萄糖水平升高与心血管结局之间有联系,但采用胰岛素加其他降糖药物的高强度降糖对比低强度降糖的大量结局试验并未观察到明确的心血管获益 [8],而且这些试验中的一个发现了死亡率增加 [9]。此外,这些实验里的两种治疗方式中都使用了基底胰岛素,所以得不出关于其独立的心血管作用的结论。值得注意的是,在胰岛素使用上差别最大的试验是在新诊断出糖尿病的人群中进行的,并且在延长的随访过程中报告了心肌梗死和死亡率分别有 15% 和 13% 的降低 [10]。然而这个试验并不局限于对心血管结局处于高风险的人群,而且在试验期间,治疗组没有达到和维持正常的空腹葡萄糖水平。

[0005] 这些结果证明胰岛素本身可能具有心脏保护效果 [11, 12, 13],证明了具有可预测持续时间和低的低血糖风险的长效胰岛素制备物的有效性,而且证明了外源性胰岛素治疗可减缓在胰腺功能障碍中随时间的衰退 [14, 15, 16]。甘精胰岛素初始干预改善临床结局 (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention, ORIGIN) 试验是经设计以明确测试在具有 IFG、IGT 或早期糖尿病和附加的心血管风险因素的人群中此种可能性的大型国际多中心随机化对照试验 [17]。

[0006] 糖尿病及心血管疾病

[0007] 患有 2 型糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 的人群具有增加的动脉粥样硬化性疾病 (包括冠心病、中风和周围性血管疾病) 的风险。糖尿病本身,而不只是血脂障碍、高血压和肥胖症的相关风险因素,造成了很大一部分的此种风险 [18]。尤其高血糖症的水平可起关键作用。虽然血糖升高与微血管并发症之间的关系已被公认,其与动脉粥样硬化形成 (atherogenesis) 的关系直到最近也较少有记录 [19, 20, 21, 22]。一项在芬兰的患 2 型糖尿病的中老年人群中进行的、预期的、基于人群的研究显示,基线空腹血糖 (FBG) 或 HbA1c 与冠心病死亡率之间有进展性的联系 [23]。在 WESDR 数据库中,30 岁或以上被诊断出糖尿病的人群每增加 1% 的糖化血红蛋白,在来自血管原因的死亡率上就有统计学上显著的增加 [24]。Islington Diabetes Survey 发现餐后 2 小时血糖 (2-hour postprandial glucose) 或 HbA_{1c} 与冠心病之间有进展性的联系,与 2 小时葡萄糖测试的联系更强 [25]。在 San Antonio Heart Study 中,高血糖症的水平是全因死亡率和心血管死亡率的有力的

独立预测因子 [26]。

[0008] 糖耐量受损、空腹葡萄糖受损及心血管风险

[0009] 越来越多的证据表明,2 型糖尿病相关的大血管并发症风险的增加也扩展到了患有葡萄糖异常而不符合真正糖尿病 (frank diabetes) 标准的人。美国糖尿病协会 (American Diabetes Association, ADA) 将 IGT 定义为 75 克口服葡萄糖负荷后 2 小时葡萄糖水平 (PPG) 为 7.8–11.1mM (140–199mg/dL), FPG 水平低于 7.0mM (126mg/dL)。ADA 最近认可了一个新的 IFG 种类,定义为空腹葡萄糖为 6.1–6.9mM (110–125mg/dL) [27]。心血管病是美国人口中的主要死因,而且在糖尿病、IGT、IFG 人群中尤其普遍并预示死亡 [18]。心血管事件的过度风险表征 IGT 和 IFG 以及 2 型糖尿病,并且存在从最轻度的血糖异常开始并发展到糖尿病范围的连续风险 [28, 29, 30]。这种“血糖代谢障碍 (dysglycemia)”及其与心血管疾病的联系是现在很多研究兴趣的焦点 [31]。

[0010] 美国糖尿病协会在约 15 年前将诊断为糖尿病的空腹葡萄糖水平从 140mg/dL 下调到了 126mg/dL (7.8 到 7.0mM)。这么做是因为认可了相比 140mg/dL (7.8mM), 126mg/dL (7.0mM) 的空腹水平与 200mg/dL (11.1mmol) 的 2 小时负荷后水平 (2-hour post-load level) 关联更密切,而超过所述 200mg/dL (11.1mmol) 的 2 小时负荷后水平则微血管疾病的风险开始上升 [27]。然而,这个新的阈值并不是因为任何关于大血管疾病的特殊重要性而选出的,所述大血管疾病仍是患 IGT、IFG 和糖尿病的人群中发病和死亡的主因。

[0011] Hoorn 研究发现在包括血糖水平从正常延伸到糖尿病范围的人群的男人和女人的一般群体中 2 小时负荷后葡萄糖 (2-hour post-load glucose) 值更高和 HbA_{1c} 增加者全因死亡率及心血管死亡风险的增加 [32]。在 EPIC Norfolk 研究中,在 4662 人的群体中 1% 的 HbA_{1c} 增加与 28% 的死亡风险增加及约 40% 的心血管或冠心病死亡率增加相关 [33]。虽然这个试验包含了糖尿病患者个体,而且发现糖尿病在与 HbA_{1c} (另一个独立预测因子) 分别评估时,是心血管风险的独立预测因子;但在包含了两者的同一个分析中,只有 HbA_{1c} 而非糖尿病预测了心血管死亡 (CV death)。这相对于糖尿病的有或无,进一步阐明了葡萄糖提升与心血管风险之间的关联。类似地,一项在非糖尿病的年长女性中的研究发现全因死亡率和冠心病与空腹血浆葡萄糖显著相关 [34]。

[0012] 在来自奥斯陆的研究中,40–59 岁的非糖尿病人如果 FPG 大于 85mg/dL (4.7mM), 就具有显著更高的心血管死亡率 [35]。对一些预期的欧洲定群研究的长期随访证实, FPG 值和 2 小时餐后葡萄糖值的最高 2.5% 的非糖尿病人中的心血管相关死亡风险较高 [35]。来自 20 个定群研究的数据的荟萃回归分析发现,即使在诊断糖尿病的截断点以下,葡萄糖水平和心血管风险之间也存在进展性的联系 [29]。同样地,在 7018 例中年非糖尿病人的 23 年的 Paris Prospective 研究中,空腹葡萄糖或 2 小时餐后血糖增加与总死亡率及冠心病死亡率以梯度的、非阈值关系相关 [36]。

[0013] Ω -3 脂肪酸研究的基本原理

[0014] 在过去的 30 年里,关于 Ω -3 多不饱和脂肪酸 (Ω -3PUFA 或 n-3PUFA) 在冠心病 (CHD) 中的作用的知识快速膨胀 [37]。 Ω -3PUFA 包括亚麻酸以及二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA)。亚麻酸是一种饮食来源包括大豆和菜籽油/芸苔油 (canola oils) 所提供的必需脂肪酸。EPA 和 DHA 也通过饮食来源 (例如鱼油) 提供,但也可以通过亚麻酸的链延伸和去饱和作用得到。

[0015] Ω -3PUFAs 抑制血小板聚集, 并且是抗炎的 [37]。研究过的 n-3PUFA 的潜在心脏保护作用包括减少循环的促动脉粥样硬化 (proatherogenic) 和促血栓形成 (prothrombotic) 因子, 如花生四烯酸、血栓素 A_2 、纤维蛋白原、血小板来源的生长因子、以及血小板活化因子, 还有循环的甘油三酯、乳糜微粒、以及脂蛋白 (a) (Lp(a))。相反地, 已显示 n-3PUFA 施用增加心脏保护因子的循环, 所述心脏保护因子如前列环素、组织纤维蛋白溶酶原激活剂、内皮来源的舒张因子、以及高密度脂蛋白胆固醇 (HDL cholesterol)。

[0016] 流行病学研究 [37] 的数据是混合的, 但总的来说, 暗示了 n-3PUFA 摄入与不良心血管事件风险降低之间的联系, 尤其是突然死亡或冠心病 (CHD) 导致的死亡。其他心血管事件如心肌梗死的比率, 与 n-3PUFA 的摄入或低血浓度量的关联则较不紧密。

[0017] 完成了一些重要的次级干预研究 (secondary intervention studies), 所述研究都是在心肌梗死存活者中完成, 检查 n-3PUFA 摄入对于心血管风险降低的影响。在 Diet And Reinfarction Trial (饮食与再梗死试验, DART) 中, 在给予鱼类增加的饮食的人中, 对比无饮食建议的人, 观察到 2 年以上全因死亡率的 29% 的降低 [38]。在 Lyon Diet Heart Study 中, 平均 27 个月的随访中, 富含 n-3PUFA 的饮食在心血管死亡或非致命心肌梗死风险方面赋予 73% 的降低 [39]。最终, 非盲的 GISSI-Prevenzione Trial [40] 在平均每日消耗 850-882mg 的 n-3PUFA 的 11324 例心肌梗死存活者群体中, 证明在心血管死亡、非致命心肌梗死、和非致命中风的组合结局方面的相对风险 (relative risk) 降低 15%。

[0018] GISSI 里 n-3PUFA 治疗的总体益处可归因于全因心血管死亡及突然死亡风险的减少, 对心肌梗死或中风的发病率则影响极小。

[0019] 已证明 n-3PUFA 的很少不良作用。在一些试验中已经注意到患糖尿病的参与者血糖上升, 轻微的出血倾向, 低密度脂蛋白 (LDL) 浓度增加, 以及 PAI-1 水平升高。这些效果尚未在更大的试验中证实, 而在更长的研究中 LDL 效果看起来是暂时的 (可能涉及 n-3PUFA 的甘油三酯降低作用)。一篇近期的文章 [41] 将 n-3PUFA 在初级和次级的高甘油三酯血症状态 (如血糖代谢障碍) 中描述为安全和有效的。近期美国国立卫生研究院 (NIH) 关于患糖尿病的人群中 n-3PUFA 的功效和安全性的研讨会做出如下结论: 需要患糖尿病的群体中 n-3PUFA 的进一步干预研究以弄清这些问题。

[0020] 因为集合的证据表明 n-3PUFA 摄入的增加可保护有心血管发病和死亡风险的患者免遭未来的事件, 尤其是心血管死亡, 这种作用剂被选作用于 ORIGIN Study 中血糖代谢障碍的 (dysglycemic) 参与者的单独治疗。鉴于群体的脂质异常和促血栓形成 (prothrombotic) 的趋势, 这两者都可通过 Ω -3PUFA 增强而被有利地影响, Ω -3PUFA 可在血糖代谢障碍的背景 (setting) 中有更为深远的影响。

[0021] 甘精胰岛素研究的基本原理

[0022] ORIGIN 研究是一项对胰岛素用于在患糖耐量受损 (IGT)、空腹葡萄糖受损 (IFG) 或早期 2 型糖尿病的参与者中减少心血管发病和死亡风险的大规模干预试验。这项研究首字母缩写为 ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention)。

[0023] 虽然人们对美国人口中的心血管风险因素的认识增强了 (例如对血压和血脂障碍 (dyslipidemia) 的定期监测和干预), 但直到最近, 与血糖代谢障碍相关的心血管疾病的过度风险极少受到承认。因此, 患有 IFG 或 IGT 的人很少以旨在降低血糖水平的干预性治疗。这在某种程度上是因为轻度高血糖症往往是无症状的 (如对于高血压和高血脂症的

情况),还因为现存的抗高血糖治疗对相关发病的感知风险(例如一些药剂的促低血糖症趋势)。此外,没有数据来评估在患 IFG 或 IGT 的人中降低血糖是否会减少微血管疾病。

[0024] 证据已为心肌梗死时开始胰岛素治疗的有益效果提供了支持。在 DIGAMI 研究中 [42],患有急性心肌梗死的住院糖尿病患者被分派入院接受 IV 胰岛素-葡萄糖输注,然后是集中的慢性门诊胰岛素治疗,与标准治疗相比,胰岛素治疗的参与者全因死亡率显著减少了 28%。这些死亡在病理学上大多数是心血管的。在之前未使用过胰岛素的、心肌梗死前低心血管风险的患者组中观察到了最显著的死亡率减少。在这些个体里,甚至在出院前(pre-discharge)(而心肌梗死后尚在住院时)就观察到生存期的显著差异,并且在长期随访过程中也观察到同一人群中生存期的提高。

[0025] 胰岛素治疗的部分益处可能是由于心肌梗死后的长期血糖过多(glycemia)的改善,但住院期间的快速获益表明,胰岛素除了长期血糖控制以外的其他更敏锐的效果可起作用。这可包括血小板功能的改善、PAI-1 水平的降低、以及循环的游离脂肪酸水平的胰岛素介导的降低,结果是血脂障碍的改善和心肌氧需求的降低。慢性胰岛素治疗可因此针对甚至亚急性发作的局部缺血的积累的毒性影响和动脉粥样硬化的进展提供一定程度的保护。

[0026] 一项来自比利时的近期研究 [43] 巩固了胰岛素治疗在危重症受试者中的有益作用。在这项试验中,危重护理的术后患者具有高于 110mg/dL (6.1mM) 的随机血糖值,其在重症监护病房(ICU)中或以胰岛素输注治疗以将血糖降到 80-110mg/dL (4.4-6.1mM) 的范围;或是只在血糖超过 215mg/dL (11.9mM) 时才接受胰岛素输注以将血糖降到 180 和 200mg/dL (10-11.1mM) 之间。12 个月的随访显示,干预组的总死亡率有显著减少(8.0%,对比对照组中的 4.6%);大部分的获益可以归因于在 ICU 中 5 天以上的受试者群。相比对照组,干预组的住院死亡率、败血症、急性肾功能衰竭和血液透析发生率,以及输液需求也显著减少了。

[0027] 在 IGT、IFG、或糖尿病人群中使使用外源性胰岛素可能赋予几种潜在的代谢和心血管获益 [44, 45, 46, 47, 48]:

[0028] 1. 它可以良好地滴定且持久度高(相比于口服抗糖尿病药剂),这个事实可能转化为强有力的效果,以延迟目标组织对于血糖过多毒性水平的暴露。

[0029] 2. 对循环的游离脂肪酸(FFA)的胰岛素介导的抑制会:

[0030] - 减少极低密度脂蛋白(VLDL)合成并改善脂蛋白谱(lipoprotein pattern)(即降低甘油三酯,并增加高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C));

[0031] - 在 β 细胞水平及胰岛素的目标组织上减少脂毒性(lipotoxicity);

[0032] - 在缺血的心肌减少强制性氧化代谢。

[0033] 3. 外源性胰岛素会预防由于应激(stress)导致的代谢性的代偿失调,其或为轻微且频繁(即每日应激和小的疾病或伤害),或为严重且更少见(即大的伤害、疾病、手术、血管事件)。即使有药理学促分泌素或致敏剂存在,这些应激事件也通常会抑制内源性胰岛素响应;外源的、注入的胰岛素不会以这种方式被抑制。

[0034] 4. 患 IFG、IGT、或糖尿病的个体内一氧化氮介导的血管舒张和内皮功能是异常的。此外,内皮炎症的标志物增加。这些异常全都通过胰岛素治疗而改善 [49, 50, 51, 52]。

[0035] 甘精胰岛素((Gly A21)Arg(B31)Arg(B32)人胰岛素)是一种经批准的胰岛素类

似物,其特征为平滑的 24 小时葡萄糖降低效果,而没有确定的峰值。作为基底胰岛素的补充,甘精胰岛素能够良好地滴定,并且除由其降葡萄糖作用来决定的上限外没有剂量上限。进行了一项双盲的试验 (HOE901/1021) 以探索甘精胰岛素施用于患有 IGT、IFG、或早期糖尿病的人群的安全性和可行性。参与者被限制在一个治疗中心两周,在此期间他们接受了适应于他们肥胖程度的限制热量的饮食,而甘精胰岛素或安慰剂被滴定至有作用 (FPG 在 80-95mg/dL, 4.4-5.3mM)。在研究的开始和结尾进行了适中的运动挑战。13 例患有 IGT、IFG、或早期糖尿病的参与者接受了甘精胰岛素,而 4 例被给予安慰剂胰岛素。这 13 例甘精胰岛素受试者中有 2 例经历了低血糖症,相比之下安慰剂处理组没有受试者经历低血糖症。所有的发作均是温和的,通常在午餐或晚餐之前(但对锻炼没有反应),并且在吃零食或吃饭时快速解决。基于这项先导研究,即使执行了用于限制热量的饮食,甘精胰岛素在这个人群中也呈现出低血糖症的低风险。这项先导研究开辟了在 ORIGIN 中全面研究甘精胰岛素在高血糖症的慢性强化治疗中跨越整个血糖代谢障碍的人群的安全性和功效的道路。

[0036] 延长 ORIGIN 试验的基本原理

[0037] 在 2008 年春,一些研究报告了关于在患 2 型糖尿病的人中降低葡萄糖的干预效果的新数据。这些研究包括:(a)United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 对患新诊断的糖尿病的人的被动随访 [53];(b)ACCORD 研究的 10251 例患有确定的糖尿病(平均持续期为 10 年)且高心血管风险的人 [54];(c)ADVANCE 研究的 11140 例患有确定的糖尿病(平均持续期为 8 年) [55] 且高心血管风险的人;(d)VA 糖尿病试验 (VADT) 的 1791 例(主要为男性)患有确定的糖尿病且高心血管风险的人(尚未发表);以及(e)PROACTIVE 研究 [56],在 5238 例患有确定的糖尿病(平均持续期为 8 年)且高心血管风险的人中测试了吡格列酮与安慰剂对比的效果。所有这些发现都是在 ORIGIN 招募完成之后报告的,并且除 PROACTIVE 研究之外都报告了更高强度对比更低强度的葡萄糖降低对心血管结局的影响。

[0038] 这些研究的数据通常与假设一致,所述假设为葡萄糖代谢的干预可在患 2 型糖尿病的人体内减少心血管结局。特别地,在 UKPDS 参与者 17 年的随访后心肌梗死率 15% 的显著降低和死亡风险 13% 的显著降低(且积极治疗阶段结束 8.5 年后) [53];在 ACCORD 试验中 3.5 年的随访过程中心心肌梗死风险 24% 的显著降低和暗示了综合心血管结局降低的趋势 [54];在 VADT 中心心肌梗死风险 17% 的显著降低,暗示了综合心血管结局降低的趋势 [57];以及在 PROACTIVE 中在 2.9 年的随访过程中心心肌梗死、中风或心血管死亡 16% 的降低连同暗示了主要综合心血管结局降低的趋势,都支持这种可能性。遗憾的是,ACCORD 研究缩短的随访期(由于治疗组死亡率上升)妨碍了其确定是否存在长期获益的能力。而且,在 ADVANCE 中用了约 5 年随访中的 3 年才得到稳定(但低量)的组间 HbA1c 差异的事实,VADT 的小样本容量和低检验效力 (low power),以及 PROACTIVE 实验的短随访期都降低了这些研究明确检测获益的能力。

[0039] 确实,对这些试验的事件曲线的检查以及 DCCT 在患 1 型糖尿病的人中长期的随访研究 [58] 表明降葡萄糖干预的任何心血管获益需要在血糖稳定或达到治疗差异后至少 3 年才开始变得明显,且超过 5 年才会可清晰地检测。例如,在 UKPDS 肥胖症研究中,二甲双胍对于心肌梗死和死亡风险的影响只在 4-5 年之后才变得明显 [59]。

[0040] 这些试验也指示,葡萄糖代谢干预在患有更早进展或更少进展的糖尿病的人中可能更有效。这样 UKPDS 在患新诊断的糖尿病的人中鉴定了长期的心血管获益 [53],而

ACCORD 试验报告了在预期鉴定的其基线 HbA1c 水平低于 8% 参与者亚组中心血管综合结局明确减少超过 20% [54]。最后, VADT 研究者们展示的数据 [57] 表明糖尿病持续时间更短的参与者们可从葡萄糖代谢干预中实现更大的心血管获益。

[0041] ORIGIN 试验的平均随访期为 3.5 年, 到 2008 年 7 月, 而最初是计划在约 4.5 年的中位随访期后结束的。它具有一些独特的特征, 解决了很多由上述试验所提出的问题 [60] :

[0042] (a) 研究了处于高心血管风险但处于糖代谢障碍更早阶段的参与者。

[0043] (b) 参与者的基线 HbA1c 水平较低, 有“前驱糖尿病 (prediabetes)”、新诊断的糖尿病、或是相对短的 5 年平均糖尿病持续期。

[0044] (c) 经设计以测试胰岛素替代治疗 (即如通过空腹血浆葡萄糖测量的、胰岛素介导的血糖量正常) 与常规治疗对比的效果, 并且不检测较低与较高的 HbA1c 水平对比的效果。

[0045] (d) 胰岛素替代治疗也降低游离脂肪酸的水平, 所述游离脂肪酸本身就是心血管结局的显著风险因素。

[0046] (e) 持续为通过有经验的 IDMC 来监测, 所述 IDMC 目前为止没有引发过任何安全性的担忧。

[0047] 总之, 以下的考量均支持 ORIGIN 的 24 个月延长 :

[0048] (a) 近期的研究表明, 如果对葡萄糖代谢干预存在心血管获益, 那么需要在稳定的差异后多达 5 年才显现可检测。

[0049] (b) 所述延长会测试多于 5 年的稳定差异。

[0050] (c) 所属延长允许进一步的事件的自然增长, 并能增加效力。

[0051] (d) ORIGIN 是唯一在患有早期血糖代谢障碍的人群中进行胰岛素介导的干预的试验, 所述人群代表了大量处于心血管结局高风险的人。

[0052] (e) 所述研究的假设保持不变。

[0053] (f) 延长所述研究的计划仅是基于上述考量, 而并不基于中间结局数据的任何分析, 其只被 IDMC 看过。

[0054] 研究目的

[0055] 主要目的

[0056] 确定甘精胰岛素介导的血糖量正常是否能在患有 IFG、IGT 或早期 2 型糖尿病的血管疾病高风险的人群中减少心血管发病率和 / 或死亡率 ;

[0057] 确定 $\Omega-3$ 多不饱和脂肪酸 (n-3PUFA) 是否能在患有 IFG、IGT 或早期 2 型糖尿病的人群中减少心血管死亡率。

[0058] 次要目的

[0059] 甘精胰岛素研究的次要目的是确定甘精胰岛素介导的血糖量正常是否能减少 :

[0060] - 总死亡率 (所有原因)

[0061] - 糖尿病的微血管结局风险 (综合结局 : 肾脏或眼事件)

[0062] - IGT 或 IFG 至 2 型糖尿病的进展率

[0063] $\Omega-3$ PUFA 研究的次要目的是确定 n-3PUFA 是否减少 :

[0064] - 主要血管事件 (如下的复合 : 心血管死亡、心肌梗死、或中风)

[0065] - 全因死亡率

[0066] - 突然的意外死亡、非突然的心律失常死亡、未被目击的死亡、或复苏的心脏停搏 (resuscitated cardiac arrest) 的复合

[0067] 下文中提供了关于心血管功效结局的定义。

[0068] 心血管死亡被定义为以下任意一种：

[0069] 突然的意外死亡：定义为突然且意外发生的死亡，其中所述死亡被目击且死亡时间已知；目击的死亡是由于：

[0070] • 经鉴定的心律失常（心电图 (ECG) 或至少监控器记录，或通过医师或护理人员用监控器目击的心律失常）

[0071] • 在没有预兆性心力衰竭或心肌梗死或其他死亡模式的情况下的心脏停搏或心血管性虚脱

[0072] • 患者从突然的心脏停搏中复苏，后来因此事件的后遗症而死亡，或在尝试复苏过程中死亡的患者。

[0073] 非突然的心律失常死亡：定义为由于有记录的心律失常而死亡，其死亡是非突然且非意外的，并且与心肌缺血的证据无关（例如患有复发的心动过速或心动过缓、在医院收治后 6 小时死亡的患者）。

[0074] 未被目击的死亡：死亡时间未知而发生的死亡。在这种情况下，患者最后一次被看到时和死亡成为已知时之间的间隔会被记录下来。在一些情况下，可以认为是意外的。

[0075] 致命的心肌梗死 (MI)：下列三个情景中任意一项可被判定为致命的心肌梗死：

[0076] • 有记录的心肌梗死后发生的死亡，其中没有其他死亡原因的决定性证据。正在接受心肌梗死治疗并且以突然死亡作为与心肌梗死相关的终端事件的患者将被归类为心肌梗死相关的死亡。

[0077] • 最近的梗死的剖检证据，没有其他死亡原因的别的决定性证据。

[0078] • 致命的心肌梗死可能以陡然的死亡而判断，所述陡然的死亡具有暗示性的梗死标准但不符合心肌梗死的严格定义。所述暗示性的标准为胸部疼痛的表现以及下列其一：

[0079] • 指示心肌损伤的心电图变化或者

[0080] • 没有进展变化的异常的心脏标志物（即患者在随后的牵引 (draw) 之前便死亡）或者

[0081] • 新的壁运动异常的其他证据

[0082] 心力衰竭死亡：因为心力衰竭的死亡，所述死亡具有临床的、放射学的、或尸体解剖的心力衰竭证据，但没有其他原因的证据，如缺血、感染、节律障碍。心源性休克包括在内。

[0083] 侵入性心血管干预后死亡：包括心血管手术 30 天内发生的死亡，或心脏导管插入、心律失常消融、血管成形术、经皮腔内斑块旋切术、支架放置、或其他侵入性的冠状动脉或周围血管干预 7 天内发生的死亡。

[0084] 由中风引发的死亡：由于中风引起且在中风的迹象 / 症状 30 天内发生的死亡。

[0085] 其他心血管原因的死亡：其他心血管事件，包括肺栓子 (pulmonary emboli)，和腹主动脉瘤破裂。

[0086] 推测的心血管死亡：怀疑为心血管死亡的死亡，有可不满足其他标准的支持性临床证据（例如有心肌梗死典型的胸部疼痛，但没有满足心肌梗死标准的心电图或酶的记录

的患者)。

[0087] 未知原因的死亡:认定为心血管事件,除非有明确的外源性疾病证据的存在。

[0088] 非心血管死亡定义为存在非心血管原因的明确证据的任何死亡。非心血管死亡的类别包括:

[0089] 恶性肿瘤 (Malignancy)

[0090] • 胃肠恶性肿瘤

[0091] • 肺部恶性肿瘤

[0092] • 乳腺恶性肿瘤

[0093] • 前列腺恶性肿瘤

[0094] • 脑恶性肿瘤

[0095] • 皮肤恶性肿瘤

[0096] • 多部位恶性肿瘤

[0097] • 泌尿生殖恶性肿瘤

[0098] • 其他恶性肿瘤 (详细说明)

[0099] 不是由恶性肿瘤引起的其他非心血管死亡

[0100] 非致命的心肌梗死定义为以下任意一种:

[0101] 非程序性心肌梗死:

[0102] 或者是

[0103] 缺血性症状:(疼痛、呼吸困难、压迫)静止或加速的缺血性症状,二者其一持续 ≥ 10 分钟,其被研究者确定为对于缺血是次要的

[0104] 或者是

[0105] 与梗死一致的心电图变化:

[0106] • 无既往左心室肥大 (LVH) 或传导异常情况下,在两个连续导联 (leads) 中新的显著 Q 波 (或 V1-V2 中的 R 波)

[0107] • 在两个或更多连续导联中进展的 ST 段到 T 波的变化

[0108] • 新的左束支传导阻滞的发生

[0109] • 需要溶栓剂或 PCI 的 ST 段提高

[0110] 以及

[0111] 心脏标志物

[0112] 如果检测到肌钙蛋白:

[0113] • 当肌钙蛋白结果在坏死范围内,标志物的任何组合。

[0114] • 如果肌钙蛋白不在坏死范围内,则至少一个其他标志物必须为 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 。

[0115] • 如果肌钙蛋白在给定的范围,则心肌梗死的诊断下限将被认为是指示坏死的范围的最低值。

[0116] 如果未检测到肌钙蛋白:

[0117] • 如果肌酸激酶 (CK) 和肌酸激酶同工酶 (CKMB) 都被检测到,则二者的值都必须为 $\geq \text{ULN}$ 。

[0118] • 如果 CK 和 CKMB 都被检测到且 CK 值为 $< \text{ULN}$,则 CKMB 必须为 $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ 。

[0119] • 如果只检测到 CKMB,则必须为 $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ 。

- [0120] • 如果只检测到 CK, 则必须显示 $\geq 2x$ ULN 的连续变化。
- [0121] 其他心脏标志物 : 这些标志物将包括谷草转氨酶 (SGOT)、乳酸脱氢酶 (LDH)、或肌红蛋白 (myoglobin), 并且如果它们被检测出的话, 可以用来排除心肌损伤。在这种情况下, 它们必须展示出连续变化 ($\geq 2x$ ULN) 并应当只在心脏特异性标志物无效的时候使用。
- [0122] 程序性心肌梗死
- [0123] • 后 PCI 心肌梗死
- [0124] 或者是
- [0125] 新的病理性 Q 波 (可也具有其他明确记录的除中隔之外的壁运动异常)
- [0126] 或者是
- [0127] 心脏标志物 (24 小时程序内) : 标志物 $\geq 3x$ ULN, 并且如果上次测量 (last measure) 为 $\geq$ ULN, 则超过上次测量 $\geq 50\%$
- [0128] • 冠状动脉旁路移植术 (CABG) 后的心肌梗死
- [0129] 或者是
- [0130] 新的病理性 Q 波 (可也具有其他明确记录的除中隔之外的壁运动异常)
- [0131] 或者是
- [0132] CKMB (24 小时程序内) : CKMB $\geq 5x$ ULN, 并且如果上次测量为 $\geq$ ULN, 则超过上次测量 $\geq 50\%$
- [0133] 沉默性心肌梗死 :
- [0134] 据人们所公认, 有由于心肌梗死导致的心肌坏死的例子存在, 其未经临床确认。如果研究者 (基于对临床状况和心电图的回顾) 认为其发生了, 他 / 她应该提交信息来支持对未经临床确认的心肌梗死的诊断。支持需要至少成对的心电图, 显示新的和显著的 Q 波, 所述 Q 波不归因于心室内传导缺陷、左心室肥大、预激综合征、或电子测速装置。此外, 可能通过超声心动图的或新区的壁运动异常的其他证据来获得证实。事件裁决委员会 (Event Adjudication Committee, EAC) 将对临床报告的事件以盲化的方式进行评估, 并查明它们是否具有充足的信息来同意未经临床确认的显著事件已发生。此事件的时机会是显示新 Q 波的最早心电图。
- [0135] 非致命的中风
- [0136] 中风被定义为急性的局部神经性不足 (acute focal neurological deficit) 的存在 (除了可不是局部的蛛网膜下腔出血), 被认为是血管起源的, 并有持续超过 24 小时的迹象或症状。基于临床症状、剖检和 / 或 CT/MRI/ 其他成像模式, 中风将被归类为 :
- [0137] 确切或可能的缺血性中风
- [0138] 在 3 周内进行的 CT/MRI/ 其他成像模式在临床预期区域内或是正常或显示梗死的中风。缺血性中风的亚组包括 :
- [0139] • 腔隙性梗死—脑梗死伴随着 :
- [0140] • 意识及更高的心智功能维持
- [0141] • 典型的腔隙性综合征之一, 如纯机动性中风 (pure motor stroke)、纯感觉性中风 (pure sensory stroke)、感觉 - 机动性中风 (sensori-motor stroke)、或共济失调的轻偏瘫 (ataxic hemiparesis)。
- [0142] • 在 3 周内进行的 CT/MRI/ 其他成像模式或是正常或显示基底神经节、内囊、髓质、

或桥 (pons) 内的小梗死。

[0143] • 心因性血栓梗死 (Cardioembolic infarct)——脑梗死伴随：

[0144] – 无腔隙性特征存在

[0145] – 无明显的颈部大动脉的确切证据

[0146] – 主要的心因性血栓源存在（例如，心房颤动、过往 6 周内的心肌梗死、心肌病、心内膜炎、或人工瓣膜）

[0147] • 大动脉梗死

[0148] – 无腔隙性特征存在

[0149] – 无主要的心因性血栓源存在

[0150] – 颈部大动脉疾病的证据（例如有杂音 (bruit)，或超过 50% 的狭窄的复式扫描 (duplex scan) 证据）

[0151] • 未分类的梗死：非腔隙性的、心因性血栓的、或大动脉起源的脑梗死（包括一个以上潜在原因的中风）

[0152] 确切的出血性中风：

[0153] 通过 CT/MRI/ 其他成像模式或剖检证实有脑出血的确切的中风。不包括对于脑梗死、创伤、肿瘤内出血、或血管畸形续发的出血。

[0154] 确切的中风，类型不确定：

[0155] 不符合以上对于缺血性中风或出血标准的确切的中风。

[0156] 蛛网膜下腔出血：

[0157] 猝发头痛的典型临床综合征，有或无局部迹象，以及主要在蛛网膜下隙内出血的 CT/MRI/ 其他成像模式或脑脊液证据。

[0158] 血运重建程序包括以下任一项：

[0159] 经皮经腔冠状动脉成形术 (PCTA) (球囊 (balloon))

[0160] 带支架的经皮经腔冠状动脉成形术

[0161] 其他 PCI

[0162] 冠状动脉旁路移植术

[0163] 带支架的颈动脉血管形成术

[0164] 颈动脉内膜切除术

[0165] 带或不带支架的外围血管形成术

[0166] 外围血管手术（包括腹主动脉瘤修复）

[0167] 由于血管疾病的截肢（包括截指（趾）或局部截肢）

[0168] 复苏的心脏停搏

[0169] 复苏的心脏停搏定义为突然的心脏停搏，有或无预兆性心力衰竭或心肌梗死，其后患者通过心脏复律、心脏除颤或心脏复苏术而被复苏。这个定义排除了已知的短暂意识丧失如癫痫发作或血管迷走神经性发作，它们并不反映显著的心脏功能障碍。要符合这些事件的标准，所述患者还应当所述复苏后，在无人工生命支持的帮助下得到合理量的意识。

[0170] 心血管原因的住院治疗

[0171] 所有的住院治疗会通过数据中心用 MedDRA 词典来编码。心血管的住院治疗将被

定义为通过数据中心编码于 MedDRA 词典中的词条的任何住院治疗,其定位于心血管身体系统。

[0172] 心力衰竭的住院治疗

[0173] 心力衰竭的住院治疗定义为充血性心力衰竭的住院治疗,或经胸部 X 光确认的因施用静脉内利尿剂、利尿剂剂量增加和 / 或强心药而出现在急性护理环境 (急救室) 里。

[0174] 新的心绞痛

[0175] 新发的典型心绞痛,且有通过强度测试 (心电图、超声心动图 (ECHO)、或核) 而记录的缺血

[0176] 恶化中的心绞痛

[0177] 频率、持续期、和 / 或严重程度增长,且需要住院治疗和 / 或增加抗心绞痛药物的已知的心绞痛。

[0178] 不稳定的心绞痛

[0179] 不稳定的心绞痛定义为缺血性症状:(疼痛、呼吸困难、压迫) 静止或加速的缺血性症状,二者其一持续 ≥ 10 分钟,其被研究者确定为对于缺血是续发的。

[0180] 和

[0181] 与大多数近期心电图或此前稳定阶段过程中相比的缺血性的心电图变化:

[0182] - 两个连续肢体或胸导联中 $\geq 0.5\text{mm}$ 的短暂 ST 段低落

[0183] - 两个连续导联中 $\geq 1\text{mm}$ 的短暂 ST 提升 (或在 V1 或 V2 中的 ST 低落)

[0184] - 两个或更多连续导联中 $\geq 2\text{mm}$ 的短暂 T 波变化

[0185] 或

[0186] 心脏标志物

[0187] - 暗示心肌损伤的心脏标志物, $\geq \text{ULN}$ 但不满足心肌梗死标准。如使用肌钙蛋白,必须在“暗示的”(中间的) 坏死范围内。

[0188] 血管的截肢术

[0189] 对肢干或部分肢干的截肢,其对于血液功能不全是次要的。

[0190] 认知功能

[0191] 通过连续的认知测验来定义 (例如简易智力状态检查 (MMSE))。

[0192] 下文中有关于微血管结局变量提供的定义:

[0193] 通过以下任一项的发生将满足综合的微血管结局:

[0194] - 血清肌酐酸比研究基线翻倍 (筛选值);

[0195] - 蛋白尿进展;采用附表中的定义,其定义为从正常白蛋白尿 (normoalbuminuria) 到微白蛋白尿 (microalbuminuria) 或临床蛋白尿的变化,或是从微白蛋白尿到临床蛋白尿的变化。

[0196] 正常白蛋白尿、微白蛋白尿和临床蛋白尿的定义

[0197]

方法	正常白蛋白尿	微白蛋白尿	临床蛋白尿
即时尿液的白蛋白：肌酐酞比例	< 30 mg/g	≥ 30 mg/g < 300 mg/g	≥ 300 mg/g
定时尿液收集物的白蛋白排泄	< 20 µg/min 或 < 30 mg/ 24 hrs	≥ 20 µg/min < 200 µg/min 或 ≥ 30 mg/ 24 hrs < 300 mg/ 24 hrs	≥ 200 µg/min 或 ≥ 300 mg/24 hrs
定时尿液收集物的总蛋白排泄	N/A	N/A	≥ 500 mg/24 hrs

[0198] - 肾脏替代治疗的需求（例如透析、肾移植），或由于肾衰竭而死亡

[0199] - 视网膜光凝固术或玻璃体切割术的使用，用于糖尿病视网膜病变，包括黄斑水肿。

[0200] 糖尿病与骨折发生的增加相关，而且脊椎骨折导致身高的降低。

[0201] 腰臀比（WHR）被用作人体健康及形成严重健康状况风险的指示物或量度。

[0202] 通过 ORIGIN 研究惊讶地发现虽然在死亡率或微血管结局中没有统计学上显著的差异，但甘精胰岛素治疗对于微血管结局有益的趋势是存在的。而且，随机化分配甘精胰岛素的未患糖尿病的参与者比标准护理的参与者较不可能形成试验方案所定义的糖尿病。同样，在甘精胰岛素的早期干预下，检测到了对于新发心绞痛发生的高度显著的作用。

[0203] ORIGIN 研究的结果是与长期持续的甘精胰岛素一同获得的。采用其他长效胰岛素如地特胰岛素（Levemir®）和德谷胰岛素（Tresiba®）的各研究导致了可比较的结果。

[0204] 因此，本发明的一个实施方案是一种在诊断为选自下组的疾病或病况的患者中降低进展到 2 型糖尿病的风险的方法：空腹葡萄糖受损（IFG）和糖耐量受损（IGT），所述方法包括对于所述患者施用治疗上有效剂量的长效胰岛素，其中所述治疗上有效剂量的所述长效胰岛素在所述患者中降低进展到 2 型糖尿病的风险。

[0205] 本发明的一个进一步的实施方案是一种在诊断为选自下组的疾病或病况的患者中降低新发心绞痛风险的方法：空腹葡萄糖受损（IFG）、糖耐量受损（IGT）、和 2 型糖尿病，其中所述诊断为 2 型糖尿病的患者是未用过药物的（drug naïve）或是接受口服抗糖尿病剂；所述方法包括对所述患者施用在治疗上有效剂量的长效胰岛素，其中所述治疗上有效剂量的所述长效胰岛素降低新发心绞痛的风险。

[0206] 本发明的一个进一步的实施方案是一种在诊断为选自下组的疾病或病况的患者中降低微血管事件风险的方法：空腹葡萄糖受损（IFG）、糖耐量受损（IGT）、和 2 型糖尿病，其中所述诊断为 2 型糖尿病的患者是未用过药物的或是接受口服抗糖尿病剂，所述方法包括对所述患者施用在治疗上有效剂量的长效胰岛素，其中所述治疗上有效剂量的所述长效胰岛素降低微血管事件的风险。

[0207] 本发明的一个进一步的实施方案是一种在诊断为选自下组的疾病或病况的患者中预防进展到 2 型糖尿病的方法：空腹葡萄糖受损（IFG），糖耐量受损（IGT）。所述方法包括对所述患者施用在治疗上有效剂量的长效胰岛素，其中所述在治疗上有效剂量的所述长

效胰岛素在所述患者中降低进展到 2 型糖尿病的风险。

[0208] 本发明的一个进一步的实施方案是一种在诊断为选自下组的疾病或病况的患者中预防新发心绞痛的方法：空腹葡萄糖受损 (IFG)，糖耐量受损 (IGT)，和 2 型糖尿病，其中所述诊断为 2 型糖尿病的患者是未用过药物的或是接受口服抗糖尿病剂，所述方法包括对所述患者施用在治疗上有效剂量的长效胰岛素，其中所述治疗上有效剂量的所述长效胰岛素降低新发心绞痛的风险。

[0209] 本发明的一个进一步的实施方案是一种在诊断为选自下组的疾病或病况的患者中预防微血管事件的方法：空腹葡萄糖受损 (IFG)，糖耐量受损 (IGT)，和 2 型糖尿病，其中所述诊断为 2 型糖尿病的患者是未用过药物的或是接受口服抗糖尿病剂，所述方法包括对所述患者施用在治疗上有效剂量的长效胰岛素，其中所述治疗上有效剂量的所述长效胰岛素预防微血管事件的风险。

[0210] 本发明的一个进一步的实施方案是一种在诊断为选自下组的疾病或病况的患者中延迟进展到 2 型糖尿病的方法：空腹葡萄糖受损 (IFG) 和糖耐量受损 (IGT)，所述方法包括对所述患者施用在治疗上有效剂量的长效胰岛素，其中所述在治疗上有效剂量的所述长效胰岛素在所述患者中延迟进展到 2 型糖尿病。

[0211] 本发明的一个进一步的实施方案是按照以上所述的，其中所述微血管事件是临床的微血管事件，具体地其中微血管事件选自下组：神经病、视网膜病变和肾病，优选其中所述肾病的特征为肾衰竭、晚期肾病，或肾死亡。

[0212] 本发明的一个进一步的实施方案是一种在诊断为选自下组的疾病或病况的患者中降低需要通过激光手术或玻璃体切割术治疗的风险的方法：空腹葡萄糖受损 (IFG)，糖耐量受损 (IGT)，和 2 型糖尿病，其中所述诊断为 2 型糖尿病的患者是未用过药物的或是接受口服抗糖尿病剂，所述方法包括对所述患者施用在治疗上有效剂量的长效胰岛素，其中所述治疗上有效剂量的所述长效胰岛素在所述患者中降低需要通过激光手术或玻璃体切割术治疗的风险。

[0213] 本发明的一个进一步的实施方案是一种在诊断为选自下组的疾病或病况的患者中减少基线血清肌酸酐加倍的方法：空腹葡萄糖受损 (IFG)，糖耐量受损 (IGT)，及 2 型糖尿病，其中所述诊断为 2 型糖尿病的患者是未用过药物的或是接受口服抗糖尿病剂，所述方法包括对所述患者施用在治疗上有效剂量的长效胰岛素，其中所述治疗上有效剂量的所述长效胰岛素在所述患者中减少基线血清肌酸酐加倍。

[0214] 本发明的一个进一步的实施方案是一种在诊断为选自下组的疾病或病况的患者中降低认知损害风险的方法：空腹葡萄糖受损 (IFG)，糖耐量受损 (IGT)，及 2 型糖尿病，其中所述诊断为 2 型糖尿病的患者是未用过药物的或是接受口服抗糖尿病剂，所述方法包括对所述患者施用在治疗上有效剂量的长效胰岛素，其中所述治疗上有效剂量的所述长效胰岛素在所述患者中降低认知损害风险，具体地其中所述患者在简易智力状态检查 (MMSE) 中得分为 24 或更低。

[0215] 本发明的一个进一步的实施方案是一种在诊断为选自下组的疾病或病况的患者血液中降低甘油三酯浓度的方法：空腹葡萄糖受损 (IFG)，糖耐量受损 (IGT)，及 2 型糖尿病，其中所述诊断为 2 型糖尿病的患者是未用过药物的或是接受口服抗糖尿病剂，所述方法包括对所述患者施用在治疗上有效剂量的长效胰岛素，其中所述治疗上有效剂量的所述

长效胰岛素在所述患者血液中降低甘油三酯浓度。

[0216] 本发明的一个进一步的实施方案是一种在诊断为选自下组的疾病或病况的患者血液中降低胆固醇浓度的方法：空腹葡萄糖受损 (IFG)，糖耐量受损 (IGT)，及 2 型糖尿病，其中所述诊断为 2 型糖尿病的患者是未用过药物的或是接受口服抗糖尿病剂。所述方法包括对所述患者施用在治疗上有效剂量的长效胰岛素，其中所述治疗上有效剂量的所述长效胰岛素在所述患者血液中降低胆固醇浓度。

[0217] 本发明的一个进一步的实施方案是一种降低微血管事件的风险的方法或预防微血管事件的方法，均如上文所述，其中所述患者在施用所述长效胰岛素之前的 $HbA1c \geq 6.4$ 。

[0218] 本发明的一个进一步的实施方案是一种降低微血管事件的风险的方法或预防微血管事件的方法，均如上文所述，其中所述患者在施用所述长效胰岛素之前有心房纤维颤动的历史，具体地其中所述微血管结局是临床微血管结局或基于实验室的微血管结局，优选其中所述微血管结局是下述的综合：激光手术或玻璃体切割术或糖尿病视网膜病致盲；发生肾死亡或需要肾脏替代治疗（透析或移植）；血清肌酸酐加倍；或微白蛋白尿从较轻至更严重进展。

[0219] 本发明的一个进一步的实施方案是一种上文所述的方法，其中所述长效胰岛素选自下组：甘精胰岛素，地特胰岛素 (insulin detemir) 和德谷胰岛素 (insulin degludec)；优选选自包含甘精胰岛素的组。

[0220] 本发明的一个进一步的实施方案是一种制品，包括

[0221] - 包装材料；

[0222] - 长效胰岛素；以及

[0223] - 包含在包装材料内的标签或包装插入物，表明接受长效胰岛素治疗的患者可以通过如上所述的方法来治疗。

[0224] 本发明的一个进一步的实施方案是一种制品，包括

[0225] - 包装材料；

[0226] - 长效胰岛素；以及

[0227] - 包含在包装材料内的标签或包装插入物，表明接受长效胰岛素治疗的患者可以通过如上详明的方法来治疗，其中在这种治疗中心血管结局、全因死亡率或癌症的风险与标准的降血糖治疗相比没有改变，具体地其中就任何器官特异性的癌症类型而言，所述癌症的风险与标准的降血糖治疗相比没有改变，具体地其中所述长效胰岛素选自下组：甘精胰岛素，地特胰岛素和德谷胰岛素；优选选自包含甘精胰岛素的组。

[0228] 附图简要说明

[0229] 图 1：从筛选至分析的研究参与者流程

[0230] 图 2：主要、次要及其他 ORIGIN 结局的风险比的森林图 (Forest plot)

[0231] 图 3：经历了心肌梗死、中风、或心血管死亡的共同主要综合结局的参与者比例 (图 3A)，这些结局加上血运重建 (revascularization) 或心力衰竭住院治疗 (图 3B)，或死亡率 (图 3C)。

[0232] 图 4：新诊断的糖尿病的几率 (odds) 的森林图。第 1 行阐述了按照试验方案定义的新发糖尿病的几率；第 2 行阐述了第二次糖耐量检验 (只对第一次测试后未患糖尿病的

人进行)后的糖尿病几率;而第3行阐述了确认的糖尿病及疑似但未确认的糖尿病诊断。

[0233] 图5:依据治疗分配的空腹血浆葡萄糖及A1C响应。空心圈及虚线表示标准治疗;实心圆及线条表示用甘精胰岛素治疗。依据进入时血糖状况的亚组是分别显示的:图5A和图5C为未患糖尿病的血糖代谢障碍,图5B和图5D为患糖尿病的血糖代谢障碍。显示了中位值。标准治疗和甘精胰岛素在各个时间点的大量测量值显现在各个图面的底部。Std = 标准;Gla = 甘精胰岛素;End = 治疗结束。

[0234] 图6:依据治疗分配,随时间A1C<7.0%或6.5%的参与者的百分比。空心圈及虚线表示标准治疗;实心圆及线条表示用甘精胰岛素治疗。依据进入时血糖状况的亚组是分别显示的:A和C中为未患糖尿病的血糖代谢障碍,B和D中为有糖尿病的。

[0235] 图7:甘精胰岛素和标准治疗相比,保持平均A1C<6.5%超过5年的比值比(Odds Ratios, OR)的森林图;在表9所示的逻辑回归模型中,亚组独立地与这个结局相关($p < 0.05$)。治疗分配效果与各亚组之间相互作用的P值已显示。

[0236] 下文以实施例来描述所述发明。

[0237] 实施例1:研究计划

[0238] ORIGIN研究是一个国际的、多中心的、随机的、标签公开的(对于甘精胰岛素对比标准护理)、双盲的(对于 Ω -3PUFA对比安慰剂)、2x2因子的设计研究,以评估患有IGT、IFG、或早期T2DM且处于大血管事件高风险的患者是否能用甘精胰岛素和 Ω -3PUFA来安全地治疗,以及是否甘精胰岛素介导的血糖量正常和/或 Ω -3PUFA减少或预防CV发病和/或死亡。患者被随机化接受甘精胰岛素治疗(作为靶向 $\leq 95\text{mg/dL}$ 的空腹血浆葡萄糖(FPG)的滴定方案)或标准护理(根据当前的血糖代谢障碍指南伴随适当的生活方式修改)。患者也独立地随机接受 Ω -3PUFA的乙酯或匹配的安慰剂。

[0239] 所述研究由2年的招募期组成,并且最初计划还包括了平均为4年的治疗和随访。在所述研究被延长24个月后,据评估,平均治疗及随访期会增加至约6.5年且总研究期增加至约7.5年(2年的招募期和最后一次患者随机化以后至少5.5年的随访)。

[0240] 然而,所述研究是事件驱动(event-driven)的,并且其实际持续期基于观察到的事件的数目。当实现足够检验甘精胰岛素组相对标准护理组的统计学效力所需的预设总数的主要结局(2200例患者经历过主要结局的至少一个组分)时,所述研究便终止。如果这个事件总共在7.5年后也未实现,IDMC可向指导委员会(Steering Committee)推荐延长对患者的随访直至达到所述预设数量。

[0241] 大约一万二千五百(12500)例具有心血管疾病证据的血糖代谢障碍的患者被招入,所述患者处于未来心血管事件高风险。所述研究人群包括以下三组:

[0242] - 患有IFG和/或IGT的患者(即前驱糖尿病的(prediabetic)患者);

[0243] - 患有新发或既往诊断的T2DM、至少之前10周末采用药物治疗高血糖症的患者。

[0244] - 患有确定的T2DM、至少之前10周已以稳定剂量采用一种口服抗糖尿病药(OAD)的患者。采用含有2种或更多OADs的组合产品的患者则不合格。

[0245] 患者将被随机化接受针对血糖代谢障碍的甘精胰岛素治疗或标准护理。被随机化至甘精胰岛素组的患者在靶向 $\leq 95\text{mg/dL}$ (5.3mmol/L)的FPG的滴定方案中通过皮下(SC)注射每日一次接受Lantus[®](100U/mL溶液的甘精胰岛素)。随机化接受标准护理的非糖尿病患者因发生糖尿病而被随访,并且被鼓励继续修改饮食及体育活动水平。随机化至标准

护理的糖尿病患者（或在研究期间发生糖尿病的非糖尿病患者）的血糖管理将根据当前的（在那时）指南来进行。所有的患者被鼓励去适当地修改他们的生活方式。

[0246] 患者还被独立地随机化分配以接受Omacor[®]（ Ω -3PUFA的乙酯），或是匹配的安慰剂。对于一些患者，甘精胰岛素对比标准护理和 Ω -3PUFA对比匹配的安慰剂的随机化可在单独的访问时发生，因为在一些位点 Ω -3PUFA和匹配的安慰剂与甘精胰岛素不是同时可用的。这样一些患者在被随机化接受 Ω -3PUFA对比匹配的安慰剂之前被随机化至甘精胰岛素对比标准护理，且开始接受他们所分配的来自这二者中的治疗。根据指导委员会的意见，这一 Ω -3随机化的延迟不是为了影响患者的安全或康乐，只是为了最低限度地影响所述研究回答 Ω -3相关研究问题的效力。

[0247] 在这项事件驱动的研究中，患者被招入约7年，包括：

[0248] - 筛选：多达超过10周（资格性的口服葡萄糖耐量测试[OGTT]可已在筛选访问时在签署知情同意书之前多达4周获得；在筛选时采用OAD至少10周，或是若在因心血管事件住院时被鉴定则在住院治疗之前采用10周）

[0249] - 导入：4至10天（为了成功完成家庭葡萄糖监测(home glucose monitoring, HGM)和甘精胰岛素安慰剂的自我注射[含有生理盐水的胰岛素笔药管(insulin pen cartridge)]）；

[0250] - 治疗及随访：从随机化到常规随访结束(end-of-usual follow-up, EUF)平均6.5年（范围从5.5至7.5年）；

[0251] -EUF后的OGTT：3至14周（通过EUF未被分类为已患糖尿病的入选患者的OGTT）

[0252] 对于所有患者，例行的访问将在随机化后2、4、8、16周时进行，然后在余下的研究中每4个月进行。

[0253] 实施例2：研究人群的选择—入选标准

[0254] 1. 患有IFG和/或IGT，或早期糖尿病的个体，如下文所定义。

[0255] A 糖耐量受损(IGT)，定义为PPG值 ≥ 140 且 $<200\text{mg/dL}$ （即 ≥ 7.8 且 $<11.1\text{mmol/L}$ ），同时FPG $<126\text{mg/dL}$ （ 7.0mmol/L ）。

[0256] 或

[0257] B 空腹葡萄糖受损(IFG)，定义为FPG ≥ 110 且 $<126\text{mg/dL}$ （ ≥ 6.1 且 $<7\text{mmol/L}$ ），而未患糖尿病（PPG必须为 $<200\text{mg/dL}$ [11.1mmol/L]）

[0258] 或

[0259] C 早期2型糖尿病，定义为FPG $\geq 126\text{mg/dL}$ （ 7.0mmol/L ）或PPG $\geq 200\text{mg/dL}$ （ 11.1mmol/L ），或有先前诊断的糖尿病，

[0260] 并且或者是：

[0261] • 无正在进行的药物治疗（在筛选前至少10周是非固定的，且筛选糖化血红蛋白 $<$ 实验室的正常值上限(ULN)的150%（例如若ULN为6%，则 $<9\%$ ））

[0262] 或

[0263] • 在筛选时，以稳定的剂量非固定采用来自磺酰脲类(SU)、双胍类(biguanides)、噻唑烷二酮类(TZDs)、 α -葡萄糖苷酶抑制剂(AGIs)、以及氯茴苯酸类(MGTs)中的一种OAD至少10周（或是若在因心血管事件住院时被鉴定则在住院治疗之前采用10周），同时若以半最大剂量以上采用此药物，则筛选糖化血红蛋白 $<$ 实验室的ULN的133%（例如若

ULN 为 6%，则 <8%），其若以低于半最大剂量采用此药物，则糖化血红蛋白 < 实验室的 ULN 的 142%（例如若 ULN 为 6%，则 <8.5%）。采用含有 2 种或更多 OADs 的组合产品的个体则不合格。

[0264] 2. 50 岁以上的男性或女性。

[0265] 3. 参与者必须处于心血管疾病风险，基于满足一条或更多的如下标准 [MT：原始试验规程文本的修改规程中的替换是否已记录？]

[0266] 至少一个以下的心血管风险因素：

[0267] (a) 既往心肌梗死（在随机化之前 ≥ 5 天）

[0268] (b) 既往中风（在随机化之前 ≥ 5 天）

[0269] (c) 既往冠状动脉、颈动脉、或外围动脉血运重建

[0270] (d) 有缺血性变化记录的心绞痛（分级运动测试 (Graded Exercise Test, GXT) 期间心电图上至少 2mm 的 ST 段低落；或有缺血阳性的心脏影像研究）；或有记录的缺血性变化的不稳定型心绞痛（或是至少 1mm 的 ST 段低落，或是肌钙蛋白增加超过正常范围但低于诊断为急性心肌梗死的范围）；

[0271] (e) 微白蛋白尿或临床蛋白尿（在至少一个首次晨尿样本中白蛋白：肌酸酐比值 $\geq 30 \mu\text{g}/\text{mg}$ ，或定时收集的尿液白蛋白排泄 $\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$ 或 $\geq 30\text{mg}/24$ 小时或总蛋白排泄 $\geq 500\text{mg}/24$ 小时）；

[0272] (f) 通过心电图或超声心动图测出的左心室肥大；

[0273] (g) 对冠状、颈动脉、或下肢动脉的血管造影术上的显著狭窄 (stenosis)（即 50% 或以上的狭窄）

[0274] (h) 踝 - 肱指数 (ankle-brachial index) < 0.9

[0275] 4. 在任何研究程序之前署名且注有日期的知情同意书的规定。

[0276] 5. 完成研究日志和问卷的能力及意愿。

[0277] 6. 已证明的使用自我葡萄糖监测设备的能力以及在随机化前自我注射胰岛素的能力。

[0278] 7. 对于所有具有分娩潜能（即排卵、绝经前、及非外科上的不育）的女性的妊娠测试阴性，并且这些女性同意在研究期间用可靠的控制生育的方法来避免怀孕。

[0279] 8. 在研究期间中断先前的 Ω -3PUFA 补充的意愿。

[0280] 实施例 3：研究人群的选择—排除标准

[0281] 具有任意以下特征的人将从所述研究中排除：

[0282] 1. 1 型糖尿病

[0283] 2. 需要非固定的胰岛素治疗，或不受控制的或具症状的高血糖症，所述高血糖症在随机化后两周前或两周内可能需要添加非固定的胰岛素治疗或新的抗糖尿病剂。

[0284] 3. 已知的过往抗谷氨酸脱羧酶抗体 (anti-GAD Ab) 阳性。

[0285] 4. 筛选糖化血红蛋白 $\geq$ 实验室的正常值上限 (ULN) 的 150%（例如若 ULN 为 6%，则 $\geq 9\%$ ）

[0286] 5. 不愿意注射胰岛素或进行自我血糖监测 (self-monitoring of BG)。

[0287] 6. 不遵守导入要求注射安慰剂胰岛素及随机化前至少 4 天的毛细血管葡萄糖监测。

[0288] 7. 当前计划的冠状动脉旁路移植术 (CABG) 或筛选之前 4 年内的 CABG——然而, 从既往 CABG 开始患有心肌梗死或中风的患者将符合随机化的条件, 即使上一次 CABG 是在 4 年内。

[0289] 8. 筛选时血清肌酸酐 $>2.0\text{mg/dL}$ ($176\text{ }\mu\text{mol/L}$)。

[0290] 9. 筛选时有活动性肝病 (Active liver disease), 或丙氨酸转氨酶 (ALT) 或天冬氨酸转氨酶 (AST) >2.5 倍 ULN。

[0291] 10. 用系统性皮质类固醇的慢性或周期性治疗、或对高脂血症的烟酸治疗。

[0292] 11. 纽约心脏协会 (NYHA) 功能分级为 III 级或 IV 级的心力衰竭。

[0293] 12. 因非心血管因素如癌症所致的预期生存期小于 3 年。

[0294] 13. 任何可能限制试验方案依从性的因素或不良事件 (adverse events, AEs) 的报告。

[0295] 14. 不愿意或不能中断 TZDs。

[0296] 15. 同时参与了其他活性的药理学药剂的临床试验。

[0297] 16. 不愿提供地点来联系他们的主治医师以交流关于所述研究及参与者的数据和分配治疗的信息。

[0298] 17. 对研究用药品有过敏史。

[0299] 18. 在这项研究中有既往的随机化。

[0300] 19. 之前有过心脏移植, 或等待心脏移植。

[0301] 20. 已知的人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染。

[0302] 实施例 4 : 研究治疗

[0303] 研究的药用产品

[0304] 甘精胰岛素

[0305] 随机化至甘精胰岛素的患者在根据建议的算法靶向 $\leq 95\text{mg/dL}$ (5.3mmol/L) 的 FPG 水平的滴定方案中用笔设备 (Optipen®) 皮下注射每日一次 (QD SC) 接受 100U/mL 甘精胰岛素溶液 (Lantus®) 的注射。治疗持续直到预设数量的患者已经历过主要结局的至少一个组分 (2200 个第一共同主要 (first coprimary) 结局) ;

[0306] Ω -3PUFA 的乙酯

[0307] 随机化至 Ω -3PUFA 的患者将接受 Ω -3PUFA 乙酯的明胶胶囊 (二十碳五烯酸乙酯 465mg 及二十二碳六烯酸乙酯 375mg ; Omacor®) 口服 (per os, PO) 每日一次 (QD)。如甘精胰岛素治疗一样, 治疗将持续直到预设数量的患者已经历过主要结局的至少一个组分。

[0308] 对照治疗

[0309] 标准护理

[0310] 标准护理是甘精胰岛素的对照治疗。

[0311] 被随机化接受标准护理的糖尿病患者 (以及在随机化后患上糖尿病的患者) 根据当前 (在那时) 的指南和治疗医师的最佳判断来治疗。标准护理不包括为非糖尿病患者降葡萄糖的药物。直到患者已在采用最大的治疗剂量, 胰岛素才会在标准护理组中使用, 所述最大的治疗剂量是来自以下不同种类的口服降葡萄糖剂中的至少 2 种 :

[0312] -SU 或 MGT ;

[0313] - 二甲双胍 (metformin, MET) 或另一个双胍 (biguanide) ;

[0314] -TZD。

[0315] 对于采用低于最大剂量的至少 2 种这些种类的 OAD 的患者,研究者考虑在开始胰岛素之前将两种口服剂都增加至最大剂量,或添加来自第三种类的口服剂。如果研究者选择在这之前添加胰岛素,他或她需要完成一份报告来证明胰岛素的使用是合理的。无论胰岛素何时添加,所述研究者或医师可以由他 / 她自行决定减少或停止一些或全部的 OAD。

[0316] 安慰剂

[0317] 安慰剂是 Ω -3PUFA 的对照治疗。

[0318] 随机化至 Ω -3PUFA 安慰剂的患者接受一种匹配的包含橄榄油的胶囊,口服每日一次 (QD PO)。

[0319] 剂量安排

[0320] 甘精胰岛素的剂量根据实验室和毛细血管血糖结果调整。

[0321] 治疗分配

[0322] 通过研究的地点对随机化进行分级。

[0323] 使用中央电话随机化系统 (centralized telephone randomization system) 将参与者随机化。随机化的患者各自分配到一个唯一的号码,贯穿于研究中使用。

[0324] 盲化、包装、及标记

[0325] 所述研究用药品 (甘精胰岛素、导入注射用的安慰剂盐水) 已由 Sanofi 包装。辅助药物 (二甲双胍、SU) 已通过当地药房获得。

[0326] 甘精胰岛素与标准血糖代谢障碍治疗的比较已经以标签公开方式实施。

[0327] 实施例 5 :ORIGIN 研究的进行概要

[0328] 方法

[0329] ORIGIN 是一项针对滴定过的基底胰岛素治疗对比标准护理以及 Ω -3 脂肪酸补充对比安慰剂对于伴随性心血管结局的作用的、国际的随机化析因试验。 Ω -3 脂肪酸组 (arm) 的结果是分别报告的 (REF)。之前有心血管事件 (心肌梗死、中风、或血运重建程序) ;有记录的缺血的心绞痛 ;白蛋白尿 ;左心室肥大 ;冠状动脉、颈动脉、或下肢动脉 $\geq 50\%$ 的狭窄的血管造影术证据 ;或踝 - 肱指数 < 0.9 的 50 岁或以上的参与者,如果还有稳定使用 0 或 1 种口服剂的 2 型糖尿病史,或 IFG、IGT 或基于 FPG $\geq 6.1\text{mmol/L}$ [110mg/dL] 的新检测出的糖尿病或在 75g 口服葡萄糖负荷后的 2 小时血浆葡萄糖 $\geq 7.8\text{mmol/L}$ [140mg/dL], 则被招募。若被分配到标准护理的话,之前有糖尿病的人的 HbA1c 水平必须低到足以使随访期间将会需要胰岛素来维持血糖控制的可能性最小化。关键的排除标准包括 :不愿或不能注射胰岛素或进行毛细血管葡萄糖测试、对胰岛素或 Ω -3 脂肪酸的明确症候或不耐受、分配至甘精胰岛素时不愿停用噻唑烷二酮类、心力衰竭、或之前 4 年内有冠状动脉旁路手术且无介入的心血管事件。所述研究经各自地点的伦理委员会且所有参与者提供书面知情同意书。

[0330] 干预及随访安排

[0331] 要求参与者每日自行施用皮下盐水注射,并在 10 天的导入期中检查他们的毛细血管葡萄糖水平。然后向坚持下来的参与者提供生活方式建议并随机分配到或是甘精胰岛素 (Lantus™) 或是血糖控制的标准处理。分配到甘精胰岛素还采用噻唑烷二酮的参与者在随

机化时停用那种药物 ;否则添加甘精胰岛素至他们的血糖疗法。指示这些参与者在晚上注射甘精胰岛素,从 2、4 或 6 个单位开始 (取决于他们的初始 FPG) 并且每周至少增加一次剂量,目标是自我测量的 FPG $\leq 5.3\text{mmol/l}$ (95mg/dl) 且 $\geq 4\text{mmol/l}$ (72mg/dl)。如果在没有具症状的低血糖症时目标 FPG 水平无法达到,允许研究者用相当剂量的格列美脲来替换以基线使用的格列本脲 ;来减少或停止所有其他的降葡萄糖药物 ;和 / 或添加二甲双胍。如果参与者患上不受控制的高血糖症,允许研究者添加速效胰岛素。不可添加或增加其他降葡萄糖药物。每次访问时在当地实验室中测量 FPG 水平,然后定期评审结果以及胰岛素剂量来确保胰岛素真被有效地滴定。在倒数第二次研究访问时未诊断出糖尿病的人每天向下滴定甘精胰岛素 10 个单位,并停用任何处方开给的二甲双胍。如果葡萄糖水平保持在非糖尿病范围,为他们在 3-4 周后安排 75g 口服葡萄糖耐量检验 ;如果这项检验未诊断出糖尿病,则在 10-12 周后重复它。

[0332] 分配至标准护理的参与者继续他们在随机化之前采用的降血糖治疗。指示任何患有处于基线的糖尿病或在试验期间患上它的人自我监测葡萄糖水平。建议研究者根据自己的基于临床状况及临床实践指南的最佳判断使用标准处理来管理血糖过多,并且允许研究者添加、增加、减少或停用任何除甘精胰岛素之外的降葡萄糖药物。若有需要,所述研究只提供二甲双胍和磺酰脲类。对未患糖尿病的人在当地实验室中每年测量 FPG 水平,并对患有糖尿病的人在 2 年及研究结束时测量 FPG 水平。对在最后一次研究访问时未诊断出糖尿病的人在 3-4 周后安排 75g 口服葡萄糖耐量测试 ;如果这项测试未诊断出糖尿病,则在 10-14 周后重复它。

[0333] 在随机化后第 0.5、1、2、和 4 个月时的计划访问中收集结局及其他数据,其后每 4 个月收集。每年测量体重、腰围及臀围。在第一年中的每次访问时,在当地实验室中测定 HbA1c 水平,然后未患糖尿病的人的每年测定,而患糖尿病的人每 4 个月测定。在 2 年及研究结束时,集中运送首次晨尿收集物并测定基线处的肌酸酐和白蛋白。

[0334] 结局

[0335] 有 2 个共同主要综合心血管结局。第一种是心血管死亡、非致命心肌梗死或非致命中风,而第二种是任何这些事件的综合或血运重建程序或因心力衰竭住院。次要结局包括了包含基线血清肌酸酐加倍的综合微血管结局、白蛋白种类从正常白蛋白尿或微白蛋白尿到微白蛋白尿或显性肾病的进展、肾脏替代治疗、肾死亡、视网膜光凝固术或视网膜病变的玻璃体切割术。它们也包括无基线糖尿病的参与者中在试验后第一次口服葡萄糖耐量测试时患上的新发 2 型糖尿病,以及全因死亡。其他结局包括伴随性的 (incident) 癌症,心血管住院治疗、和心绞痛。心血管和癌症结局由对治疗分配不知情的评判员进行评审。每次访问时记录下自先前访问后的低血糖症的发作。具症状的低血糖症如果伴随记载的毛细血管葡萄糖水平为 $<3\text{mmol/L}$ (54mg/dL), 则被归类为已证实。重症低血糖症定义为需要辅助加上用葡萄糖或胰高血糖素的迅速恢复或是有记录的毛细血管葡萄糖 ≤ 2.0 (36mg/dL) 的低血糖症。如果研究期间在 4 个月期内 2 个连贯的 FPG 水平 $\geq 7\text{mM}$ (126mg/dL) ;由医师诊断为糖尿病且正在服用药理学上的抗糖尿病剂且存在 FPG $\geq 7\text{mM}$ (126mg/dL) 或者任何葡萄糖值 $\geq 11.1\text{mM}$ (200mg/dL) 的证据 ;在甘精胰岛素向下滴定期间 1 个或更多的毛细血管葡萄糖水平 $\geq 11.1\text{mM}$ (200mg/dl) 且实验室测量的 FPG $\geq 7\text{mmol/l}$ (126mg/dl) 或是实验室测量的随机葡萄糖水平 $\geq 11.1\text{mM}$ (200mg/dl) ;或者在第一次口服葡萄糖耐量测试期间任何 FPG

为 $\geq 7\text{mmol/l}$ (126mg/dl) 或 2 小时血浆葡萄糖为 $\geq 11.1\text{mM}$ (200mg/dl) ;则诊断为新发糖尿病。

[0336] 试验实施

[0337] 初始计划平均随访期为 4 年。在弄清需要甘精胰岛素自我滴定约 8 个月来达到中位 FPG $\leq 5.3\text{mmol/l}$ 后,平均随访期在招募完成前被延长了 10 个月。随后,鉴于 2008 年发表的临床试验提出可能需要更长的随访持续时间来检测任何葡萄糖代谢干预的效果,并且在不具备任何治疗效果的知识的条件下,指导委员会将试验延长了 2 年。

[0338] 甘精胰岛素 (Lantus®) 由 Sanofi 提供,而 Ω -3- 酸乙酯 90 (ω -3-acid ethyl esters 90) (Omacor®) 及安慰剂由 Pronova Biocare AS 提供。研究数据由位于 Hamilton, Ontario, Canada 的 Population Health Research Institute (PHRI) 的 ORIGIN 项目办公室收集并独立地分析。

[0339] 统计学分析及效力

[0340] 数据根据试验方案所述的意向性治疗途径和既定的统计学分析计划用 SAS (适于 Solarus 的 9.1 版) 进行分析。失去随访的、正式撤出的或不同意任一试验方案延长的参与者在他们的最后一次联系时被删失 (censored)。酌情使用平均值和标准差、中位数和四分位距 (interquartile ranges)、或计数和百分比来概括基线特征。使用乘积限估计 (product limit estimation) 来构建时间对事件曲线 (Time-to-event curves), 并使用分级的 log-rank 检验来比较。使用 Cox 回归模型来计算每个结局的风险比, 所述 Cox 回归模型按试验方案中所述, 依阶乘分配 (factorial allocation)、基线糖尿病状态和随机化之前的先前心血管事件史来调整。比例风险假设 (proportional hazards assumption) 通过测试时间与治疗组的相互作用来评估。使用 Cochran-Mantel-Haenzel 检验对随机化及研究后第一个口服葡萄糖耐量测试之间的每个分配组中新发糖尿病的发病率进行比较, 所述 Cochran-Mantel-Haenzel 检验是按因子分配和之前的心血管事件来分级的; 并且计算比值比。这项效果的耐久性通过在第二个口服葡萄糖耐量测试之后重复分析来评估。

[0341] 所述 2 个共同主要结局的总 I 类错误为 5%, 将所述总 I 类错误分割以使得第一种共同主要结局被检验于 $P = 0.044$, 而第二种共同主要结局被检验于 $P = 0.01$; 这些错误率 (error rates) 的不可加性 (non-additivity) 反映了这些共同主要结局之间的关联。所有其他分析的额定的显著性水平为 $P = 0.05$ 。预设亚组为性别、年龄 (<65 或 ≥ 65)、地理区域; 种族、基线葡萄糖状况; 身体质量指数 (≤ 30 或 $\geq 30\text{kg/m}^2$)、先前心血管事件、以及因子分配。

[0342] 第一种共同主要结局的每年发生率为 2.8%, 平均随访期为 6.5 年, 1 类错误率为 0.044, 甘精胰岛素组中胰岛素的非依从率为 20% 以及对照组中胰岛素的使用率为 5%, 及干预的效果显现之前的 12 个月延迟; 基于以上所述, 估计 12500 例参与者会产生 2200 个第一种共同主要结局和 3900 个第二种共同主要结局, 并提供 90% 的效力来检测各为 18% 和 16% 的相对危险度减少。

[0343] 实施例 6 : 结果

[0344] 从 40 个国家中的 573 个临床地点招入了 12537 例参与者 (平均年龄 63.5 岁; 35% 女性)。在 2003 年 9 月至 2005 年 12 月, 将参与者随机化至甘精胰岛素或标准护理并进行

了中位 (IQR) 期为 6.2 (5.8, 6.6) 年的随访。在研究结束时, 12443 (99.3%) 例参与者的主要结局状况已知 (图 1)。约 82% 的参与者具有平均 (SD) 持续时期 5.4 (6.0) 年的之前的糖尿病史, 6% 的参与者有新检测出的糖尿病, 而 12% 的参与者有 IFG 和 / 或 IGT。在基线的中位 (IQR) FPG 为 6.9 (6.1, 8.2) mmol/l。5052 例 (40%) 参与者没有正在采用的糖尿病药物, 3435 例 (27%) 在用二甲双胍而 3711 例 (30%) 在用磺胺脲 (sulfonylurea)。2 个治疗组的这些及其他关键的基线特征在表 1 中显示。应注意的是, 来自另外 75 例在 3 个定位地点里的个体数据应他们各自国家监管机构的要求、遵循现场核查而被排除 (在试验结束或去盲之前)。

[0345] 分配至添加甘精胰岛素到他们的疗法中的参与者有 50% 在到 1 年时达到了 FPG 水平 ≤ 5.2 mmol/l, 其在整个试验中维持着 (表 2)。中位胰岛素剂量从第一年的 0.28U/kg 升至第六年的 0.40U/kg, 采用所述中位胰岛素剂量来保持这个血糖控制的程度。在倒数第二次访问时 (即未诊断出糖尿病的病人中甘精胰岛素逐减并中断之前), 有 17% 的甘精胰岛素组参与者永久中断了甘精胰岛素 (表 5)。到这时, 35% 没有用口服剂, 47% 在采用二甲双胍, 而 14% 在采用 ≥ 2 种口服剂 (表 3)。

[0346] 很少的标准护理组参与者在研究期间使用了胰岛素 (表 2)。这样在 2 年时只有 208 例 (3.5%) 标准护理的参与者在任何使用胰岛素, 而在 5 年访问时只有 494 例 (9.0%) 在使用任何胰岛素。在研究结束时, 19% 没有用口服剂, 60% 在采用二甲双胍, 而 42% 在采用 ≥ 2 种口服剂 (表 3)。在治疗期间, 除了胰岛素使用中的大反差之外, 到 2 年时两种不同治疗途径达到了 1.6 mmol/l (29mg/dl) 的 FPG 差距及约 0.3% 的 A1C 水平差距 (表 2)。

[0347] 第一次重症低血糖症发作的发病率在甘精胰岛素组中为 1.00/ 每 100 人每年, 在标准护理组中为 0.31/ 每 100 人每年 ($P < 0.001$)。由自我测量葡萄糖水平 ≤ 3 mmol/l (54mg/dl) 而证实的第一次非重症的具症状低血糖症发作的发病率在甘精胰岛素组和标准护理组中分别为 9.81 和 2.68/ 每 100 人每年 ($P < 0.001$), 而第一次任何 (即已证实或未证实的) 低血糖症的发作的发病率在两组中分别为 16.73 和 5.16/ 每 100 人每年。总数为 2691 例 (43%) 的甘精胰岛素参与者和 4694 例 (75%) 的标准护理参与者在整个试验期间没有经历任何具症状的低血糖症发作 (表 4)。甘精胰岛素组参与者平均增重 1.6kg, 然而标准护理组参与者平均减重 0.7kg。

[0348] 没有统计学证据支持甘精胰岛素和 Ω -3 脂肪酸试验对于任何结局的影响之间有相互作用 (对于所有结局, $P > 0.15$)。治疗组之间的两个共同主要结局的发病率都没有差异 (图 2 及图 3)。特别是甘精胰岛素组和标准护理组的非致命心肌梗死、非致命中风或心血管死亡的综合结局的发病率 (即第一共同主要结局) 分别为 2.94/ 每 100 人每年和 2.85/ 每 100 人每年 (调整后 HR 0.99; 95% CI 0.88, 1.12; $P = 0.9$)。每个组的第二共同主要结局的发病率分别为 5.53/ 每 100 人每年和 5.28/ 每 100 人每年 (调整后 HR 1.00; 95% CI 0.91, 1.10; $P = 0.99$)。在关键亚组中, 对 2 个共同主要结局的干预效果是相似的 (补充图 1)。值得注意的是, 第一共同主要结局随地理区域的变化是统计学上明显的 (相互作用 $P = 0.005$), 其对于更大的第二共同主要结局是不明显的 (相互作用 $P = 0.09$), 或对于任一结局的种族来说是不明显的。

[0349] 虽然甘精胰岛素治疗对于微血管结局有益的趋势是存在的, 但在死亡率或微血管结局中同样没有统计学上显著的差异。惊人的是, 随机化时未患糖尿病的被分配到甘精

胰岛素的参与者患上试验方案所定义的糖尿病的可能性比标准护理组的参与者低了 27% (图 4) (即 25% 对比 31% :OR 0.73, 95% CI 0.58, 0.92 ;P = 0.007)。当基于第一次口服葡萄糖耐量检验未患糖尿病的个体在停用胰岛素中位 100 天 (94-112 天) 后再次检验时, 两组中都检测到了额外的糖尿病病例, 所以总的比率分别为 30% 和 35% (OR 0.80, 95% CI 0.64, 1.00 ;P = 0.052)。在早期的甘精胰岛素干预下检测到了对新发心绞痛的进展有高度显著的影响。在甘精胰岛素组中有 100 例患者患上新发心绞痛 (1.6%), 然而在标准护理组中有 137 例 (2.2%) 患上新发心绞痛。在暴露于不同疗法 6-7 年后观察到了这个显著差异 (p = 0.02)。

[0350] 最后, 当疑似在试验期间患上的糖尿病病例 (但不满足全部预先定义的标准) 也被包含在内时, 新发糖尿病的发病率减少了 30% (即 35% 对比 43% :OR 0.70, 95% CI 0.56, 0.86 ;P = 0.001)。任何癌症或癌症死亡的发病率中没有差异 (图 2)。

[0351] 实施例 7 :微血管结局

[0352] 临床微血管事件有显著的减少。这包括了临床事件如激光手术、肾衰竭、盲、晚期肾病、或肾死亡。支持上一句的是, 对糖尿病视网膜病变的激光手术或玻璃体切割术有显著减少。基线血清肌酸酐加倍的减少趋势同样很强。结果在表 6 中有概述。

[0353] 此外, 所获数据支持了在具有高基线 A1c、和心房颤动的患者的亚组中对微血管疾病进展有作用。

[0354] 基线 A1c < 6.4% 的患者具有的风险降低 (risk reduction, RR) (甘精胰岛素 : 皮下的) 为 1.08 (不显著), A1c > 6.4% 的患者, RR = 0.88 (0.79 - 0.98), 这在统计学上显著, 因为置信区间排除了 1。

[0355] 有心房颤动病史的患者在基线的 RR 为 0.74 (0.55 - 0.98), 而临床微血管结局 (非基于实验室的) 的 RR 为 0.42 (0.19 - 0.91)。

[0356] 所述微血管结局是以下的综合 : 因糖尿病视网膜病变的激光手术或玻璃体切割术或盲 ; 患上肾死亡或需要肾脏替代治疗 (透析或移植) ; 血清肌酸酐加倍 ; 或微白蛋白尿的严重程度从更低进展至更高。最后 2 个组分是基于实验室的, 其他是“临床”微血管结局。

[0357] 实施例 8 : 认知结局

[0358] 总的来说, 有强烈的趋势将甘精胰岛素治疗与更少的受损害患者联系起来。按表 7 所总结的数据反映了在各个时间点上得分 24 或低于 24 的参与者数量 (轻微损害) 的简易智力状态检查 (MMSE) [61] 数据。这些患者因为其代表了那些在试验期间有更大的进一步恶化风险的人而被检测, 并且有足够的患者给予充足的效力来做统计学对比。在约 4 年时, 轻微损害的病例从基线有显著减少。

[0359] 实施例 9 : 甘精胰岛素导致血液中甘油三酯浓度显著降低

[0360] 通过 ORIGIN 研究, 已显示对于甘精胰岛素治疗对比标准护理的患者血液中甘油三酯浓度按统计学上显著的方式降低 : -0.21 (0.03) [甘精胰岛素] 对比 -0.15 (0.03) [标准护理] (P < 0.001)。

[0361] 实施例 10 : 甘精胰岛素导致血液中胆固醇浓度显著降低

[0362] 通过 ORIGIN 研究, 已显示对于甘精胰岛素治疗对比标准护理的患者血液中胆固醇浓度按统计学上显著的方式降低 :

[0363] 从基线至研究结束的总胆固醇变化 (按 mmol/L) :

[0364]	甘精胰岛素	标准护理	p
[0365]	-0.41	-0.37	0.044

[0366] 实施例 11 :ORIGIN 试验中用滴定过的基底胰岛素或标准护理达到与维持 A1C<6.5 或 <7.0%——详细结果

[0367] 试验目的:评估维持血糖控制直到治疗 5 年的成功和基线预测因子,其中所述治疗是在患有血糖代谢障碍、用 0 或 1 次口服降葡萄糖剂治疗的人中使用基底甘精胰岛素对比标准血糖治疗。

[0368] 研究设计及方法:来自 ORIGIN 试验中的 12,537 例参与者的数据通过基线血糖状况(患有或未患 2 型糖尿病)和治疗途径(滴定过的甘精胰岛素或标准护理),使用意向性治疗分析来进行检测。随机化治疗期间 FPG 和 A1C 的中位值,以及达到并维持在 <6.5% 或 <7.0% A1C 的百分比被计算出来。用线性回归模型来分析达到这些控制水平的成功独立相关的因素。

[0369] 结果:两种治疗策略的 FPG 和 A1C 都保持在基线值或更低,分别为 6.9mmol/l (125mg/dl) 和 6.4%。彼此独立的无糖尿病和基线 A1C 较低,与维持 5 年平均 A1C<6.5% 的更大的可能性是相关的。在依其他独立预测因子调整后,分配至基底甘精胰岛素也是维持 A1C<6.5% (OR 2.98, 95% CI 2.67, 3.31 ;p<0.001) 的强力的预测因子。在整体及所有分析过的亚组中都注意到了这个效果。

[0370] 结论:在血糖代谢障碍的自然历史中的早期干预能预防至少 5 年的控制的恶化。当 A1C 在基线处较低 (lower at baseline) 和当使用基底胰岛素时,尤其可能维持 A1C<6.5%。

[0371] 高血糖症与 2 型糖尿病的微血管及大血管并发症之间有极强的关联 (1-4),并且治疗研究已证实血糖控制的改善能限制其中的一些并发症 (5-8)。然而,糖尿病史一种进展性的紊乱,而治疗往往不预防的高血糖症随时间的逐渐增长 (9-11)。Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) 试验对比了两种治疗方法的医学结局,所述治疗方法旨在高血糖症的自然历史的早期维持早期正常血糖控制,包括血糖提高而未满足糖尿病标准的个体和患有糖尿病而之前治疗有限的人 (12)。12,537 例参与者被随机化至基底甘精胰岛素的治疗或标准护理,所述基底甘精胰岛素的治疗是系统性地滴定至维持空腹葡萄糖 $\leq 5.3\text{mmol/l}$ (95mg/dl)。ORIGIN 的心血管和其他医学结局在以前曾有报告 (13, 14)。这里我们报告了各疗法使 HbA1c (A1C) 低于指南推荐的目标水平保持多至 5 年随访的能力,以及参与者与达到这个目标相关的基线特征。

[0372] 研究设计及方法

[0373] 参与者

[0374] ORIGIN 试验的基本原理和设计此前曾有报告 (9)。简言之,它是一项采用检验两对干预的 2x2 析因设计的多国的随机试验。滴定后的基底甘精胰岛素与标准的分段口服治疗进行比较,而 Ω -3 脂肪酸补充与安慰剂进行比较。要求参与者之前有过心血管事件或其他高心血管风险的证据及有记录的血糖代谢障碍,定义为或是空腹葡萄糖受损、糖耐量受损 (或二者均有),或是新检测出或既往诊断出的 2 型糖尿病。患有糖尿病的参与者可以单用生活方式来治疗或伴以不超过单一的单口服降葡萄糖剂。本分析涉及血糖干预,及仅作为协变量计入的 Ω -3 脂肪酸的使用。来自 40 个国家 12,537 例个体人群的数据被进行了

评估。

[0375] 干预

[0376] 分配至标准护理的参与者继续他们之前的治疗,并且根据研究者的判断和当地的血糖控制和治疗途径的指南来管理。建议研究者不对标准的参与者开胰岛素处方,除非他们在进行足量的 2 个或更多口服剂。如果添加了胰岛素,则不使用甘精胰岛素。分配至基底甘精胰岛素且在随机化之前在采用噻唑烷二酮的参与者停用这种药物治疗,但继续采用其他降葡萄糖剂。根据空腹葡萄糖水平,以每日 2 至 6 单位开始向他们的疗法中添加甘精胰岛素 (Lantus[®], Sanofi)。建议参与者在晚上注射胰岛素并使用由现场研究者所支持的简单算法来自我滴定其剂量。每周至少做 2 次自我测量的、以血浆为参考的空腹毛细血管血糖检验以指导滴定,目标是达到并维持空腹葡萄糖 $\leq 5.3\text{mmol/l}$ ($\leq 95\text{mg/dl}$)。当甘精胰岛素治疗期间认为合适时,可以继续、减少或中断其他口服剂。唯一可以添加的口服剂(若既往未使用过)是二甲双胍,若认为对限制低血糖症风险是必要的,则现场研究者以 500 - 1000mg/天的剂量为个体参与者开始启用。生活方式管理的重要性在两个治疗组里都持续加强。

[0377] 测量

[0378] 除了自我测量血糖检验外,用于在当地实验室测量空腹葡萄糖 (FPG) 和 A1C 的静脉血在治疗期间的间隔时收集。在 A1C 的情况中,则在基线处进行测量,其后每年测量一次,并在所有参与者治疗结束时进行测量。对于所有甘精胰岛素治疗组中的参与者,FPG 每年测量一次并在治疗结束时测量;而对于使用标准护理的参与者,则在基线处、两年后、以及治疗结束处测量。

[0379] 统计学分析

[0380] 计算了整体人口的基线特征的概括统计、以及依血糖治疗分配和依招入时血糖状况(未患糖尿病或有糖尿病的血糖代谢障碍)的亚组的概括统计。对各亚组的所有时间点计算了具有四分位距的中位 FPG 和 A1C。计算了 A1C $<6.5\%$ 和 $<7.0\%$ (两个水平共同被鉴定为血糖控制的目标 [15, 16]) 的各亚组中在各时间点的参与者的百分比。为了确定基线特征、血糖状况、和治疗分配及其血糖结局的关联,用统计学模型来分析治疗直到 5 年的所有随机化参与者上的发现。治疗 5 年后的数据并未计入,因为很多参与者的随访由于随机化的时间点而没有超出那个间隔。达到 A1C $<6.5\%$ 或 $<7.0\%$ 定义为在 1 年时具有低于这些水平的值;在治疗期间维持 A1C 定义为从 1 年至直到 5 年时最后一个有效测量的所有值的平均值处在这些水平。基线特征和血糖控制水平之间关系的所有分析是用线性回归模型进行的。将单变量分析中具有单变量的 (univariable) 的 $p<0.1$ 的特征输入多变量模型。分配至基底甘精胰岛素对比标准护理的独立效果是通过向最终多变量模型中添加分配而进行评估的,所述最终多变量模型包含了在这些多变量模型中所有 $p<0.05$ 在统计学上显著的变量。分配至甘精胰岛素的未调整的效果用 Logistic 回归进行估计,而分配和这些亚组之间的相互作用的统计检验则被计算出来并以森林图来展示。

[0381] 结果

[0382] 基线特征

[0383] ORIGIN 人群的在招入时的特征通过治疗分配和血糖状况而划分,所述特征在表 8 中显示。12,537 例随机化者中,有 6,264 例被分配至甘精胰岛素治疗,而 6,273 例被分配

至标准护理。所述两个随机化的治疗组在基线特征方面很相似。88%的参与者或是之前有诊断出的糖尿病（平均持续期 5.4 年）或新检测出的糖尿病。12%未患糖尿病者与患有糖尿病的那些在 FPG 和 A1C 水平以及其他方面中明显不同，包括之前的心血管事件更频繁、饮酒、抑郁、以及使用他汀类药物和 β -阻滞剂。对于整个人群，其平均年龄为 63.5 岁，中位 FPG 6.9 mmol/l，而中位 A1C 6.4%。

[0384] 随机化治疗期间的血糖响应

[0385] 中位 FPG

[0386] 随机化治疗的中位随访期是 6.2 年。在治疗期间，治疗分配对于 FPG 和 A1C 响应的影响在图 5 中显示。对于未患糖尿病的参与者，在随机化治疗之前的中位 FPG（四分位距）为 6.1 (5.5–6.4) mmol/l（图 5A）。标准护理在这个亚组中几乎不导致 FPG 的变化，但甘精胰岛素引起中位值持续性的减少，所述中位值在 1, 2, 5 和 7 年时减至 5.0 (4.5–5.5), 4.9 (4.5–5.5), 5.0 (4.5–5.7) 和 5.1 (4.5–5.8) mmol/l。对于患糖尿病的参与者，中位基线 FPG 为 7.2 (6.2–8.4) mmol/l。其中标准护理的这个值在 2 年时及治疗结束时为 6.8 (5.9–8.1) 和 7.0 mmol/l (5.9–8.4) mmol/l（图 5B）。用甘精胰岛素治疗使中位 FPG 在 1, 2, 5 和 7 年后减至 5.2 (4.6–5.9), 5.0 (4.4–5.8), 5.1 (4.5–6.1) 和 5.3 (4.5–6.4) mmol/l。

[0387] 中位 A1C

[0388] 对于未患糖尿病的参与者，任一疗法的 A1C 从基线都几乎没有变化（图 5C）。其中标准护理的中位 A1C 在基线处为 5.7 (5.4–6.1) %，在 1 年时为 5.7 (5.4–6.1)，而在 5 年后为 6.0 (5.6–6.4)。对于甘精胰岛素治疗的未患糖尿病的参与者，中位 A1C 在基线处为 5.7 (5.4–6.0) %，在 1 年时为 5.6 % (5.3–5.9)，而在 5 年后为 5.8 % (5.4–6.1)。对于患糖尿病的参与者，中位 A1C 在基线处为 6.5 (6.0–7.3)（图 5D）。标准护理期间中位 A1C 值在 1, 2, 5 和 7 年时为 6.3 (5.8–6.9), 6.4 (5.9–7.0), 6.6 (6.1–7.2) 和 6.6 (6.1–7.3) %。在甘精胰岛素治疗期间对应的值降低至 6.0 (5.5–6.5), 6.0 (5.6–6.6), 和 6.3 (5.8–6.9), 和 6.3 (5.8–6.9) %。

[0389] 百分比低于 7.0% 和 6.5% 的 A1C

[0390] 在整个治疗期间，进入时未患糖尿病的两种疗法的参与者中有超过 90% 达到 A1C 水平 <7.0%，并且超过 75% 达到 A1C <6.5%（图 6A 和 6C）。在治疗开始前，患糖尿病的参与者中有 66% 的 A1C <7.0% 而 47% 的 A1C <6.5%（图 6B 和 6D）。在甘精胰岛素治疗期间，糖尿病亚组中达到 A1C <7.0% 的百分比在 1 年时为 88%，而在 5 年时为 77%；而达到 A1C <6.5% 的百分比在 1 年时为 74%，而在 5 年时为 60%。

[0391] 多变量模型显示了选定的基线特征与 1 年时达到 A1C <6.5% 或 <7.0%，及其与直到 5 年时维持平均水平 <6.5% 或 <7.0% 的关联，其在附表 1 中显示。主要的独立的成功预测因子为较低的 A1C，没有基线的糖尿病，以及有报告的饮酒，所述成功基于随机化前的特征。向模型中添加分配的效果在表 9 中显示，所述分配是配至甘精胰岛素或标准护理的。当使用甘精胰岛素与标准护理进行比较时，对于达到和维持各 A1C 目标的成功，其调整后的比值比范围从 2.4 到 2.9（所有 $p < 0.001$ ）。其他显著的成功预测因子为较低的 A1C，没有糖尿病、以及饮酒；然而那些在一些模型中显著但不是所有模型中都显著的预测因子包括较高的年龄、没有之前的心血管事件、较大的握力、以及较低的白蛋白分泌。

[0392] 治疗分配对于不同亚组中经过 5 年达到中位 A1C <6.5% 的效果

[0393] 图 7 显示了对于维持 A1C<6.5% 的成功比值比,所述比值比是在基线亚组中用甘精胰岛素与用标准护理比较的,所述基线亚组是为了在多变量模型中与治疗成功有显著关联 ($p<0.05$) 而选出的。所述甘精胰岛素疗法在所有亚组中更有效,其没有 95% 置信区间的重叠,具有一致性 (with unity)。2 个亚组显示与治疗分配的名义上显著的相互作用:甘精胰岛素可能在腰臀比更高 ($p=0.011$) 的参与者和那些有更大握力的 ($p<0.001$) 人中相对更有效。

[0394] 降葡萄糖治疗

[0395] 在随机化之前对口服降葡萄糖剂的使用在附表 2 中列出。患有血糖代谢障碍而未满足糖尿病的参与者中低于 2% 在进入之前用过此类药剂,而在筛选期间口服葡萄糖耐量检验的时候则没有人用了。招入时患有糖尿病的参与者有 32% 没有在采用口服治疗,有 31% 采用二甲双胍,以及 33% 采用磺酰脲类。附表 3 展示了在治疗结束时口服剂和胰岛素的使用。进入时未患糖尿病的参与者中,分配至甘精胰岛素那些中的 69% 和分配至标准护理的那些中的 2 个 (0.3%) 在研究结束时正在采用胰岛素。在随访结束时,随机化至甘精胰岛素的那些中的 21% 和随机化至标准护理的那些中的 31% 正在采用 1 种或多种口服剂,最常的是二甲双胍 (17%, 24%; $p<0.003$)。在进入时患有糖尿病的参与者中,在结束时,分配至甘精胰岛素的那些中的 82% 和分配至标准护理的那些中的 12% 使用胰岛素 ($p<0.001$)。患有糖尿病的参与者中,分配至甘精胰岛素的那些中的 71% 和分配至标准护理的那些中的 88% 使用口服治疗 ($p<0.001$)。甘精胰岛素和标准组中分别有 50% 和 65% 采用二甲双胍,并分别有 28% 和 52% 采用磺酰脲类 (每个都 <0.001)。甘精胰岛素治疗组中的 14% 和标准护理组中的 42% 采用 2 种或更多口服剂。

[0396] 低血糖症

[0397] 在招入时患糖尿病且有 1 次或更多次非重症低血糖症发作的患者的百分比通过葡萄糖测试 $<3\text{mmol/l}$ ($<54\text{mg/dl}$) 而确认,用甘精胰岛素的所述百分比为 10.5/ 每百人每年,而用标准护理的所述百分比为 3.0/ 每百人每年。招入时未患糖尿病的那些对应的频率为 5.7 和 0.3/ 每百人每年。

[0398] 结论

[0399] ORIGIN 中使用的治疗方法在患有血糖代谢障碍的患者中在至少 5 年的随访期达到并维持了优异的血糖的 FPG 和 A1C 控制。用甘精胰岛素和标准护理在治疗结束时 A1C 水平都不高于在基线时。这种血糖控制的模式与一些其他的长期研究中的那种不同,所述其他的长期研究中血糖控制在 5 至 10 年的过程里稳定地恶化 (9-11)。ORIGIN 中持续的血糖控制大概是由于各治疗方式 (treatment arm) 使用的 ‘治疗至目标 (treat-to-target)’ 方案造成的。系统地调整甘精胰岛素的剂量以求 FPG 水平 $\leq 5.3\text{mmol/l}$, 并且能添加二甲双胍以缓解低血糖症的风险。类似地,在标准护理期间添加了口服药物,并且它们的剂量随着保持 A1C 低于或是 6.5% 或是 7.0% 的目标而增加,其取决于当地公认的指南。在治疗结束时,使用标准疗法的那些中的 42% 在采用 2 种或更多种口服剂,而分配至甘精胰岛素治疗的参与者中有 14% 在这样做。相比之下,在 Belfast (9), UKPDS (10), 和 ADOPT (11) 研究中的治疗是基于分配至单一疗法的,包括仅有饮食、二甲双胍、磺酰脲类、噻唑烷二酮、或基底胰岛素,只在某些情况下才逐步增加治疗。

[0400] ORIGIN 中的结果也与 ADVANCE (17), ACCORD (18), 和 VADT (19) 试验中的那些不同,

后者中的强化治疗组中的降葡萄糖治疗被系统地调整以求血糖控制接近正常。在这些研究中招入的参与者有更长的糖尿病持续期,而且在大多数情况下用多种降葡萄糖剂来制定治疗。A1C 水平在 ADVANCE 中达到 6.5% 并在 ACCORD 中达到 6.4%,这与 ORIGIN 中基线的 A1C 水平 (6.5%) 接近,然而 VADT 中的 A1C 水平略为更高 (6.9%)。然而,这些值是通过艰巨的努力才达到的,以改善对在基线处较高水平的控制。因此,在 ORIGIN 中维持 A1C 在或低于接近正常的进入水平,与其他试验为了修复既往血糖控制不足的努力形成了对比。通过按需的超前治疗来保持血糖控制低于与风险增加有关的水平,可能是比历史上的惯常做法更令人满意的途径,所述历史上的惯常做法是允许显著的高血糖症发生然后尝试将是水平降低至较低的目标 (20-22)。这个观念与近来采用 A1C 6.5% 作为一个及时的糖尿病诊断选择相符合,所述及时的糖尿病诊断是为了允许干预以将并发症的风险减至最小 (23, 24)。

[0401] 不令人惊讶的是,分配至基底甘精胰岛素伴随剂量滴定以求 FPG 水平正常,导致维持中位 A1C 低于 6.5% 五年的可能性有 2-3 倍的增加。而且,在所有被检测的亚组中都观察到了这种效果。维持这个血糖控制是水平的其他独立预测因子为无糖尿病、A1C 基线较低、和自我报告的饮酒。更频繁的饮酒与更好的血糖响应之间的关联的意义是不清楚的。相比之下与基线处较不严重的高血糖症有关的更大的治疗成功与其他报告一致。如既往所报道 (13),对系统滴定过的甘精胰岛素的使用与 1.6kg 的体重增加及低血糖症风险增加有关。然而,这些为求接近正常血糖控制的效果是不想要的,在 ORIGIN 中比在一些试验中较不突出,所述一些试验其中的参与者糖尿病持续期更长且在基线处 A1C 水平提升更多 (18, 19)。例如,在 VADT 中用强化治疗疗法的中位增重为 8.2kg (19)。同样,在 ACCORD 中用强化治疗的重症低血糖症的每年发病率为 3.14% (25),然而在 ORIGIN 中用基底胰岛素的其为 1.00% 而用标准护理的其为 0.31% (13)。

[0402] 本分析的限制包括缺乏关于所用治疗的效果和在医学结局上达到的血糖水平的附加信息,其都是合意的和不想要的。虽然可以预测接近正常的血糖控制的 5 年的保持以延迟患上糖尿病的并发症,但是到潜在获益风险的平衡尚待通过进一步分析和对参与者的附加随访来确认。

[0403] 总之,在血糖代谢障碍的自然历史的早期阶段用基底甘精胰岛素或用标准护理的干预维持了中位 A1C 在或低于起始水平至少 5 年。当初始 A1C 较低和用滴定过的基底胰岛素时,维持每年 A1C 测量的平均值低于 6.5% 比标准护理更常实现。

[0404] 实施例 11 的表的说明:

[0405] 表 8:Logistic 回归模型显示了选出的基线特征与达到或维持 A1C<6.5% 或 <7.0% 之间的独立 (全调整) 关联,其中所述基线特征包括治疗分配。通过具有与 p<0.1 的未调整关联而选出特征。达到指的是 1 年时的值,保持指的是每年测量的平均值,包括 1 年直到 5 年。OR = 比值比;CI = 置信区间。

[0406] 附表 1:在招入时参与者的临床特征,按照随机化后的治疗组 (甘精胰岛素或标准护理) 和按照根据血糖状况的亚组 (糖尿病或未患糖尿病)。给出的值酌情为百分比、平均值 (标准差)、或中位数 (四分位距)。

[0407] 附表 2:显示了基线特征与达到或维持 A1C<6.5% 或 <7.0% 之间的未调整关联的 Logistic 回归模型。达到指的是达到指的是 1 年时的值,保持指的是每年测量的平均值,包括 1 年直到 5 年。OR = 比值比;CI = 置信区间。

[0408] 附表 3:在随机化治疗前 (A) 和在治疗结束时 (B) 依据基线处血糖状况和依据治疗分配使用的降葡萄糖治疗。

[0409] 表 9:显示了选出的基线特征与达到或维持 A1C<6.5%或 <7.0%之间的独立 (全调整) 关联的 Logistic 回归模型,其中所述基线特征治疗分配。通过具有与 $p<0.1$ 的未调整关联而选出特征。达到指的是 1 年时的值,保持指的是每年测量的平均值,包括 1 年直到 5 年。OR = 比值比;CI = 置信区间。

[0410] 实施例 12:结论

[0411] 胰岛素治疗对于心血管结局是否有益、有害或中性已被讨论多年。ORIGIN 试验是第一个明确检验胰岛素心血管效果的结局试验。它显示用基底胰岛素 5-7 年的时期靶向或达到正常或接近正常的空腹葡萄糖水平与不用胰岛素达到指南建议的葡萄糖水平相比,既不减少也不增加严重的心血管结局。这样,这个干预或是没有心血管效果或是需要更长的观察期来检测任何效果。这个后者的可能性^{10,18}通过在患 2 型糖尿病的患者中的 2 个不同试验和在患 1 型糖尿病的患者中的 1 个试验而得到了支持,所述试验中在 6-10 年的积极治疗期结束时心血管获益不明显并在另外 8-10 年的消极随访后出现。

[0412] ORIGIN 还显示,接近正常的 FPG 和 A1C 水平能通过在高风险患者使用自我监测的空腹葡萄糖水平来自我滴定甘精胰岛素时向 0 或 1 种口服剂添加 1 个基底胰岛素注射来达到并保持超过 6 年。

[0413] 值得注意的是,所述干预使得使用两种试验方案定义的糖尿病 (即基于多达且包括停用胰岛素 1 个月后做的第一次口服葡萄糖耐量检验的结果的新病例) 的新发糖尿病的发病率都减少了,并且最终可能的糖尿病病例被列入了敏感性分析。这可能是由于对分泌全部所需胰岛素的需求的数年减少的响应而对 β 细胞功能的一些保藏,或胰岛素对 β 细胞的直接效果,并且不太可能是由于通过外源甘精胰岛素对高血糖症的任何掩蔽,因为它的持续时间是约 20 小时²⁰。

[0414] 分配至甘精胰岛素的参与者比标准护理的参与者经历的低血糖症更多,然而人群中的重症和非重症低血糖症绝对风险是低的 (即严重发作约多了 0.7 次而疑似或确证的发作多了 11 次/每百人每年)。这与观察到 43% 的甘精胰岛素参与者在 6.2 年的中位随访间没有经历哪怕 1 次发作,可能是由于将患有相对近期的血糖代谢障碍的人包括入;使用伴随其长持续时间的甘精胰岛素;使用了基底且非膳食胰岛素的事实;以及 47% 的参与者中同时使用了二甲双胍。然而低血糖症的风险比标准护理组的参与者中高出约 3 倍,而甘精胰岛素参与者经历了 1.6kg 的增重。心血管结局中没有注意到差异的事实说明这些不良事件没有增加严重的结局。

[0415] ORIGIN 具有一些优势。在治疗中取得了清晰且连贯的差异,并且在治疗组之间维持。这样,对于大部分试验,分配至甘精胰岛素的人中有超过 50% 将剂量滴定到足以达到 FPG 水平低于 5.3mmol/l (95mg/dl),而且他们中的 75% 达到 FPG 水平 ≤ 6.0 mmol/l (108mg/dl)。这与标准护理的参与者形成了对比,所述标准护理的参与者使用口服剂来管理血糖并达到了 6.8mmol/l 的最终中位 FPG 水平以及与临床实践指南所推荐的那些所一致的 A1C 水平,以及所述标准护理的参与者在试验过程中始终极少使用胰岛素。超过 6 年的试验持续期、两个组中都高的随访率、大量的心血管结局 (对于主要综合和共同主要扩大的综合结局分别为 2.9 和 5.4/ 每百人每年)、以及对这些结局的预期收集和判定确保了研究具有充

分的效力来检测所述干预在临床上重要的短或中期心血管效果。最后,对适用于非重症和重症低血糖症、增重和癌症的数据的预期收集确保对伤害进行检测和定量。

[0416] ORIGIN 的发现应当为临床医师和患者确保胰岛素在患有早期血糖代谢障碍的心血管事件高风险人群中的总体心血管安全性,其中所述胰岛素一般为基底胰岛素、具体为甘精胰岛素。特别是,与不基于胰岛素的降葡萄糖途径相比,它不增加心血管或其他严重的长期健康结果,尽管低血糖症更多。外源胰岛素在这个人群中不增加心血管结局的事实也缓解了关于心血管效果的担忧,其中所述心血管效果是胰岛素向可能为胰岛素耐药的个体所提供的(如参与进 ORIGIN 中的那些)。

[0417] 略缩语及术语定义列表

[0418]	ABI	臂-踝指数
[0419]	AE	不良事件
[0420]	AGI	α 葡糖苷酶抑制药
[0421]	ALT	丙氨酸转氨酶
[0422]	anti-GAD Ab	抗-谷氨酸脱羧酶抗体
[0423]	AST	天冬氨酸转氨酶
[0424]	BG	血糖
[0425]	BID	每日 2 次 (bis in die)
[0426]	BMI	体重指数
[0427]	BP	血压
[0428]	CABG	冠状动脉旁路移植术
[0429]	CI	置信区间
[0430]	CV	心血管的
[0431]	EAC	事件裁决委员会
[0432]	ED	勃起功能障碍
[0433]	EOS	研究结束
[0434]	EUF	常规随访结束
[0435]	FPG	空腹血浆血糖
[0436]	HbA1c	糖基化血红蛋白 A1c
[0437]	HDL	高密度脂蛋白
[0438]	HGM	家庭葡萄糖监测
[0439]	HIV	人类免疫缺陷病毒
[0440]	ICU	重症监护病房
[0441]	IEC	独立伦理委员会
[0442]	IFG	空腹葡萄糖受损
[0443]	IGT	糖耐量受损
[0444]	ITT	意向性治疗 (intention-to-treat)
[0445]	IV	静脉内
[0446]	LDL	低密度脂蛋白
[0447]	LVH	左心室肥大

- [0448] MedDRA 规范事务医学辞典 (Medical Dictionary for Regulatory Affairs)
- [0449] MET 二甲双胍
- [0450] MGT 氯茴苯酸
- [0451] MI 心肌梗死
- [0452] MSE 精神状况测验
- [0453] NGT 正常葡萄糖耐量
- [0454] n-IgI 标准化胰岛素生成指数
- [0455] NYHA 纽约心脏协会
- [0456] OAD 口服抗糖尿病药
- [0457] OGTT 口服葡萄糖耐量检验
- [0458] omega-3PUFA Ω -3 多不饱和脂肪酸
- [0459] PCI 经皮介入 (percutaneous intervention)
- [0460] PO 口服 (口服地)
- [0461] PPG 餐后血浆血糖
- [0462] PTCA 经皮经腔冠状动脉成形术
- [0463] QD 每日 1 次 (每天一次)
- [0464] SC 皮下
- [0465] SD 标准差
- [0466] SU 磺酰脲类
- [0467] T1DM 1 型糖尿病
- [0468] T2DM 2 型糖尿病
- [0469] TZD 噻唑烷二酮
- [0470] VLDL 极低密度脂蛋白
- [0471] Vs 对比
- [0472] UKPDS 英国预期糖尿病研究 (United Kingdom Prospective Diabetes Study)
- [0473] ULN 正常上限
- [0474] WESDR 威斯康辛糖尿病性视网膜病变的流行病学研究 (Wisconsin Epidemiologic Survey of Diabetic Retinopathy)
- [0475] 参考文献
- [0476] 1. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR 等, Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010 ;375(9733):2215-2222.
- [0477] 2. Selvin E, Steffes MW, Zhu H 等, Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. N Engl J Med 2010 ;362(9):800-811.
- [0478] 3. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P 等, Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: A systematic overview and meta-analysis of prospective studies. Diabetes Res Clin Pract 2007 ;

78(3):305-312.

[0479] 4. Anand SS, Dagenais GR, Mohan V 等, Glucose levels are associated with cardiovascular disease and death in an international cohort of normal glycaemic and dysglycaemic men and women: the EpiDREAM cohort study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011.

[0480] 5. Gerstein HC, Islam S, Anand S 等, Dysglycaemia and the risk of acute myocardial infarction in multiple ethnic groups: an analysis of 15,780 patients from the INTERHEART study. *Diabetologia* 2010.

[0481] 6. Gerstein HC. More insights on the dysglycaemia-cardiovascular connection. *Lancet* 2010 ;375(9733):2195-2196.

[0482] 7. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A 等, Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011 ;364(9):829-841.

[0483] 8. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ 等, Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009 ;52(11):2288-2298.

[0484] 9. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group., Gerstein HC, Miller ME 等, Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ;358(24):2545-2559.

[0485] 10. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008 ;359(15):1577-1589.

[0486] 11. Vehkavaara S, Yki-Jarvinen H. 3.5 years of insulin therapy with insulin glargine improves in vivo endothelial function in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 ;24(2):325-330.

[0487] 12. Franklin VL, Khan F, Kennedy G, Belch JJ, Greene SA. Intensive insulin therapy improves endothelial function and microvascular reactivity in young people with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008 ;51(2):353-360.

[0488] 13. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin: relevance to cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2007 ;99(4A):15B-26B.

[0489] 14. Li Y, Xu W, Liao Z 等, Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care* 2004 ;27(11):2597-2602.

[0490] 15. Weng J, Li Y, Xu W 等, Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008 ;371(9626):1753-1760.

[0491] 16. Hu Y, Li L, Xu Y 等, Short-term intensive therapy in newly diagnosed type 2 diabetes partially restores both insulin sensitivity and beta-cell function in subjects with long-term remission. *Diabetes Care* 2011 ;

34(8):1848-1853.

[0492] 17. Origin Trial Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am Heart J* 2008;155(1):26-32.

[0493] 18. Stamler J, Vaccaro O, Norton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.

[0494] 19. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.

[0495] 20. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2000 Apr;23(Supp2):B21-9.

[0496] 21. Reichard P, Nilsson B-Y, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:304-9.

[0497] 22. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in subjects with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.

[0498] 23. Laakso M. Glycemic control and the risk for coronary heart disease in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Annals Int Med* 1996;124(1 pt 2):127-130.

[0499] 24. Moss SE, Klein R, Klein BEK, Meuer SM. The association of glycemia and cause-specific mortality in a diabetic population. *Arch Int Med* 1994;154:2473-9.

[0500] 25. Jackson CA, Yudkin JS, Forrest RD. A comparison of the relationships of the glucose tolerance test and the glycated haemoglobin assay with diabetic vascular disease in the community. The Islington Diabetes Survey. *Diabetes Res Clin pract* 1992;17:111-123.

[0501] 26. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality, The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998;21(7):1167-72.

[0502] 27. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20(7):1183-97.

[0503] 28. Stratton IM, Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, 等, Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications

of type 2 diabetes(UKPDS 35):prospective observational study.BMJ 2000 ; 321:405-412.

[0504] 29.Coutinho M,Wang Y,Gerstein HC,Yusuf S.The relationship between glucose and incident cardiovascular events.Diabetes Care 1999 ;22(2):233-240.

[0505] 30.Khaw K-T,Wareham N,Luben R,Bingham S,Oakes S,Welch A, 等,Glycated haemoglobin,diabetes,and mortality in men in the Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition(EPIC-Norfolk).BMJ 2001 ; 322:15-18.

[0506] 31.Gerstein HC,Yusuf S.Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease.Lancet 1996 ;347:949-50.

[0507] 32.deVegt F,Dekker JM,RuhéHG,Stehouwer CDA,Nijpels G,Bouter LM, 等,Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population:the Hoorn Study.Diabetologia 1999 ;42:926-931.

[0508] 33.Simons LA,McCallum J,Friedlander Y,Simons J.Fasting plasma glucose in non-diabetic elderly women predicts increased all-cause mortality and coronary heart disease risk.Aust NZ Med 2000 ;30:41-7.

[0509] 34.Balkau B,Shipley M,Jarret RJ,Pyorala K,Pyorala M,Forhan A. 等,High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men.20-year follow-up in the Whitehall Study,the Paris Prospective Study,and the Helsinki Policemen Study.Diabetes Care 1998 ;21:360-367.

[0510] 35.Bjornholt JV,Nitter-Hauge S,Erikssen G,Jervell J,Aaser E,Erikssen J, 等,Fasting blood glucose:an underestimated risk factor for cardiovascular death.Diabetes Care 1999 ;22:45-9.

[0511] 36.Balkau B,Bertrais S,Dugimetiere P,Eschwege E.Is there a glycemic threshold for mortality risk ? Diabetes Care 1999 ;22(5):696-9.

[0512] 37.Harper CR,Jacobson TA.The fats of life.The role of omega-3 fatty acids in the prevention of coronary artery disease.Arch Int Med 2001 ; 161:2185-92.

[0513] 38.Burr ML,Fehily AM,Gilbert JF, 等,Effects of changes in fat,fish,and fiber intakes on death and myocardial infarction:diet and reinfarction trial (DART).Lancet 1989 ;ii:757-761.

[0514] 39.De Longeril M,Renaud S,Mamelle N, 等,Mediterranean alpha-linolenicacid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease.Lancet 1994 ;343:1454-1459.

[0515] 40.GISSI Prevenzione Investigators.Dietary supplementation with n-3polyunsaturated fatty acids and Vitamin E after myocardial infarction:results of the GISSI Prevenzione Trial.Lancet 1999 ;354:447-455.

[0516] 41.Connor WE.Fish oil in hypertriglyceridemia:safety and recommendations.Lipids.1999(suppl) ;34:S271.

- [0517] 42. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H. Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study. *Cardiovascular Research* 1997; 34:248-253.
- [0518] 43. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M 等, Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-67.
- [0519] 44. Opie LH. Metabolic response during impending myocardial infarction: relevance of studies of glucose and fatty acid metabolism in animals. *Circulation* 1972; 45:483-90
- [0520] 45. Opie LH. Metabolism of free fatty acids, glucose, and catecholamines in acute myocardial infarction—relation to myocardial ischemia and infarct size. *Am J Cardiol* 1975; 20:605-17
- [0521] 46. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids in myocardial ischemia and arrhythmias. *Lancet* 1994; 343:155-8
- [0522] 47. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized, placebo-controlled trials. *Circulation* 1997; 96:1152-6
- [0523] 48. Rogers WJ 等, Acute effects of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial substrates, coronary blood flow, and oxygen consumption in man. *Am J Cardiol* 1977; 40:421-8
- [0524] 49. Baron AD. Vascular reactivity. *Am J Cardiol* 1999; 84(1A):25J-27J.
- [0525] 50. Aljada A, Dandona P. Effect of insulin on human aortic endothelial nitric oxide synthase. *Metabolism* 2000; 49:147-50.
- [0526] 51. Taylor PD, Oon BB, Thomas CR, Poston T, Poston L. Prevention by insulin treatment of endothelial dysfunction but not enhanced noradrenaline-induced contractility in mesenteric resistance arteries from streptozotocin-induced diabetic rats. *Br J Pharmacol* 1994; 111(I):35-41.
- [0527] 52. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E, Ahmad S. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor κ B and stimulates I κ B in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrin*; July 2001:3257-3265.
- [0528] 53. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *NEJM* 2008; 359:1577-89
- [0529] 54. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *NEJM* 2008; 358:2545-59.
- [0530] 55. The ADVANCE Collaborative Study Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *NEJM* 2008;

358:2560-72.

[0531] 56. Dormandy JA, Charbollel B, Eckland DJ 等, Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events); a randomized clinical trial. Lancet 2005 ;366:1279-89

[0532] 57. Data presented at American Diabetes Association Scientific Meetings, June 8, 2008, San Francisco CA

[0533] 58. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications(DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. NEJM 2005 ;353:2643-53.

[0534] 59. UKPDS Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes(UKPDS 34). Lancet 1998 ;352:854-65.

[0535] 60. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein H, Yusuf S, Riddle MC, Ryden L, Bosch J. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN trial. Am Heart J 2008:155:26-32.

[0536] 61. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR(1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician". Journal of psychiatric research 12(3):189-98

[0537] 实施例 11 的参考文件

[0538] 1. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes(UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000 ;321:405-12

[0539] 2. Saydah S, Tao M, Imperatore G, Gregg E. GHb level and subsequent mortality among adults in the U.S. Diabetes Care 2009 ;32:1440-1446

[0540] 3. Sawar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, DiAngelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Lancet 2010 ;375:2215-2222

[0541] 4. Gerstein HC, Islam S, Anand S, Almahmeed W, Damesceno A, Dans A, Lang CC, Luna MA, McQueen M, Rangarajan S, Rosengren A, Wang X, Yusuf S. Diabetologia 2010 ;53:2509-2517

[0542] 5. United Kingdom Prospective Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes(UKPDS 33). Lancet 1998 ; 352:837-853

[0543] 6. United Kingdom Prospective Study Group. Effect of intensive

blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes(UKPDS 34).Lancet 1998 ;352:854-865

[0544] 7.The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group.Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes.N Engl J Med 2010 ; 363:233-244

[0545] 8.Ismail-Beigi F,Craven T,Banerji MA,Basile J,Calles J,Cohen RM,Cuddihy R,Cushman WC,Genuth S,Grimm RH Jr,Hamilton BP,Hoogwerf B,Karl D,Katz L,Krikorian A,O' Connor P,Pop-Busui R,Schubart U,Simmons D,Taylor H,Thomas A,Weiss D,Hramiak I,for the ACCORD trial group.Lancet 2010 ;376:419-430

[0546] 9.Hadden DR,Blair ALT,Wilson EA,Boyle DMcC,Atkinson AB,Kennedy AL,Buchanan KD,Merrett JD,Montgomery DAD,Weaver JA.Natural history of diabetes presenting age 40-69Years:A prospective study of the influence of intensive dietary therapy.Quart J Med 1986 ;2230:579-598

[0547] 10.UK Prospective Diabetes Study Group.Overview of 6years' therapy of type II diabetes:a progressive disease.1995 ;44:1249-1258

[0548] 11.Kahn SE,Haffner SM,Heise MA,Herman WH,Holman RR,Jones NP,Kravitz BG,Lachlin JM,O' Neill C,Zinman B,Viberti G,for the ADOPT Study Group.Glycemic durability of rosiglitazone,metformin,or glyburide monotherapy.N Engl J Med 2006 ;355:23:2427-2443

[0549] 12.The ORIGIN Trial Investigators.Rationale,design,and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia:the ORIGIN Trial(Outcome Prevention with an Initial Glargine Interventin).Am Ht J 2008 ;155:26-32.e6

[0550] 13.The ORIGIN Trial Investigators.Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia.N Engl J Med 2012 ;367:319-328

[0551] 14.The ORIGIN Trial Investigators.n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia.N Engl J Med 2012 ;367:308-318

[0552] 15.American Diabetes Association.Standards of medical care in diabetes—2012.Diabetes Care 2012 ;35(Suppl 1):S11-S63

[0553] 16.Rodbard HW,Jellinger PS,Davidson HA,Einhorn D,Garber AJ,Grunberger G,Handelsman Y,Horton ES,Lebovitz H,Levy P,Moghissi ES,Schwartz SS.Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2diabetes mellitus:an algorithm for glycemic control.Endocrine Practice 2009 ;15:541-559

[0554] 17.The ADVANCE Collaborative Group.Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes.N Engl J Med 2008 ; 358:2560-2572

[0555] 18.The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group.Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes.N Engl J Med 2008 ;

358:2545-2559

[0556] 19. Duckworth W, Abaira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD, for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009 ;360:129-139

[0557] 20. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 ;27:1535-1540

[0558] 21. Brown JB, Conner C, Nichols GA. Secondary failure of metformin monotherapy in clinical practice. *Diabetes Care* 2010 ;33:501-506

[0559] 22. Riddle MC, Yuen KCJ. Revaluating goals of insulin therapy: perspectives from large clinical trials. *Endocrinol Metab Clin NA* 2012 ; 41:41-56

[0560] 23. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012 ;35(Suppl) ;S64-71

[0561] 24. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin(HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. (http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/index.html)

[0562] 25. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, Childress RD, Craven TE, Cuddihy RM, Gailey G, Feinglos MN, Ismail-Beigi F, Largay JF, O'Connor PJ, Paul T, Savage PJ, Schubart UK, Sood A, Genuth S, for the ACCORD investigators. *BMJ* 2010;340:b5444

[0563] 表1:基线特征

[0564]

	甘精胰岛素(N=6264)	标准(N=6273)
平均值(标准差) 年龄(岁)	63.6 (7.8)	63.5 (7.9)
N女性(%)	2082 (33.2)	2304 (36.7)
N之前心血管事件(%)	3711 (59.3)	3666 (58.4)
N高血压(%)	4973 (79.5)	4989 (79.5)
N当前吸烟的(%)	781 (12.5)	771 (12.3)
N任何白蛋白尿(%)*	939 (15.0)	985 (15.7)
N ABI ≤ 0.9 (%)	470 (7.8)	501 (8.3)
血糖特征		
N之前患糖尿病用口服剂(%)	3748 (59.8)	3692 (58.9)
N之前患糖尿病未用药(%)	1414 (22.6)	1467 (23.4)
N新发糖尿病(%)	365 (5.8)	395 (6.3)
N IGT/IFG (%)	735 (11.7)	717 (11.4)
糖尿病年数平均值(标准差)	5.5 (6.1)	5.3 (5.9)
中位FPG (IQR)	6.9 (6.1, 8.2)	6.9 (6.0, 8.2)
中位A1c (IQR)	6.4 (5.8, 7.2)	6.4 (5.8, 7.2)
血糖药物		
N二甲双胍(%)	1694 (27.0)	1741 (27.8)
N磺酰脲类(%)	1901 (30.3)	1810 (28.9)
N其他(%)	173 (2.7)	178 (2.8)
N无药物(%)	2501 (39.9)	2551 (40.7)
其他心血管因素		
收缩压平均值(标准差) (mm)	146 (22)	146 (22)
舒张压平均值(标准差) (mm)	84 (12)	84 (12)
重量平均值(标准差)	83.3 (16.8)	83.1 (17.3)
体重指数平均值(标准差)	29.8 (5.2)	29.9 (5.3)
腰/臀平均值(标准差)男	0.99 (0.09)	0.98 (0.09)
腰/臀平均值(标准差)女	0.90 (0.09)	0.90 (0.09)
胆固醇平均值(标准差)	4.9 (1.2)	4.9 (1.2)
低密度脂蛋白胆固醇平均值(标准差)	2.9 (1.0)	2.9 (1.0)
高密度脂蛋白胆固醇平均值(标准差)	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)
甘油三酯中位值(四分位距)	1.6 (1.1, 2.2)	1.6 (1.1, 2.2)
肌酐平均值(标准差)	89.2 (22.0)	88.8 (22.1)
表皮生长因子受体(eGFR)平均值	77.5 (20.8)	77.1 (21.8)
中位值(四分位距)尿ACR*	0.57 (0.27, 1.96)	0.57 (0.27, 1.96)
其他药物		
N他汀类(%)	3373 (53.9)	3367 (53.7)
N ACE-I或ARB (%)	4330 (69.2)	4351 (69.4)
N其他血压药物(%)	4478 (71.5)	4518 (72.0)
N抗血小板药(%)	4296 (68.6)	4370 (69.7)

[0565]

表2: 试验期间的胰岛素使用和剂量及血糖指数

甘精胰岛素组				标准护理组			FPG (mM)		A1c (%)	
N	用甘精胰岛素 N (%)	甘精胰岛素剂量 (U/kg) ^a	N	用胰岛素 N (%) ^b	胰岛素剂量 (U/kg)		甘精胰岛素	标准护理	甘精胰岛素	标准护理
基线	6264	6264	6273	0	0		6.9 (6.1, 8.2)	6.9 (6.0, 8.2)	6.4 (5.8, 7.2)	6.4 (5.8, 7.2)
1年	6107	5625 (92.1)	6136	110 (1.8)	0.20 (0.12, 0.35)		5.2 (4.6, 5.9)	N/A	5.9 (5.5, 6.4)	6.2 (5.7, 6.9)
2年	5986	5392 (90.1)	6003	208 (3.5)	0.23 (0.14, 0.39)		5.0 (4.4, 5.8)	6.6 (5.7, 7.9)	6.0 (5.5, 6.5)	6.3 (5.8, 6.9)
3年	5818	5186 (89.1)	5855	304 (5.2)	0.23 (0.14, 0.40)		5.0 (4.4, 5.7)	N/A	6.0 (5.6, 6.6)	6.4 (5.8, 7.0)
4年	5653	4949 (87.6)	5689	399 (7.0)	0.25 (0.14, 0.40)		5.1 (4.5, 5.8)	N/A	6.1 (5.7, 6.7)	6.4 (5.9, 7.1)
5年	5493	4718 (85.9)	5507	494 (9.0)	0.26 (0.15, 0.43)		5.1 (4.5, 6.0)	N/A	6.2 (5.7, 6.8)	6.5 (6.0, 7.2)
6年	3927	3281 (83.6)	3924	392 (10.0)	0.26 (0.15, 0.46)		5.2 (4.6, 6.1)	N/A	6.3 (5.8, 6.8)	6.5 (6.0, 7.2)
7年	851	713 (83.8)	860	99 (11.5)	0.22 (0.14, 0.50)		5.2 (4.5, 6.3)	N/A	6.2 (5.8, 7.1)	6.5 (6.0, 7.1)

所有测量值以中位值(四分位距)来表示; ^a用随访时的重量来计算; ^b非甘精胰岛素

[0566] 表 3 :治疗结束时使用的血糖和心血管药物

[0567]

	N	甘精胰岛素 N (%)	标准护理 N (%)	P
二甲双胍 ¹	10529	2443 (46.5)	3154 (59.8)	<0.001
磺酰脲类 ¹	10529	1292 (24.6)	2454 (46.5)	<0.001
无口服剂 ¹	10529	1844 (35.1)	1009 (19.1)	<0.001
1种口服剂 ¹	10529	2661 (50.6)	2034 (38.6)	<0.001
2种口服剂 ¹	10529	603 (11.5)	1470 (27.9)	<0.001
≥3种口服剂 ¹	10529	146 (2.8)	762 (14.4)	<0.001
他汀类	10246	3180 (62.2)	3097 (60.4)	0.06
ACE-I/ARB	10270	3933 (76.7)	3926 (76.4)	0.71
抗血小板药	10248	3645 (71.2)	3629 (70.7)	0.55

[0568] ¹ 口服剂指倒数第二次访问时（即在更改或停用任何胰岛素之前）正在采用的口服的抗糖尿病药物

[0569] 表 4: 低血糖症的发作

[0570]

	甘精胰岛素	标准护理	P
重症低血糖症			
≥1次发作(N/100人每年) ^a	359 (1.00)	113 (0.31)	<0.001
随访期间总发作数	457	134	
确认的症状性低血糖症			
≥1次发作(N/100人每年) ^b	2612 (9.81)	904 (2.68)	<0.001
平均发作数/年	1.3 (2.3)	0.8 (1.2)	<0.001
随访期间无发作(%)	3652 (58.3)	5369 (85.6)	<0.001
任何症状性低血糖症			
≥1次发作(N/100人每年) ^c	3573 (16.73)	1579 (5.16)	<0.001
平均发作数/年	2.6 (4.1)	1.3 (2.3)	<0.001
随访期间无发作(%)	2691 (43.0)	4694 (74.8)	<0.001

[0571] py - 每人每年；^a 需要协助，所述协助是通过自我测量或实验室的血浆血糖水平 ≤ 2mmol/l (36mg/dl) 或是在口服碳水化合物、静脉施用葡萄糖、或施用胰高血糖素后迅速恢复；^b 任何通过自我测试葡萄糖水平 ≤ 3mmol/l (54mg/dl) 而确认的症状性的非重症低血糖症发作；任何症状性的非重症低血糖症发作，其中对于所述发作没有确定的葡萄糖水平。

[0572] 表 5: 甘精胰岛素依从性

[0573]

	曾经离开(Ever Off)	永久离开(Permanently Off)
N 随机化的	6264	6264
N 停用药物(%)	2671 (42.6)	1060 (16.9)
停用原因		
N低血糖症(%)	218 (8.2)	42 (4.0)
N重量增加(%)	4 (0.15)	4 (0.4)
N高血糖症(%)	4 (0.15)	2 (0.2)
N拒绝(%)	1903 (71.3)	884 (83.4)
N其他(%)	542 (20.3)	128 (12.1)

[0574] 行之间互相排除。用参与者第一次的离开算作“曾经离开”的原因。用他们最后一次离开并且未归算作“永久离开”的原因。

[0575]

表6: 微血管结局

	HR (95%CI)	P	甘精胰岛素		标准	
			N (%)	率	N (%)	率
微血管的	0.90 (0.81, 1.01)	0.066	1280	3.7	1327	3.9
临床微血管的	0.74 (0.56, 0.98)	0.038	190	0.5	222	3.5
激光手术/玻璃体切割术	0.59 (0.38,0.91)	0.016	79	0.22	90	0.24
肾衰竭	1.27 (0.67, 2.39)	0.46	36	0.1	45	0.7
Cr翻倍	0.70 (0.46, 1.06)	0.09	94	0.25	110	0.3
白蛋白进展 (Albumin Prog)	0.92 (0.82, 1.04)	0.17	1154	3.3	1173	3.4

表7: 认知结局

	甘精胰岛素 N (%)	标准 N (%)	P
基线	483 (7.7)	520 (8.3)	0.232
2年	433 (7.6)	440 (7.6)	0.823
~4年	449 (9.0)	518 (10.3)	0.022
研究结束	464 (9.6)	492 (10.2)	0.358
任何测量	605 (10.4)	666 (11.3)	0.075

[0576] 表 8
[0577]

	总体	甘精胰岛素			标准护理		
	全部	无糖尿病	糖尿病	P	无糖尿病	糖尿病	P
随机化	12537	737	5527		719	5554	<0.001
年龄	63 (8)	64 (8)	63.53 (7.77)	0.661	63.77 (7.95)	63.51 (7.84)	0.406
女性	4386 (35%)	206 (27.95%)	1876 (33.94%)	0.001	240 (33.38%)	2064 (37.16%)	0.048
之前心血管事件	7378 (58.85%)	532 (72.18%)	3180 (57.54%)	<0.001	510 (70.93%)	3156 (56.82%)	<0.001
高血压	9963 (79.47%)	555 (75.31%)	4419 (79.95%)	0.003	528 (73.44%)	4461 (80.32%)	<0.001
当前吸烟者	1552 (12.38%)	101 (13.70%)	680 (12.30%)	0.280	84 (11.68%)	687 (12.37%)	0.598
>2次饮酒/每周	2848 (22.72%)	243 (32.97%)	1175 (21.26%)	<0.001	216 (30.04%)	1214 (21.86%)	<0.001
>12年的教育	4739 (37.80%)	271 (36.77%)	2111 (38.19%)	0.455	276 (38.39%)	2081 (37.47%)	0.632
抑郁	1134 (9.05%)	82 (11.13%)	481 (8.70%)	0.031	89 (12.38%)	482 (8.68%)	0.001
ABI≤0.9	971 (7.75%)	50 (6.78%)	420 (7.60%)	0.430	37 (5.15%)	464 (8.35%)	0.003
FPG	6.94 (6.06-8.20)	6.10 (5.50-6.40)	7.20 (6.20-8.40)	<0.001	6.10 (5.42-6.40)	7.17 (6.20-8.40)	<0.001
2小时 PG	9.50 (8.17-11.56)	8.60 (7.80-9.61)	12.18 (10.45-14.13)	<0.001	8.70 (7.90-9.80)	12.20 (10.50-14.30)	<0.001
A1c	6.40 (5.81-7.18)	5.70 (5.40-6.00)	6.55 (6.00-7.29)	<0.001	5.71 (5.38-6.10)	6.51 (5.95-7.28)	<0.001
收缩压(SBP)	145.79 (21.77)	142.46 (20.32)	146.36 (21.67)	<0.001	142.56 (21.31)	146.08 (22.04)	<0.001
舒张压(DBP)	84.13 (12.07)	83.90 (11.77)	84.21 (12.03)	0.509	83.15 (11.71)	84.20 (12.19)	0.024
握力	32.97 (13.29)	35.01 (14.07)	33.11 (13.47)	<0.001	33.27 (13.12)	32.53 (13.00)	0.156
重量(kg)	83.24 (17.03)	84.98 (15.30)	83.12 (16.94)	0.002	83.89 (16.53)	83.04 (17.38)	0.197

[0578]

	总体	甘精胰岛素			标准护理		
	全部	无糖尿病	糖尿病	P	无糖尿病	糖尿病	P
体 重 指 数 kg/m ²	29.83 (5.25)	29.88 (4.85)	29.75 (5.21)	0.516	29.60 (5.10)	29.92 (5.36)	0.118
腰臀比-男性	0.98 (0.09)	0.99 (0.09)	0.99 (0.09)	0.535	0.97 (0.07)	0.99 (0.09)	0.002
腰臀比-女性	0.90 (0.09)	0.89 (0.08)	0.90 (0.09)	0.055	0.89 (0.09)	0.90 (0.10)	0.105
尿液ACR	0.58 (0.28-2.1 1)	0.44 (0.24-1.00)	0.62 (0.28-2.40)	<0.001	0.43 (0.22-0.86)	0.61 (0.28-2.37)	<0.001
表皮生长因子受体 (eGFR)	77.30 (21.29)	75.19 (17.43)	77.76 (21.19)	<0.001	75.83 (18.23)	77.31 (22.19)	0.046
丙氨酸转氨酶(ALT)	23.58 (13.24)	24.22 (14.19)	23.49 (13.02)	0.205	24.23 (13.30)	23.51 (13.32)	0.188
总胆固醇	4.90 (1.20)	4.75 (1.11)	4.93 (1.21)	<0.001	4.70 (1.12)	4.92 (1.21)	<0.001
低密度脂蛋白	2.90 (1.03)	2.78 (1.02)	2.92 (1.04)	<0.001	2.70 (1.00)	2.92 (1.03)	<0.001
高密度脂蛋白	1.19 (0.32)	1.20 (0.31)	1.18 (0.32)	0.300	1.22 (0.33)	1.19 (0.32)	0.047
甘油三酯 (TG)	1.58 (1.10-2.2 0)	1.50 (1.10-2.20)	1.60 (1.12-2.22)	0.207	1.50 (1.02-2.10)	1.60 (1.12-2.22)	<0.001
他汀类	6740 (53.76%)	527 (71.51%)	2846 (51.49%)	<0.001	500 (69.54%)	2867 (51.62%)	<0.001
噻嗪类	2371 (18.91%)	150 (20.35%)	997 (18.04%)	0.127	137 (19.05%)	1087 (19.57%)	0.742
β-受体阻滞剂	6598 (52.63%)	493 (66.89%)	2780 (50.30%)	<0.001	485 (67.45%)	2840 (51.13%)	<0.001
ACE-I/ARB	8681 (69.24%)	505 (68.52%)	3825 (69.21%)	0.705	479 (66.62%)	3872 (69.72%)	0.090
Ω-3脂肪酸	6281 (50.10%)	371 (50.34%)	2753 (49.81%)	0.787	343 (47.71%)	2814 (50.67%)	0.135

[0579] 表 9

[0580]

	1年 A1C				5年平均A1C			
	6.5%		7.0%		6.5%		7.0%	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
年龄(每年)			1.008 (1.001-1.016)	0.025**	1.014 (1.007-1.021)	<0.001**	1.033 (1.024-1.041)	<0.001**
女性							1.321 (1.120-1.557)	<0.001**
之前心血管事件	0.88 (0.80-0.96)	0.004**	0.87 (0.78-0.97)	0.014**			0.863 (0.758-0.982)	0.026**
当前吸烟	0.866 (0.758-0.990)	0.035**						
酒精 > 2次/周	1.485 (1.327-1.661)	<0.001**	1.516 (1.307-1.758)	<0.001**	1.612 (1.414-1.838)	<0.001**	1.864 (1.573-2.209)	<0.001**
抑郁					1.428 (1.180-1.727)	<0.001**		
A1c (每 %)	0.340 (0.321-0.359)	<0.001**	0.340 (0.319-0.363)	<0.001**	0.193 (0.179-0.208)	<0.001**	0.226 (0.209-0.245)	<0.001**
腰臀比(每单位)					0.273 (0.159-0.467)	<0.001**		
握力(每kg)			1.008 (1.003-1.012)	<0.001**	1.005 (1.000-1.009)	0.038**	1.014 (1.007-1.020)	<0.001**
尿液ACR (每mg/g)					0.998 (0.995-1.000)	0.035**	0.996 (0.994-0.999)	0.003**
在用ACE/ARB							0.805 (0.704-0.921)	0.002**
糖尿病	0.415 (0.337-0.513)	<0.001**	0.231 (0.153-0.347)	<0.001**	0.309 (0.240-0.399)	<0.001**	0.243 (0.151-0.391)	<0.001**

[0581]

	1年 A1C				5年平均A1C			
	6.5%		7.0%		6.5%		7.0%	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
甘精胰岛素	2.50 (2.29-2.74)	<0.001**	2.735 (2.440-3.067)	<0.001**	2.975 (2.671-3.315)	<0.001**	2.408 (2.122-2.732)	<0.001**

[0582] 附表 1

[0583]

	1年A1C				5年平均A1C			
	6.5 OR (95% CI)	p	7.0 OR (95% CI)	p	6.5 OR (95% CI)	p	7.0 OR (95% CI)	p
年龄(每年)			1.008 (1.000-1.016)	0.044**	1.014 (1.007-1.022)	<0.001**	1.031 (1.022-1.040)	<0.001**
女性	0.952 (0.840-1.079)	0.446	1.085 (0.930-1.266)	0.301	1.036 (0.894-1.199)	0.641	1.250 (1.051-1.486)	0.012**
之前心血管事件	0.868 (0.783-0.961)	0.007**	0.869 (0.766-0.986)	0.029**	0.933 (0.832-1.046)	0.236	0.846 (0.738-0.971)	0.017**
当前吸烟	0.849 (0.739-0.975)	0.020**	0.910 (0.767-1.080)	0.281	0.877 (0.746-1.032)	0.114	0.922 (0.763-1.113)	0.398
受教育>12年	1.032 (0.937-1.138)	0.522	1.124 (0.996-1.269)	0.059	1.026 (0.921-1.143)	0.643	1.087 (0.954-1.237)	0.211
酒精>2次/周	1.416 (1.255-1.598)	<0.001**	1.481 (1.266-1.732)	<0.001**	1.585 (1.391-1.807)	<0.001**	1.815 (1.532-2.150)	<0.001**
抑郁	1.056 (0.898-1.242)	0.511			1.439 (1.193-1.736)	<0.001**	1.145 (0.911-1.438)	0.246
FPG (每mmol/L)	1.008 (0.982-1.034)	0.546	0.988 (0.959-1.017)	0.419	0.993 (0.963-1.023)	0.631	0.983 (0.952-1.015)	0.300

[0584]

	1年A1C				5年平均A1C			
	6.5		7.0		6.5		7.0	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
A1c (每%)	0.351 (0.330-0.374)	<0.001**	0.357 (0.332-0.384)	<0.001**	0.213 (0.197-0.230)	<0.001**	0.242 (0.222-0.263)	<0.001**
收缩压 (每mm)			1.000 (0.997-1.003)	0.963	1.000 (0.998-1.003)	0.993	1.001 (0.998-1.004)	0.469
腰臀比 (每单元)					0.323 (0.185-0.562)	<0.001**	0.693 (0.358-1.342)	0.277
握力(每kg)	1.004 (1.000-1.009)	0.056	1.010 (1.004-1.016)	0.001**	1.008 (1.003-1.013)	0.003**	1.014 (1.007-1.020)	<0.001**
尿液 ACR (每mg/g)	1.000 (0.998-1.001)	0.575	0.999 (0.997-1.001)	0.176	0.997 (0.995-1.000)	0.023**	0.996 (0.994-0.999)	0.002**
丙氨酸转氨酶 (每U/l)	1.001 (0.997-1.005)	0.528	1.003 (0.999-1.008)	0.175				
在用他汀类	0.966 (0.874-1.068)	0.499	1.020 (0.903-1.153)	0.747	0.895 (0.800-1.001)	0.053	1.080 (0.945-1.235)	0.259
在用噻嗪类			1.110 (0.956-1.289)	0.172	1.060 (0.928-1.210)	0.391	1.021 (0.867-1.201)	0.806
在用 ACE/ARB							0.785 (0.685-0.899)	<0.001**
糖尿病	0.425 (0.342-0.529)	<0.001**	0.253 (0.167-0.384)	<0.001**	0.314 (0.244-0.404)	<0.001**	0.228 (0.139-0.375)	<0.001**

[0585] 附表 2: 基线处的降葡萄糖治疗

[0586]

	无糖尿病			糖尿病		
	甘精胰岛素	标准护理	P	甘精胰岛素	标准护理	P
	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	

[0587]

	无糖尿病			糖尿病		
	甘精胰岛素	标准护理	P	甘精胰岛素	标准护理	P
	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	
随机化	737	719		5527	5554	
无口服剂	725 (98)	705 (98)	0.646	1776 (32)	1846 (33)	0.215
二甲双胍	8 (1.1)	11 (1.5)	0.455	1686 (30)	1730 (31)	0.463
磺酰脲类	0 (0.00)	2 (0.28)	0.152	1901 (34)	1808 (33)	0.040
其他口服剂	4 (0.54)	1 (0.14)	0.188	169 (3.1)	177 (3.2)	0.696

[0588] 在招入之前根据血糖状况和治疗分配使用的口服降葡萄糖治疗。根据治疗分配的用于差异的 P 值已显示。

[0589] 附表 3: 治疗结束时的降葡萄糖治疗

[0590]

	无糖尿病			糖尿病		
	甘精胰岛素	标准护理	P	甘精胰岛素	标准护理	P
	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	
随机化	737	719		5527	5554	
无口服剂	511 (9.2)	452 (1.1)	<0.001	1343 (29)	564 (12)	<0.001
二甲双胍	113 (7.5)	154 (24)	0.003	2341 (50)	3003 (65)	<0.001
磺酰脲类	21 (3.3)	47 (7.4)	<0.001	1281 (28)	2410 (52)	<0.001
单用二甲双胍	37 (5.7)	128 (20)	<0.001	290 (6.3)	1163 (25)	<0.001
单用磺酰脲类	5 (0.8)	22 (3.5)	<0.001	166 (3.6)	698 (15)	<0.001
二甲双胍+磺酰脲类	11 (1.7)	21 (3.3)	0.067	464 (10)	1540 (33)	<0.001
二甲双胍+任何其他	76 (12)	26 (4.1)	<0.001	2051 (44)	1840 (40)	<0.001
其他口服抗糖尿病药	6 (0.9)	12 (1.9)	0.146	191 (4.1)	606 (13)	<0.001
速效或普通胰岛素	4 (0.6)	2 (0.3)	0.423	99 (2.1)	263 (5.7)	<0.001
任何胰岛素	444 (69)	2 (0.3)	<0.001	3801 (82)	570 (12)	<0.001

[0591] 在治疗结束时根据血糖状况和治疗分配使用的降葡萄糖治疗。根据治疗分配的用于差异的 P 值已显示。

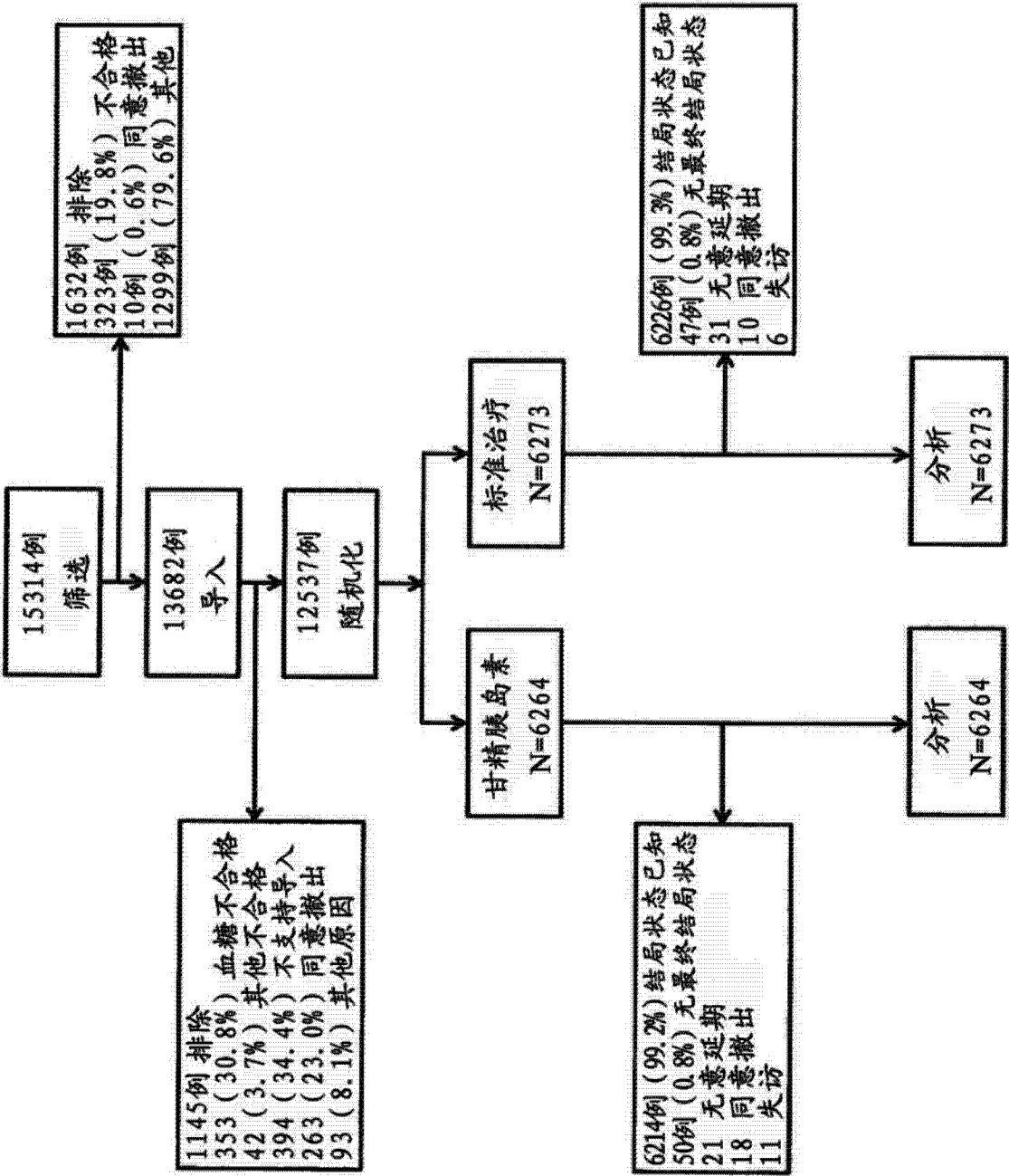


图 1

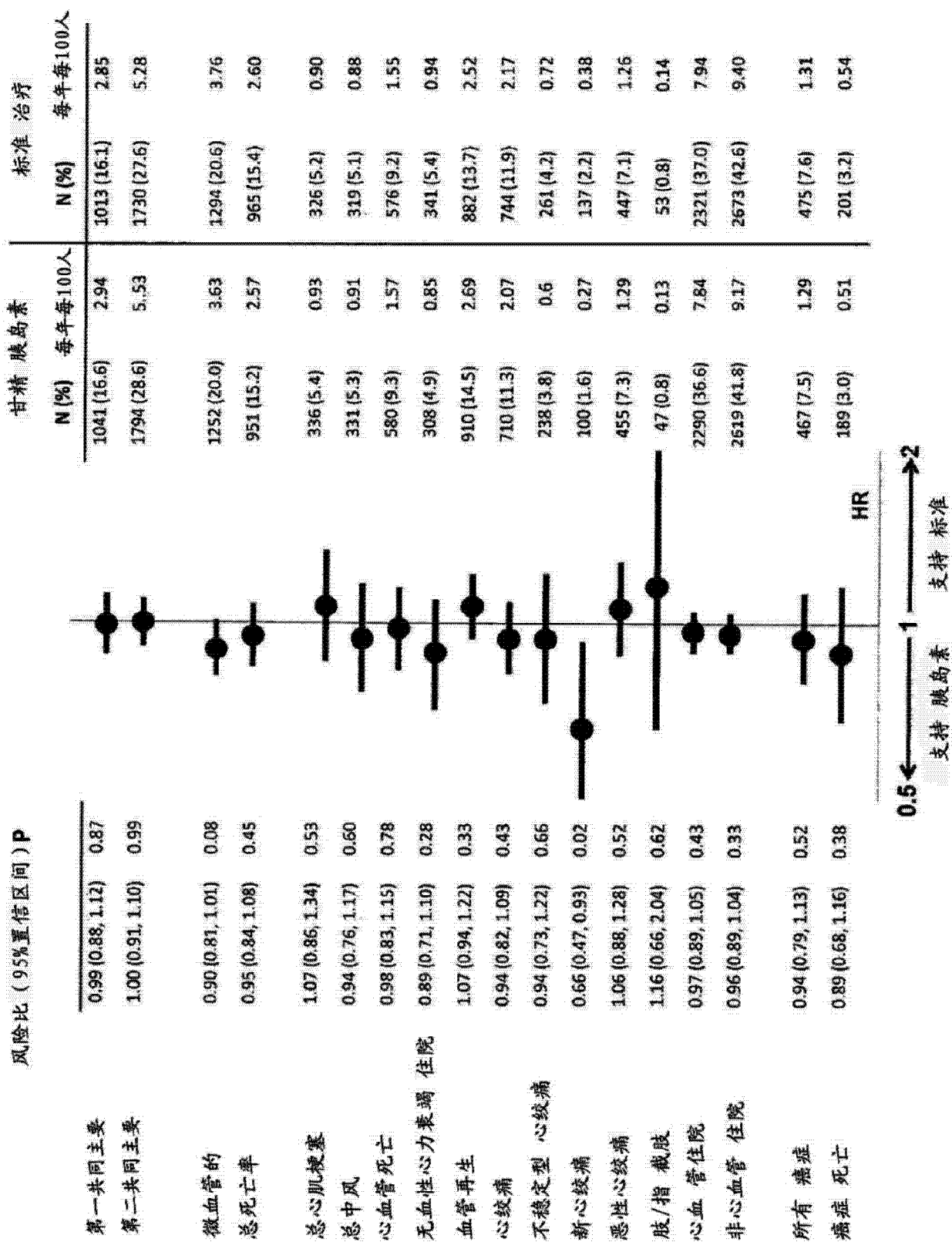


图 2

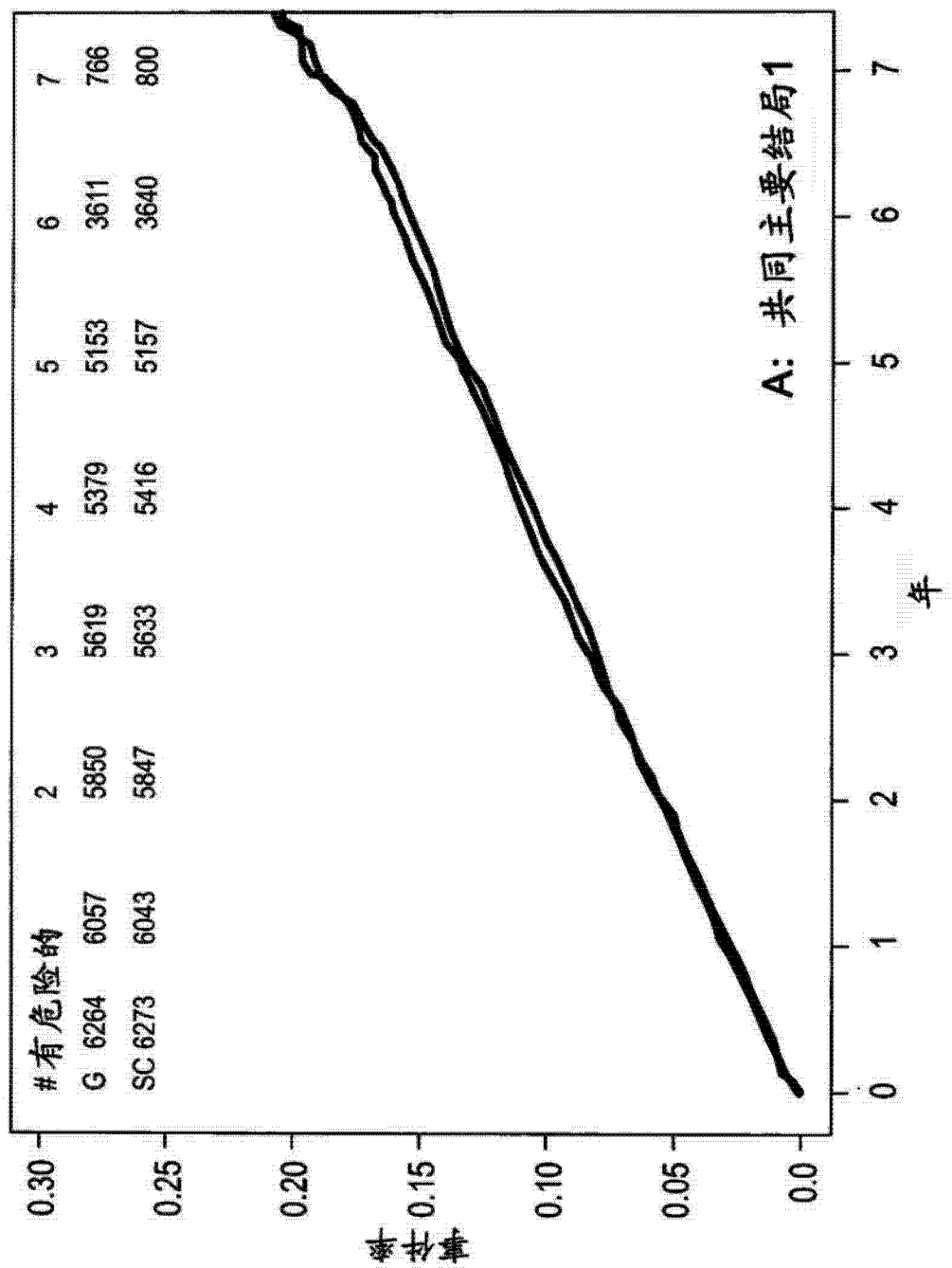


图 3A

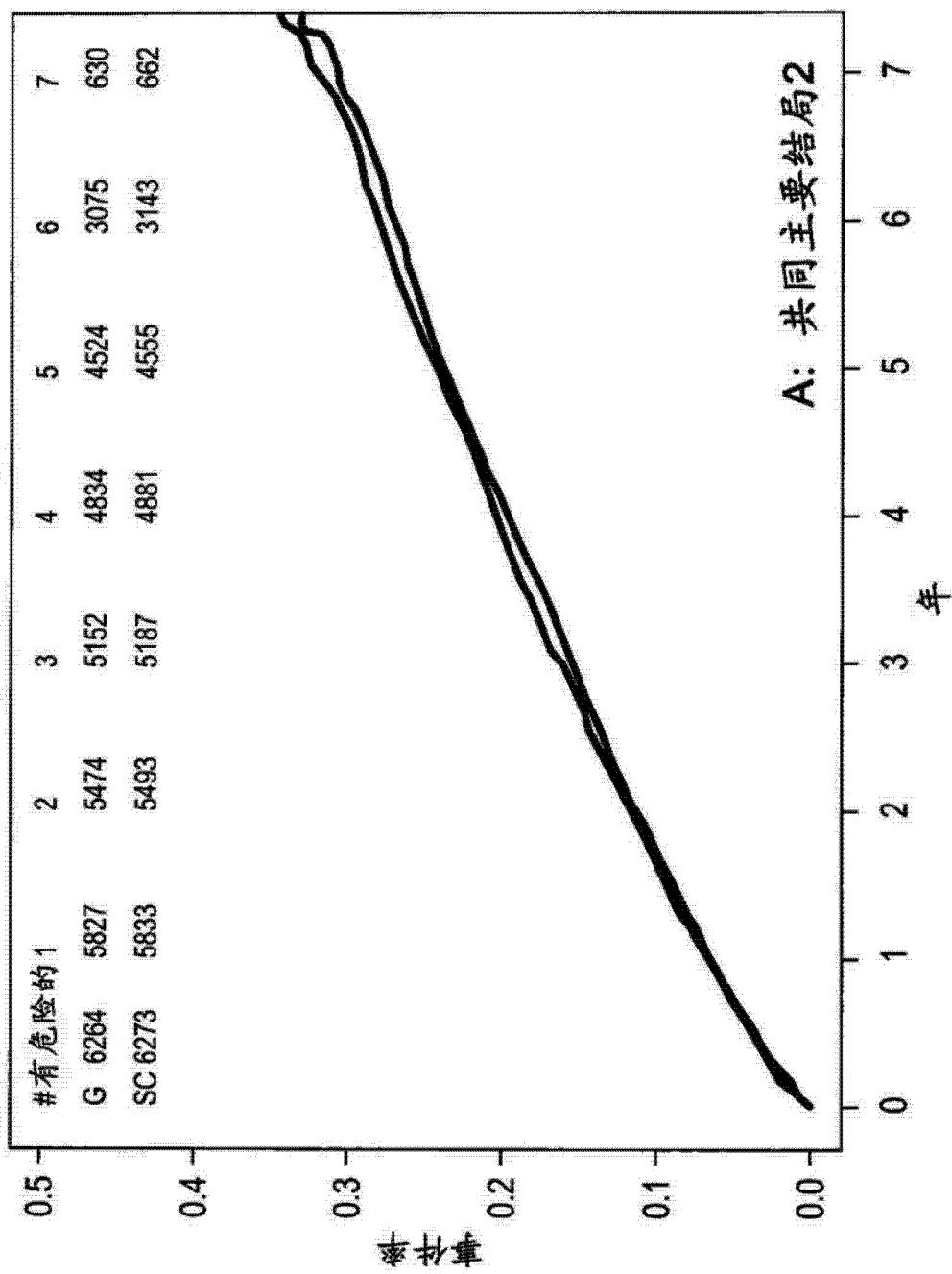


图 3B

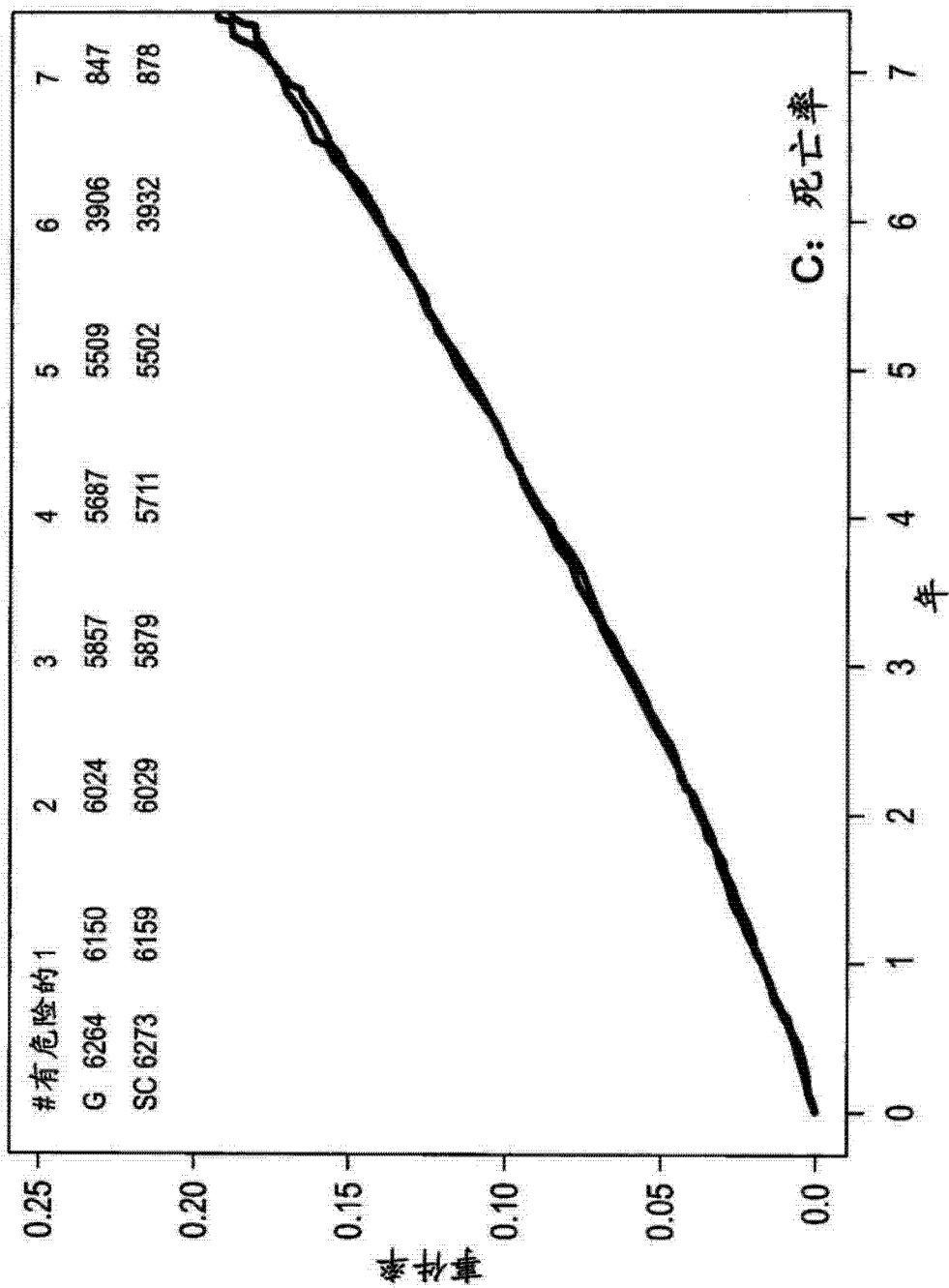


图 3C

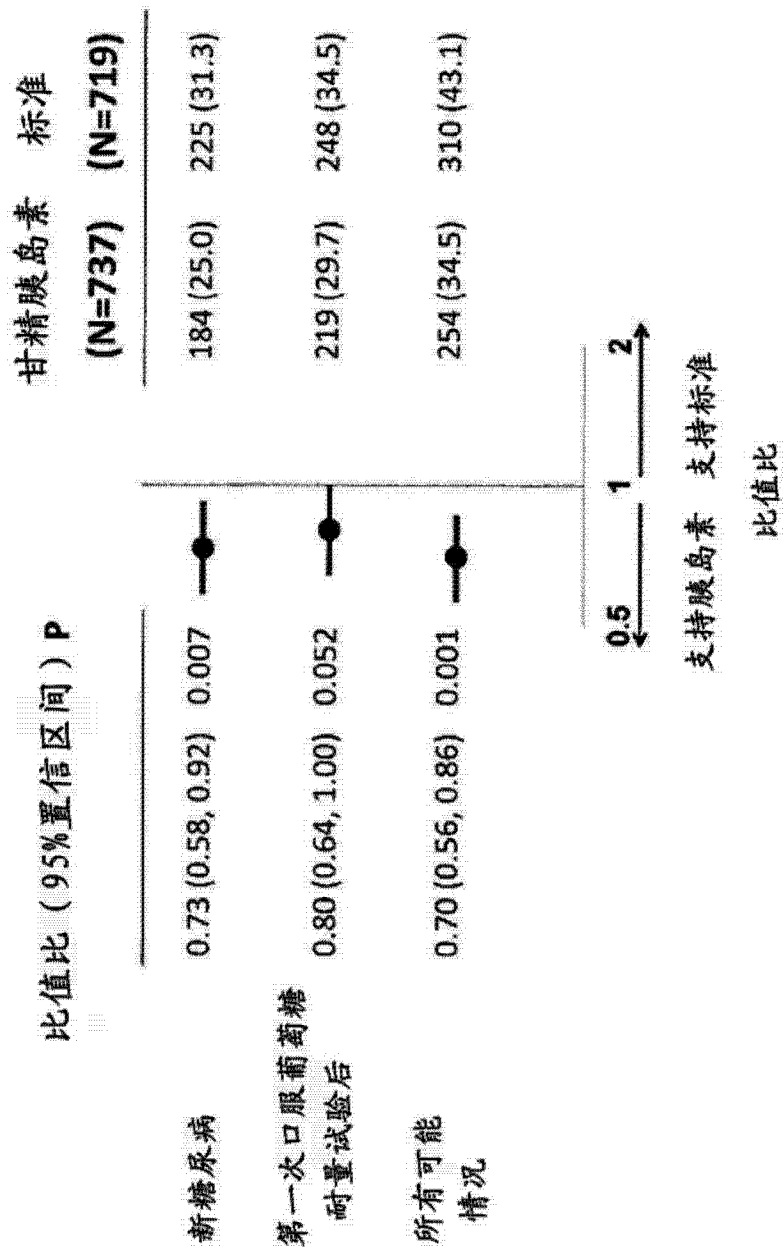


图 4

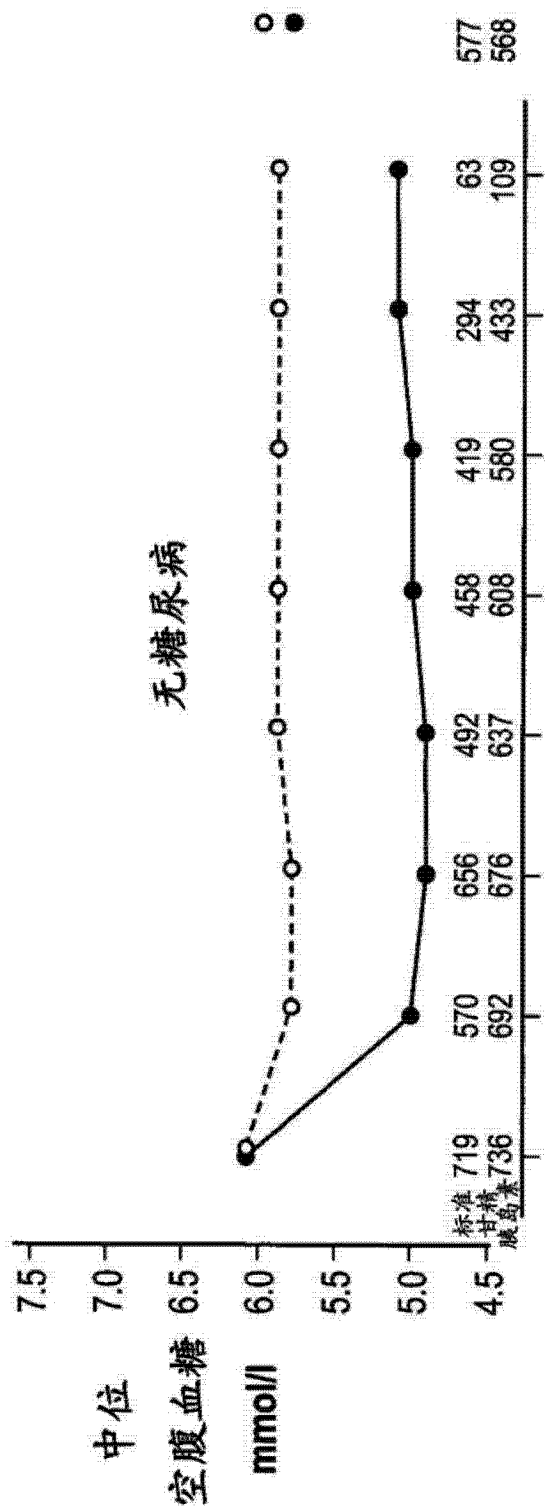


图 5A

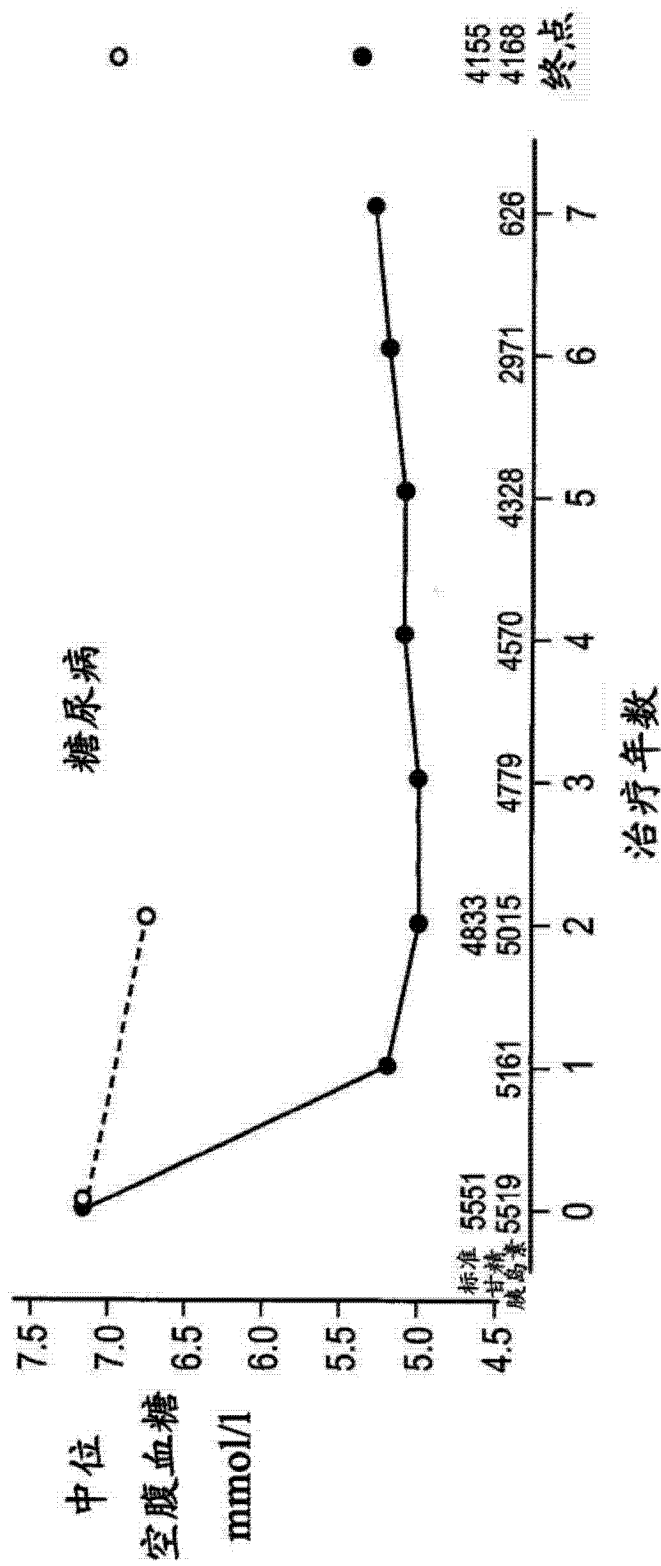


图 5B

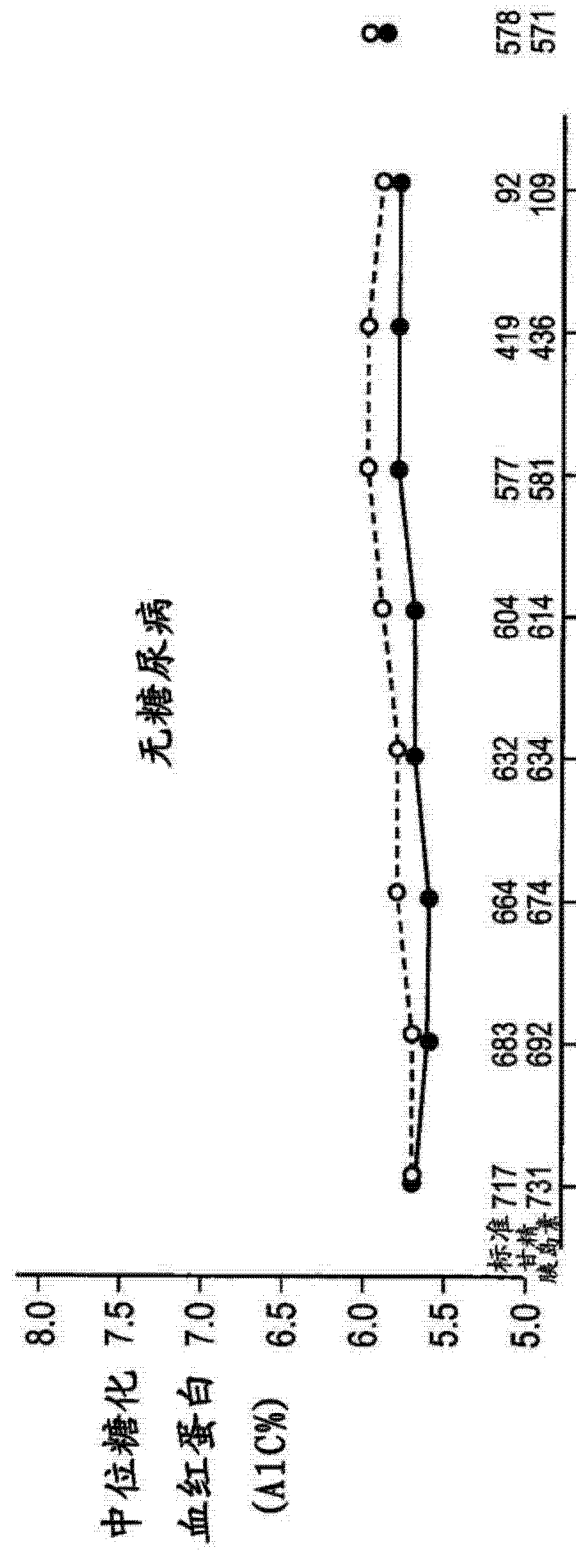


图 5C

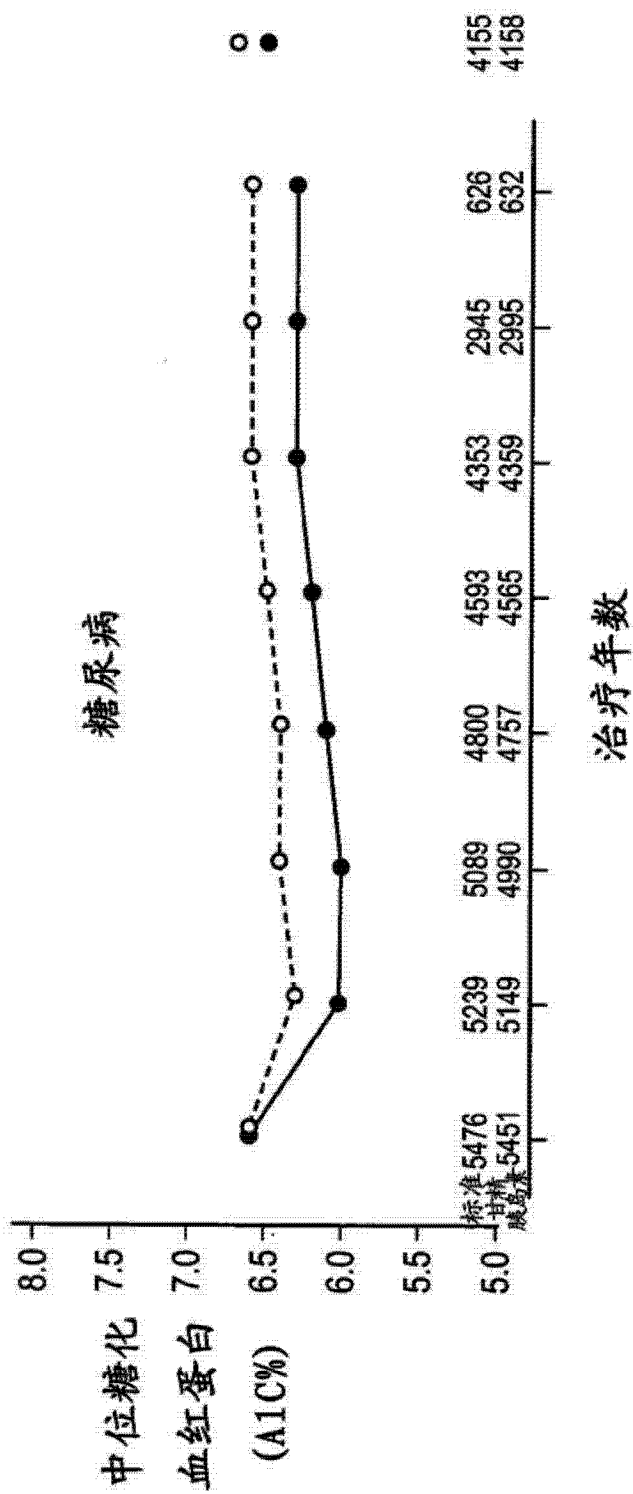


图 5D

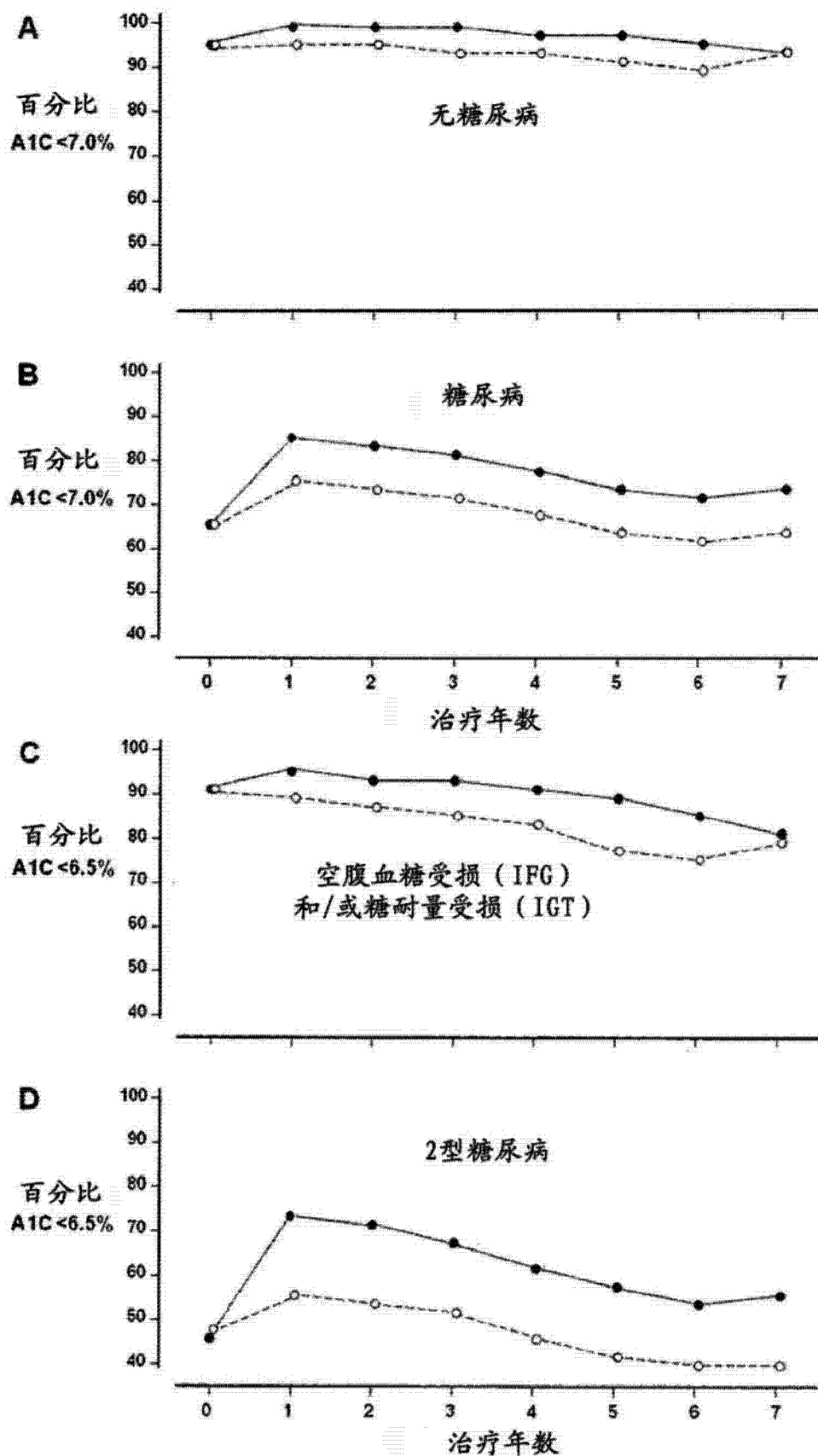


图 6

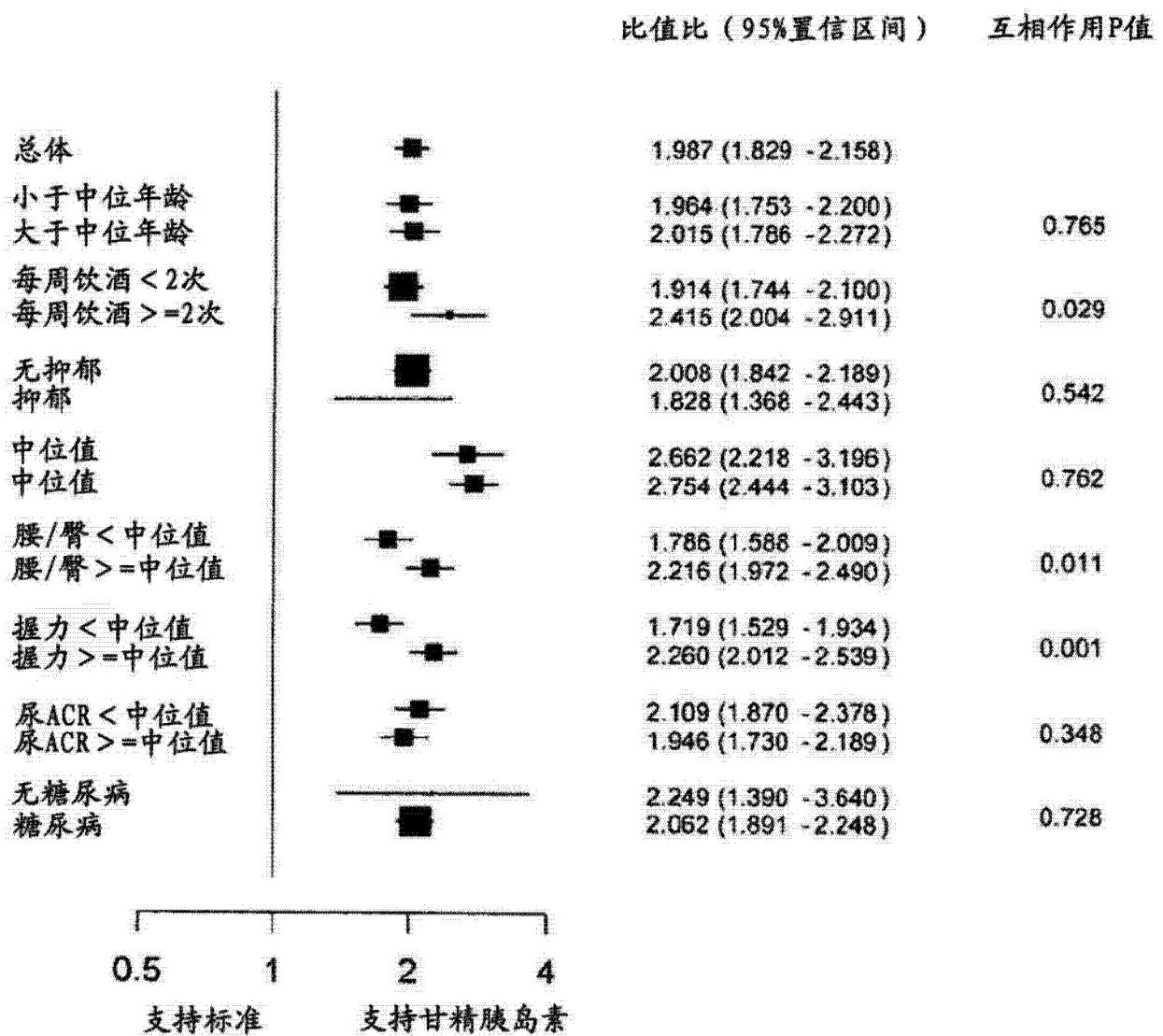


图 7