



中日友好医院
CHINA-JAPAN FRIENDSHIP HOSPITAL

糖尿病大型临床研究历史沿革的启示 —降糖治疗的心血管安全性

中日友好医院 杨文英

目录

1

CV风险评估是评价T2DM降糖药物的重要因素

2

FDA对降糖药物心血管安全性评价要求

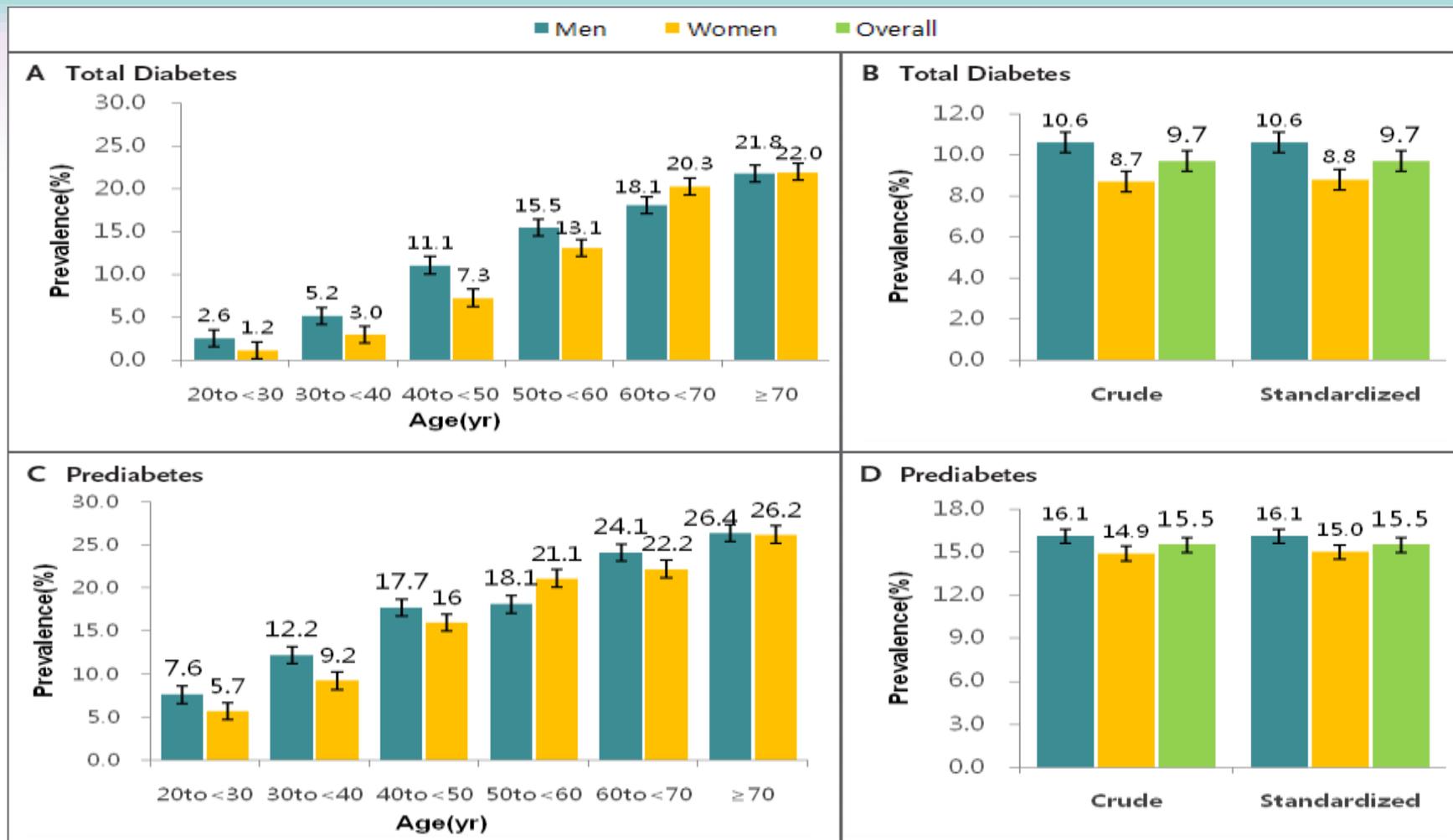
3

大型临床研究设计、结果

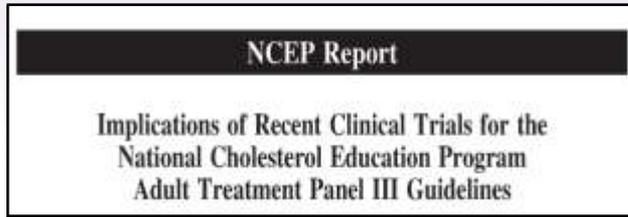
4

大型临床研究对临床实践的指导意义

糖尿病发病风险随年龄增长上升



多项指南明确T2DM患者存在CV风险



国家胆固醇教育计划成人治疗组III(NCEP ATP III)指南，将T2DM列为MI同等的心血管疾病风险¹



美国心脏病协会(AHA)/欧洲心脏病学会(ESC)心血管疾病预防指南也认为糖尿病患者与既往CHD患者的心血管疾病风险相当^{2,3}

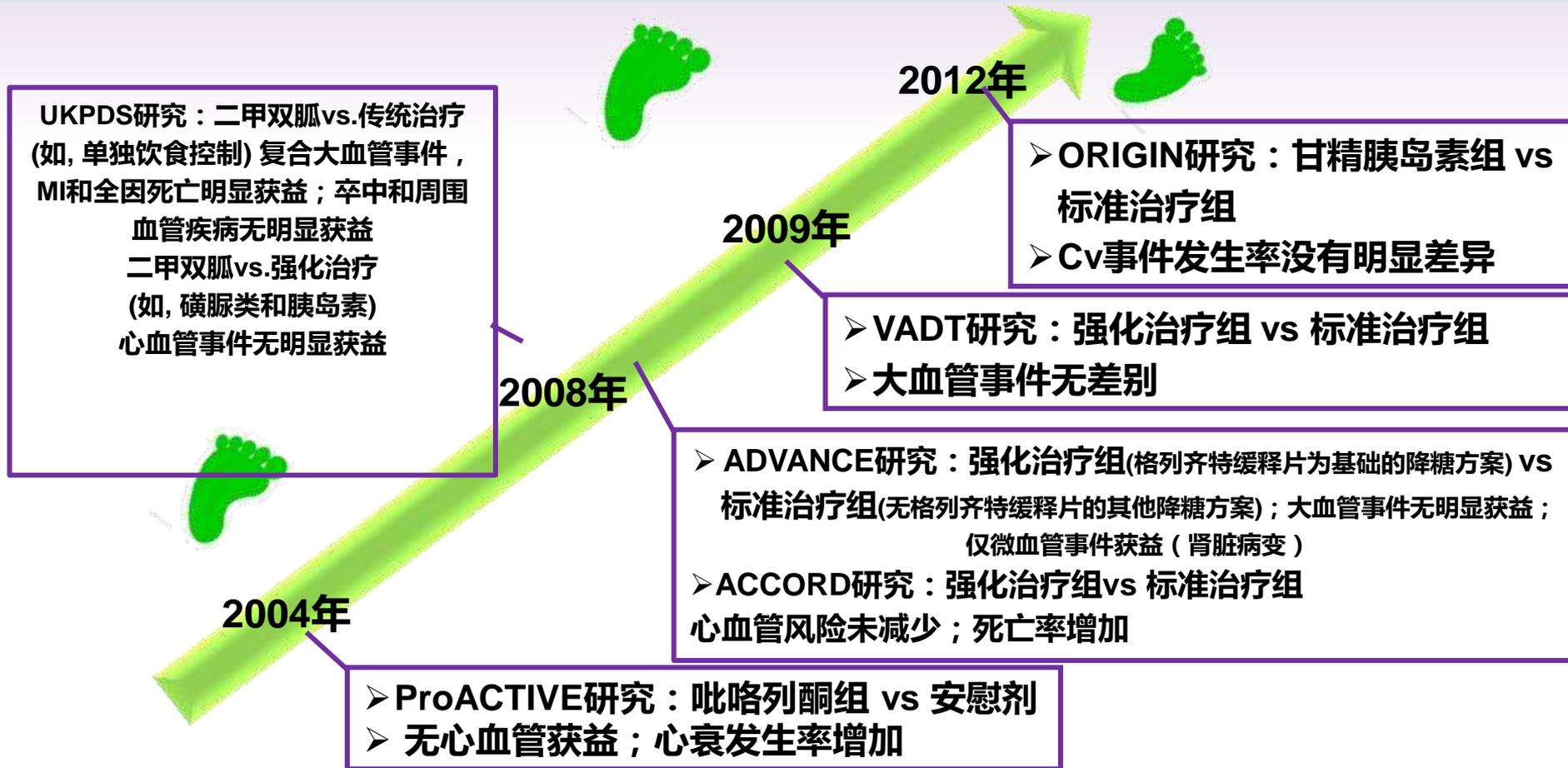


心血管疾病是2型糖尿病的主要致残和致死原因⁴

MI:心肌梗死
CHD:冠心病

1. Pearson, T. AHA Primary CVD Prevention Guidelines. Circulation. 2002;106:388-391
2. Perk, ESC CVD Prevention Guidelines. Eur Heart J 2012; 33:1635-1701.
3. Smith SC.AHA Secondary CV Prevention Guidelines. 2011;124: 2458-2473
4. 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南2010

人类探索降糖策略与心血管风险的研究从未停止脚步



1.Saydah SH, et al. JAMA 2004; 291:335-342

2.The ADVANCE Collaborative Group.N Engl J Med 2008;358:2560-72.

3.The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group.N Engl J Med 2008;358:254559.

4.Holman. UKPDS 10-Year follow-up. N Engl J Med. 2008;359:1577-1589.

5.Hanefeld M. on behalf of the ORIGIN Trial Investigators. Diabet Med. 2012.27 (2) 175-80.

目录

1

CV风险评估是评价T2DM降糖药物的重要因素

2

FDA对降糖药物心血管安全性评价要求

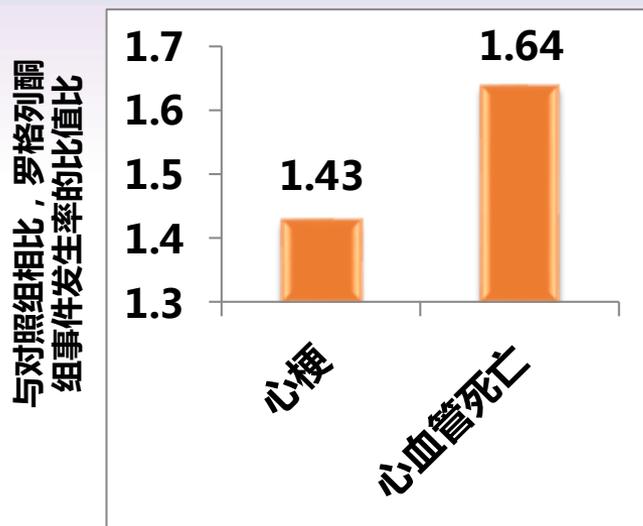
3

大型临床研究设计、结果

4

大型研究对临床实践的指导意义

罗格列酮风波引发对降糖药物心血管安全性的关注



2007年7月30日，FDA召开专家咨询委员会，**确认**罗格列酮可能会增加心肌梗死和心血管死亡风险？

2010年9月23日，FDA声明应**严格限制**罗格列酮片的使用，仅用于其他药品不能控制血糖的2型糖尿病患者中同日，EMA**建议停止**罗格列酮及其复方制剂的销售

2010年10月15日，SFDA和卫生部要求**加强**罗格列酮及其复方制剂的使用管理

2013年11月25日，FDA顾问委员会重新评估罗格列酮心血管安全性，**解除**了对罗格列酮的使用限制

小结：

虽然FDA解除了对罗格列酮的使用限制，但罗格列酮风波引发了对降糖药物心血管安全性的关注，为此FDA也加强了对降糖药物心血管安全性的审查

降糖药物上市审批改进 — 2008 New Guidance

研究准备阶段

- 在2/3期试验建立独立委员会以盲法前瞻性地判定心血管事件
- 研究终点纳入主要心血管事件（心血管死亡、心肌梗死和卒中），可包括因ACS入院、急诊血运重建等其他终点
- 试验的设计和应实施应符合未来荟萃分析的要求
- 纳入心血管风险较高的患者（包括疾病相对晚期、高龄、有一定程度肾功能障碍的患者）
- 对照试验的观察时间应超过通常的3-6个月，以获得远期心血管风险的数据（例如最短观察2年）。

• U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

• Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>

降糖药物上市审批改进 — 2008 New Guidance

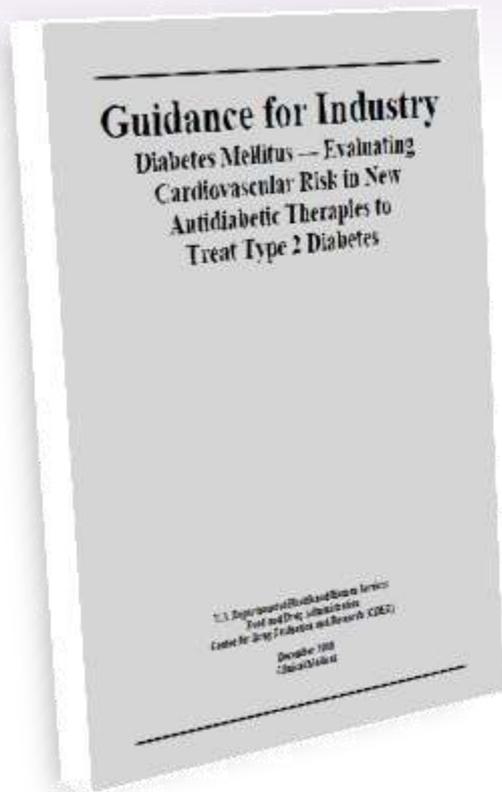
研究结束阶段

- 2009年FDA要求申报方提交新药的重要心血管事件发生率以评估预计风险比。
 - 利用 2/3期试验数据进行Meta分析
 - 设计大型研究评估安全性

RR的95% CI上限	结论
>1.8	不能批准上市
1.3 - 1.8	需要进行上市后试验，证明<1.3
<1.3	可能没有必要进行上市后心血管试验

- U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
- Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>

FDA对T2DM治疗药物进行心血管风险研究要求



2008年FDA对降糖药物指导原则

FDA 2008年《治疗2型糖尿病新药的心血管风险评价指导原则》，要求T2DM治疗药物进行心血管风险审查，须具有良好的心血管安全性，审查研究须满足：

- 比须以心血管事件作为独立的一级终点
- 必须是随机、双盲、安慰剂对照的大样本研究(RCT)
- 所有终点事件需要通过独立评审确认

- US Food and Drug Administration.
- <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>. Accessed December 19, 2008.

目录

1

CV风险评估是评价T2DM降糖药物的重要因素

2

FDA对降糖药物心血管安全性要求

3

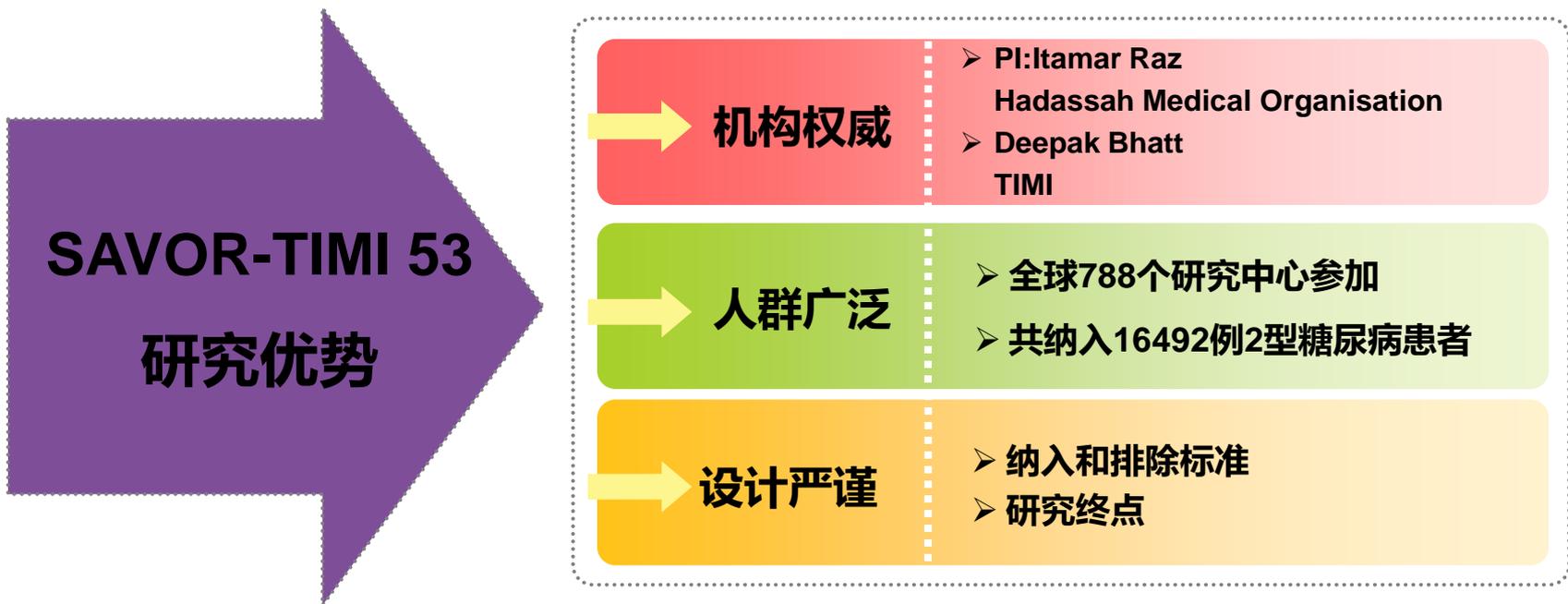
大型临床研究设计、结果

4

大型临床研究对临床实践的指导意义

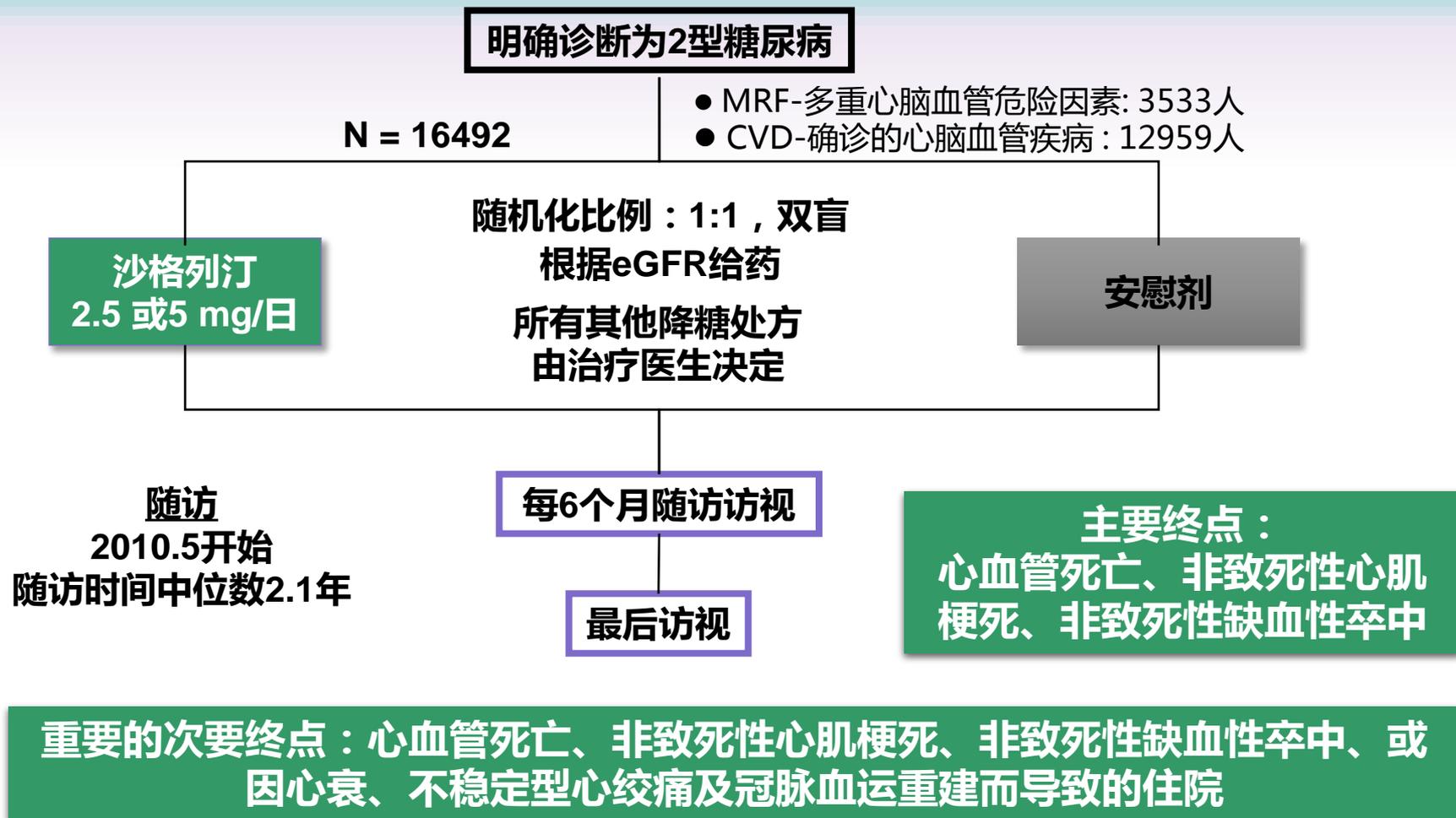
SAVOR-TIMI 53研究 前瞻性沙格列汀心血管事件研究

- 长期、国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照、IV期临床试验
- 评估沙格列汀治疗伴心脑血管并发症高风险*的T2DM患者的有效性和安全性



*SAVOR研究主要终点：非致死性心肌梗死、缺血性卒中、心血管死亡
Scirica BM, et al. N Engl J Med. 2013.10.1056/NEJMoa1307684.

在糖尿病患者中评估沙格列汀心血管终点研究SAVOR设计



SAVOR研究目的

- 评估在现有治疗的基础上增加沙格列汀，是否在CV死亡、非致死性MI，或致死性缺血性卒中复合终点方面不劣于安慰剂。(HR的95% CI 上限 < 1.3)
- 如果达到非劣效性，则进一步检验沙格列汀是否优于安慰剂

*主要终点使用FDA 对于MACE的定义

MI: 心肌梗死; MACE: 主要不良心血管事件; NI:非劣效性
Scirica BM, et al. *N Engl J Med*. 2013.10.1056/NEJMoa1307684.

SAVOR-TIMI 53研究基线数据CV危险因素

CV危险因素病史		既往CVD病史	多重危险因素(MFR)
高血压 N (%)	13,431 (81.4)	10425 (80.6%)	3006 (84.1%)
血脂异常 N (%)	11,688 (70.8)	9,249 (71.5)	2,439 (68.3)
吸烟 N (%)	2,218 (13.4)	1,659 (12.8)	559 (15.6)
CV病史			
既往MI N (%)	6,233 (37.8)	6,188 (47.9)	45 (1.3)
冠状动脉导管检查显示冠状动脉狭窄 50%>1处 N (%)	3,696 (22.4)	3,678 (28.5)	18 (0.5)
PCI显示>1根动脉 N (%)	4,399 (26.7)		
支架：是 N (%)	3,606 (21.9)		
药物洗脱 N (%)	2,161 (13.1)		
冠状动脉旁路移植术>1处 N (%)	3,930 (23.8)		
既往缺血性卒中 N (%)	2,090 (12.7)	2,062 (16.0)	28 (0.8)
外周动脉性疾病 N (%)	1,962 (11.9)	1,922 (14.9)	40 (1.1)
涉及≥2血管床的疾病(CVD、CAD、 PAD) N (%)	1,459 (8.8)	1,445 (11.2)	14 (0.4)
心衰 N (%)	2,102 (12.7)	1,918 (14.8)	184 (5.1)
房颤 N (%)	1,196 (7.2)	1,008 (7.8)	188 (5.3)

SAVOR研究2013年9月2号在ESC大会公布

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

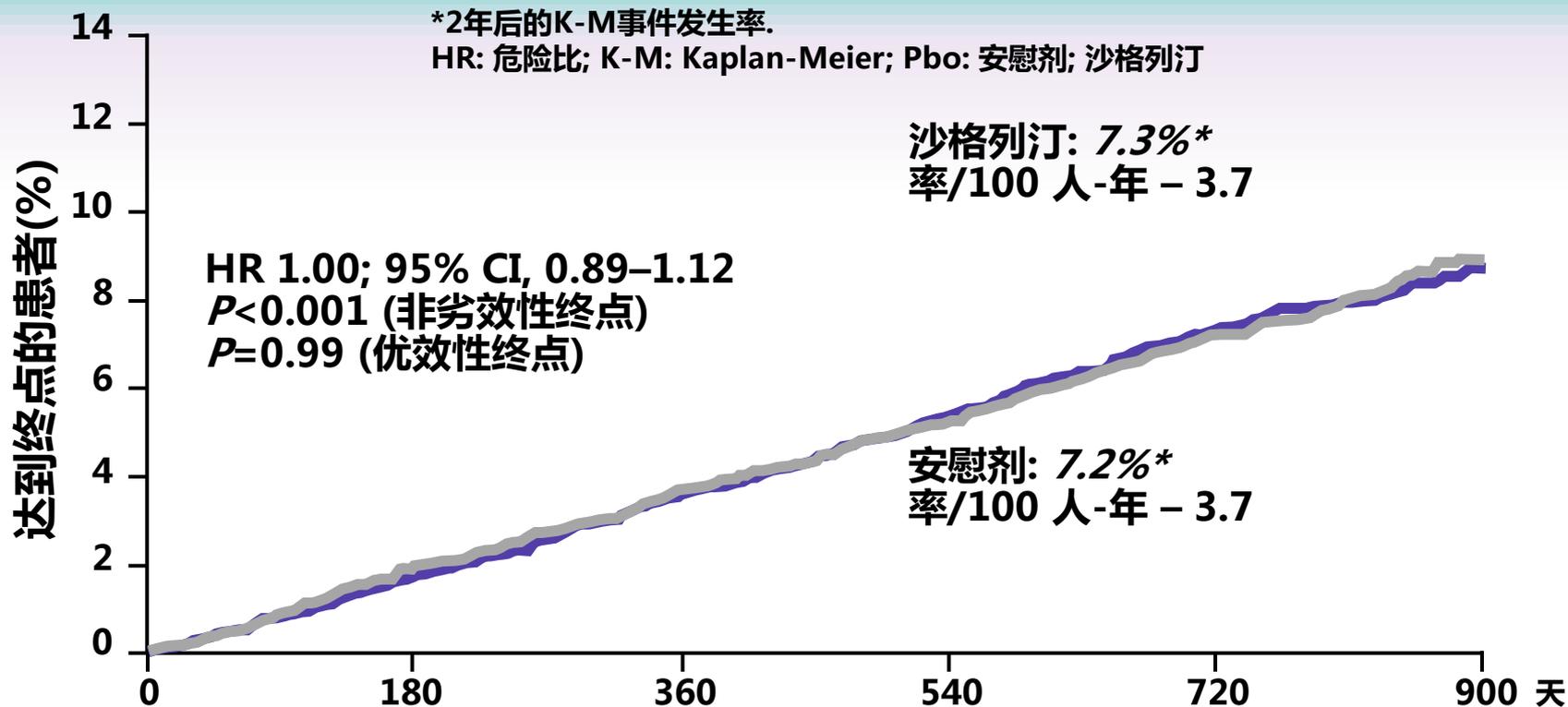
ORIGINAL ARTICLE

Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Benjamin M. Scirica, M.D., M.P.H., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H.,
Eugene Braunwald, M.D., P. Gabriel Steg, M.D., Jaime Davidson, M.D.,
Boaz Hirshberg, M.D., Peter Ohman, M.D., Robert Frederick, M.D., Ph.D.,
Stephen D. Wiviott, M.D., Elaine B. Hoffman, Ph.D.,
Matthew A. Cavender, M.D., M.P.H., Jacob A. Udell, M.D., M.P.H.,
Nihar R. Desai, M.D., M.P.H., Ofri Mozenson, M.D., Darren K. McGuire, M.D.,
Kausik K. Ray, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., and Itamar Raz, M.D.,
for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators*

- 同时在新英格兰杂志在线发表

SAVOR研究终点：沙格列汀具有良好的心血管安全性*



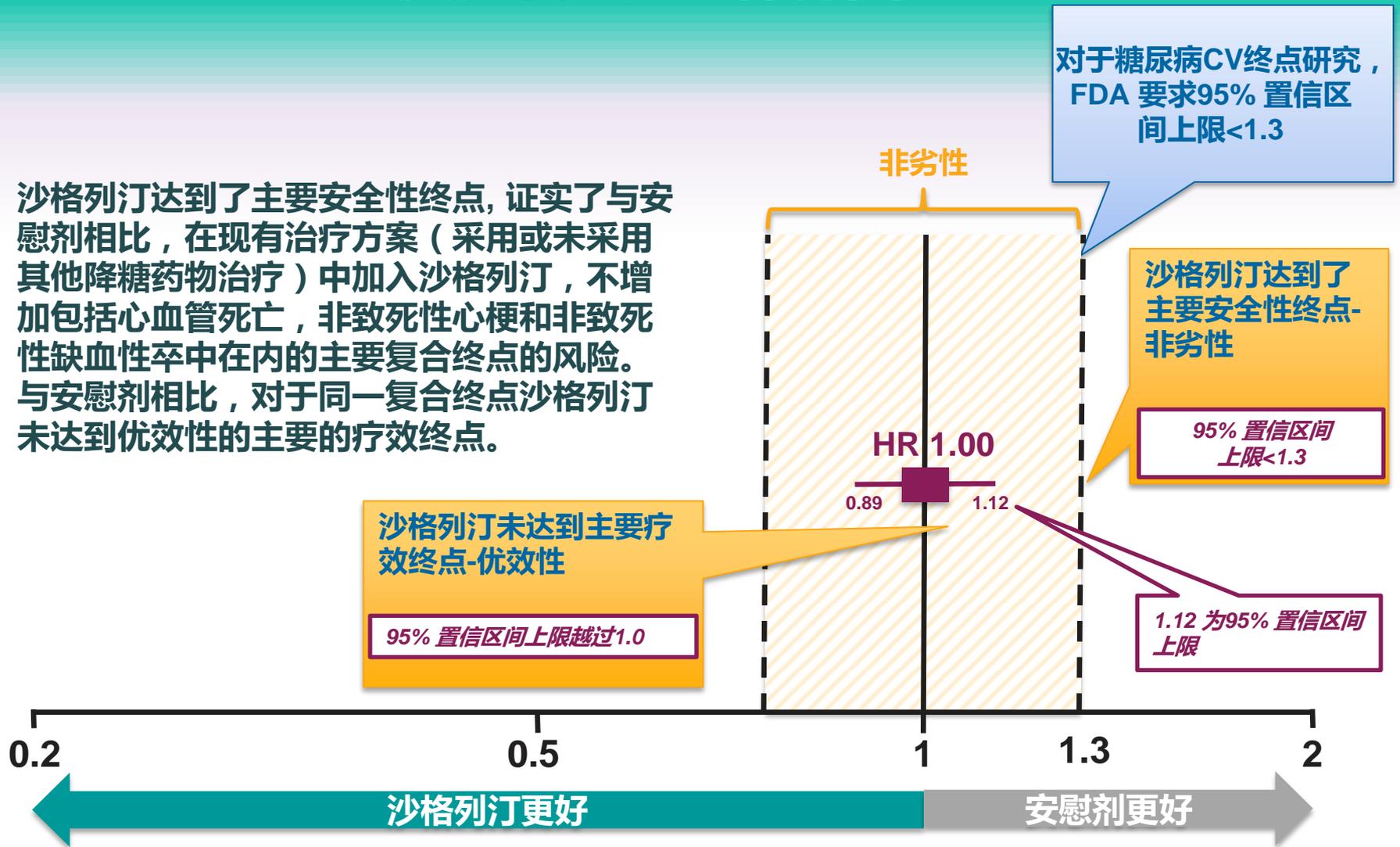
安慰剂	8212	7983	7761	7267	4855	851
沙格列汀	8280	8071	7836	7313	4920	847

与安慰剂比较，沙格列汀在2年时不增加主要复合终点风险 (7.3% vs 7.2%; P<0.001 非劣性检验; P=0.99 优效性检验)。

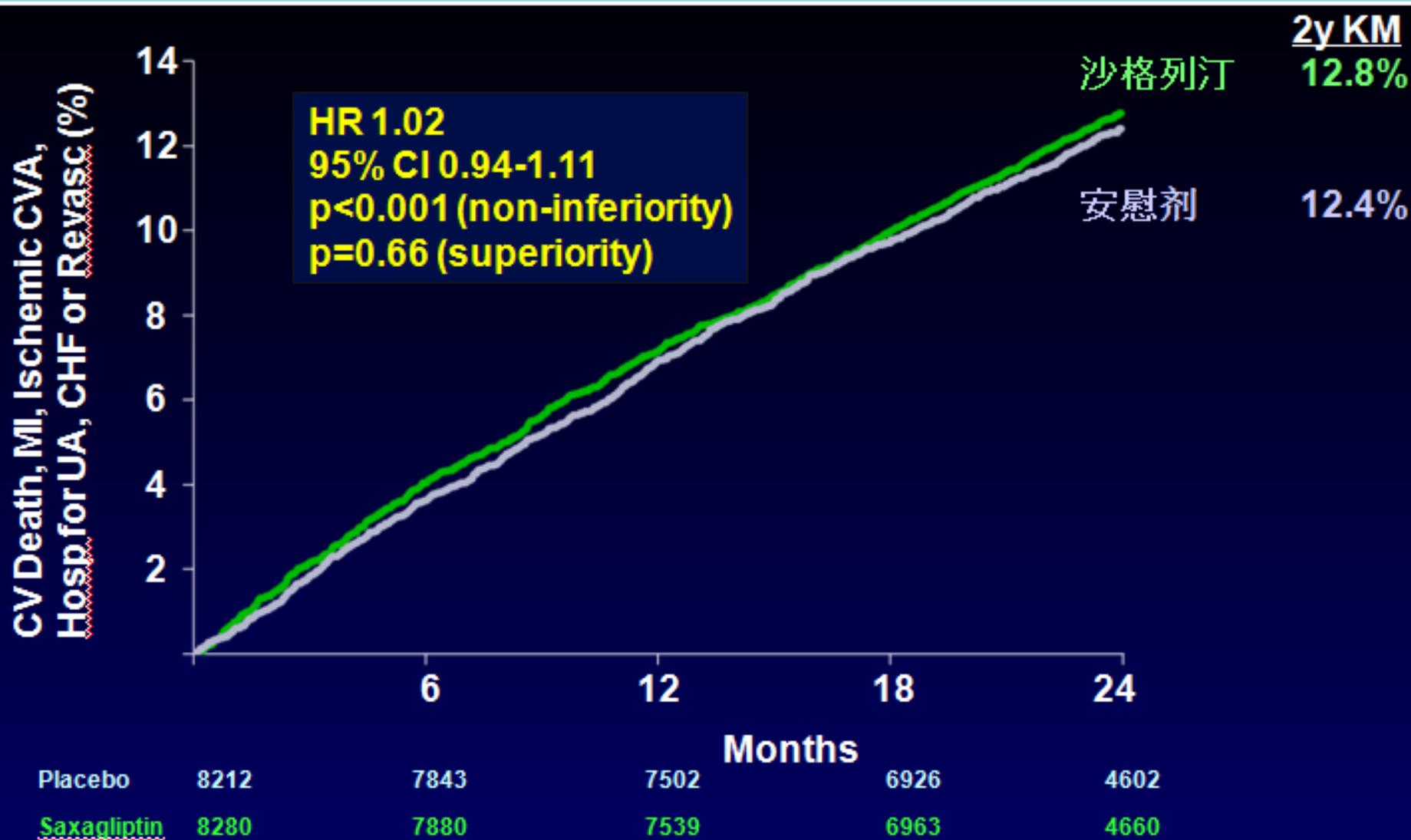
沙格列汀和安慰剂组中预设的亚组间主要终点无差异。

主要复合终点: 森林图

- 沙格列汀达到了主要安全性终点, 证实了与安慰剂相比, 在现有治疗方案 (采用或未采用其他降糖药物治疗) 中加入沙格列汀, 不增加包括心血管死亡, 非致死性心梗和非致死性缺血性卒中在内的主要复合终点的风险。
- 与安慰剂相比, 对于同一复合终点沙格列汀未达到优效性的主要的疗效终点。



次要终点: CV 死亡, 心肌梗死, 卒中, UA/HF/冠状动脉血运重建住院



次要复合疗效终点各组分

终点	2-年事件发生率		风险比 (95% CI)	P值
	沙格列汀 (n=8,280)	安慰剂 (n=8,212)		
CV 死亡	269 (3.2%)	260 (2.9%)	1.03 (0.87-1.22)	0.72
心梗	265 (3.2%)	278 (3.4%)	0.95 (0.80-1.12)	0.52
缺血性卒中	157 (1.9%)	141 (1.7%)	1.11 (0.88-1.39)	0.38
心衰入院	289 (3.5%)	228 (2.8%)	1.27 (1.07-1.51)	0.007
冠脉血运重建入院	423 (5.2%)	459 (5.6%)	0.91 (0.80-1.04)	0.18
不稳定型心绞痛入院	97 (1.2%)	81 (1.0%)	1.19 (0.89-1.60)	0.24

复合次要终点中的一项：心衰住院在沙格列汀组发生率高于安慰剂组

心血管死亡中，心衰引起的死亡两组间无差异 (沙格列汀44 [0.5%] 和安慰剂组40 [0.5%])

SAVOR研究小结:主要和次要复合终点

➤ 主要复合终点(疗效及安全性)

- 与安慰剂相比，沙格列汀在2年时不增加包括非致死性心肌梗死、非致死性缺血性脑卒中或心血管死亡的主要复合终点的风险(7.3% vs 7.2%; $P < 0.001$ 非劣性检验; $P = 0.99$ 优效性检验)

➤ 次要复合终点(疗效)

- 与安慰剂相比，沙格列汀在2年时不增加次要复合终点—MACE+住院*—的风险(12.8% vs 12.4%; $P = 0.66$)
- 次要复合终点的一个组分，心衰住院，在沙格列汀组发生率高于安慰剂组
- 在心血管死亡中，心衰死亡率无组间差异 (沙格列汀组44 [0.5%]，安慰剂组40 [0.5%])

*MACE (主要冠脉不良事件)加住院定义为: 心梗, 缺血性卒中, 或心血管死亡加以下任一原因住院的情况: 心衰, 冠脉血运重建, 不稳定型心绞痛.

SAVOR研究启示

- **SAVOR研究证实了沙格列汀在病程长，A1c水平广泛，各种降糖药物联用，合并心血管疾病和其他合并疾病患者中的总体安全性**
- **满足了FDA/EMA对降糖药物CVD安全性的要求**
- **大样本量的IV期RCT试验，证据等级级别高**

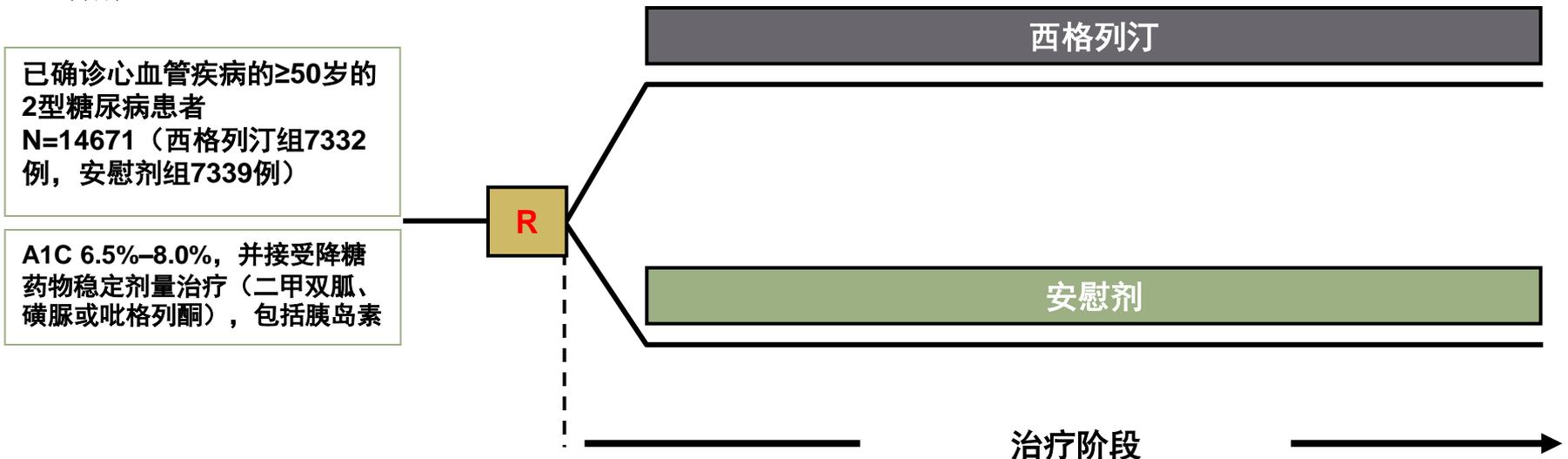
TECOS研究设计

研究设计：

一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究。由杜克大学临床研究中心及牛津大学糖尿病研究中心合作进行的一项全球性研究。

主要终点：

包括心血管死亡、非致死性心梗、非致死性卒中或需住院的不稳定型心绞痛的复合终点



研究结束时间：2008.12 开始 随访时间中位数3年

R=随机分组;

www.clinicaltrial.gov NCT00790205; <http://www.dtu.ox.ac.uk/tecos/index.php>

Bethel MA, et al. Diabetes (2009); 58: Suppl 1: Page A639

TECOS研究2015年6月2号在ADA大会公布

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

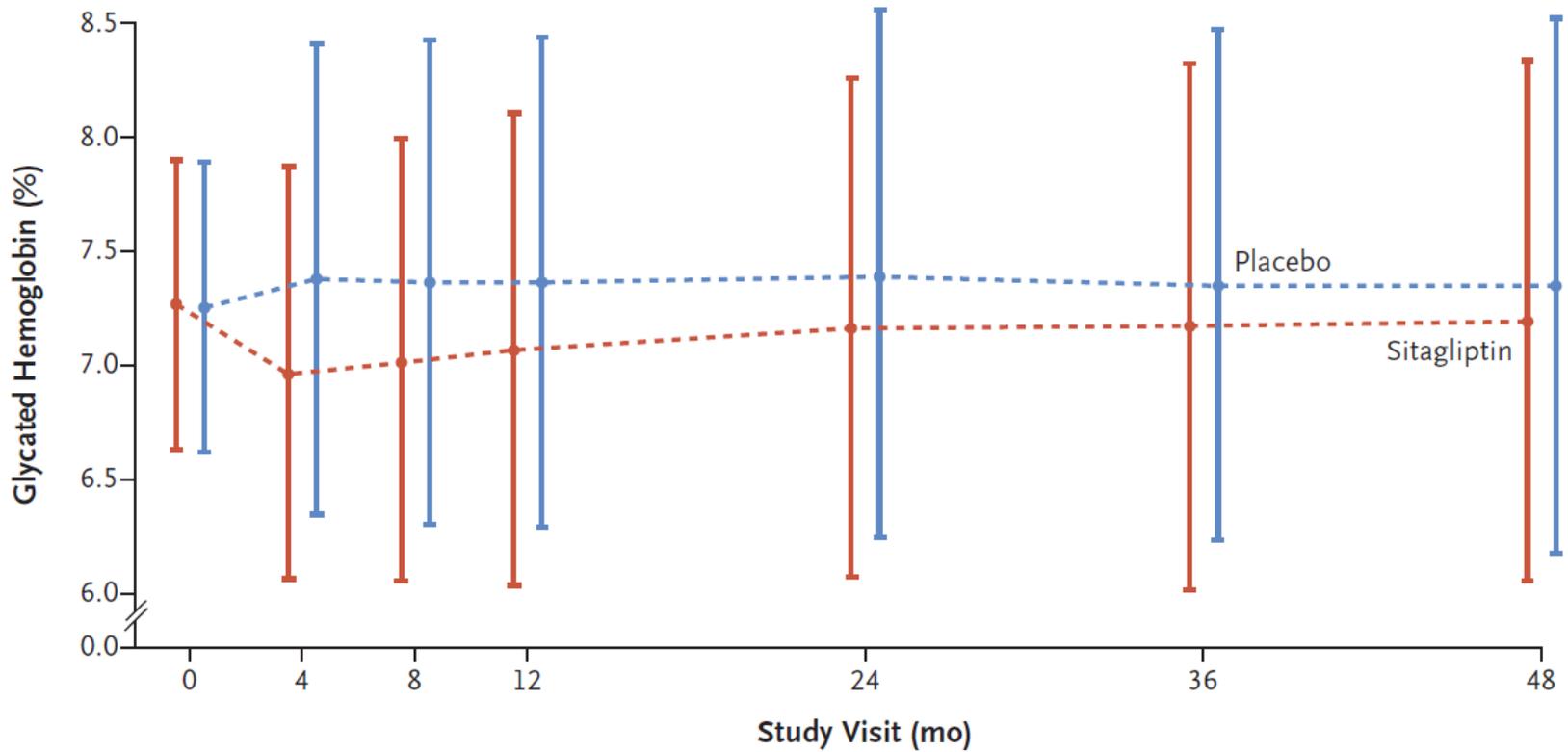
ORIGINAL ARTICLE

Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Jennifer B. Green, M.D., M. Angelyn Bethel, M.D., Paul W. Armstrong, M.D.,
John B. Buse, M.D., Ph.D., Samuel S. Engel, M.D., Jyotsna Garg, M.S.,
Robert Josse, M.B., B.S., Keith D. Kaufman, M.D., Joerg Koglin, M.D.,
Scott Korn, M.D., John M. Lachin, Sc.D., Darren K. McGuire, M.D., M.H.Sc.,
Michael J. Pencina, Ph.D., Eberhard Standl, M.D., Ph.D., Peter P. Stein, M.D.,
Shailaja Suryawanshi, Ph.D., Frans Van de Werf, M.D., Ph.D.,
Eric D. Peterson, M.D., M.P.H., and Rury R. Holman, M.B., Ch.B.,
for the TECOS Study Group*

- 同时在新英格兰杂志在线发表

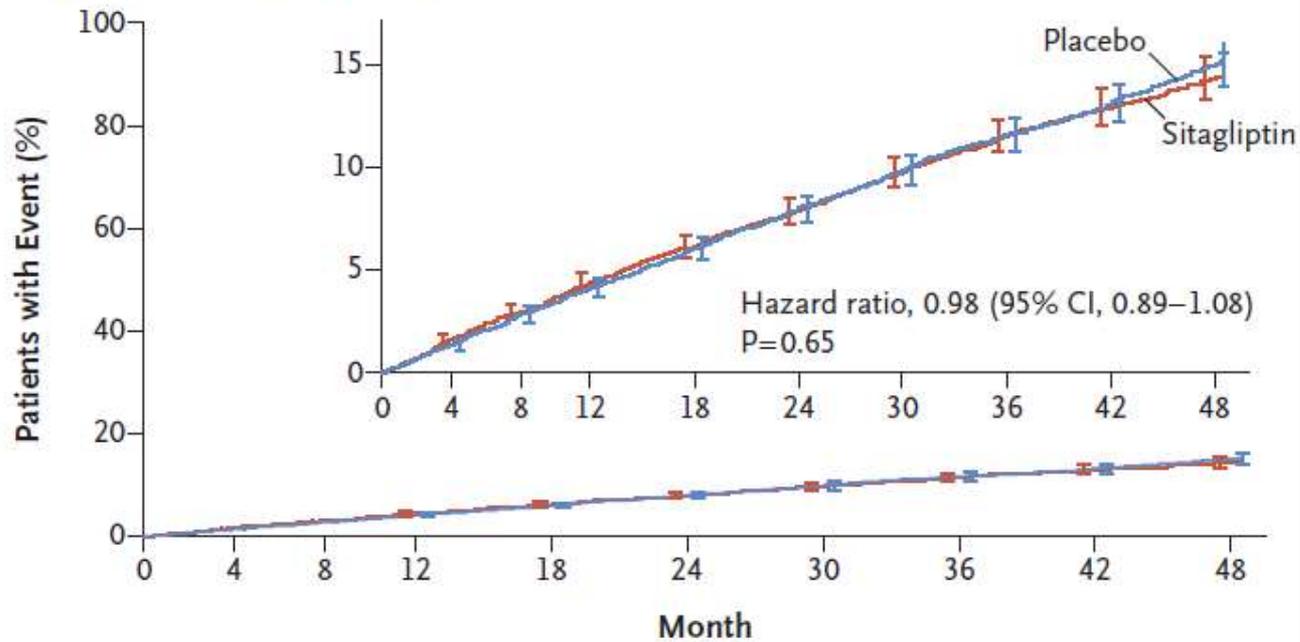
Jennifer B, et al. N Engl J Med. 2015 ; 373 : 232-242.



No. of Patients

Sitagliptin	7325	6779	6485	6454	6110	3524	1434
Placebo	7331	6746	6422	6390	5980	3443	1386

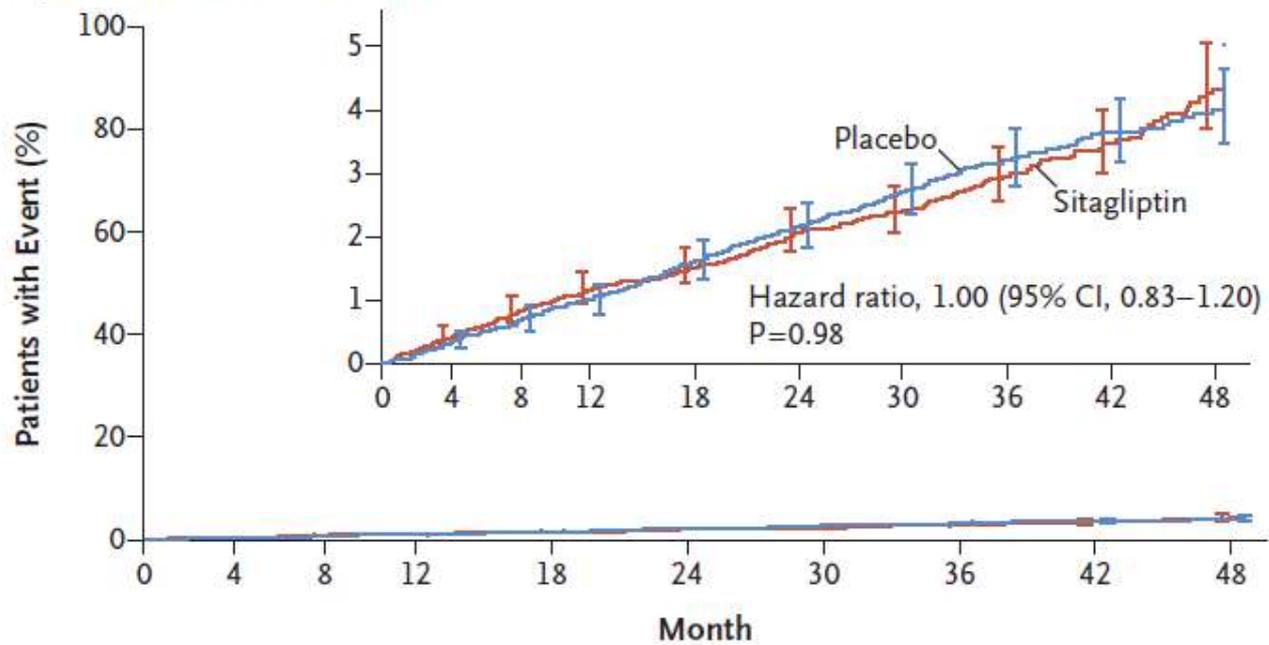
A Primary Cardiovascular Outcome



No. at Risk

Sitagliptin	7332	7131	6937	6777	6579	6386	4525	3346	2058	1248
Placebo	7339	7146	6902	6751	6512	6292	4411	3272	2034	1234

C Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk

Sitagliptin	7332	7189	7036	6917	6780	6619	4728	3515	2175	1324
Placebo	7339	7204	7025	6903	6712	6549	4599	3443	2131	1315

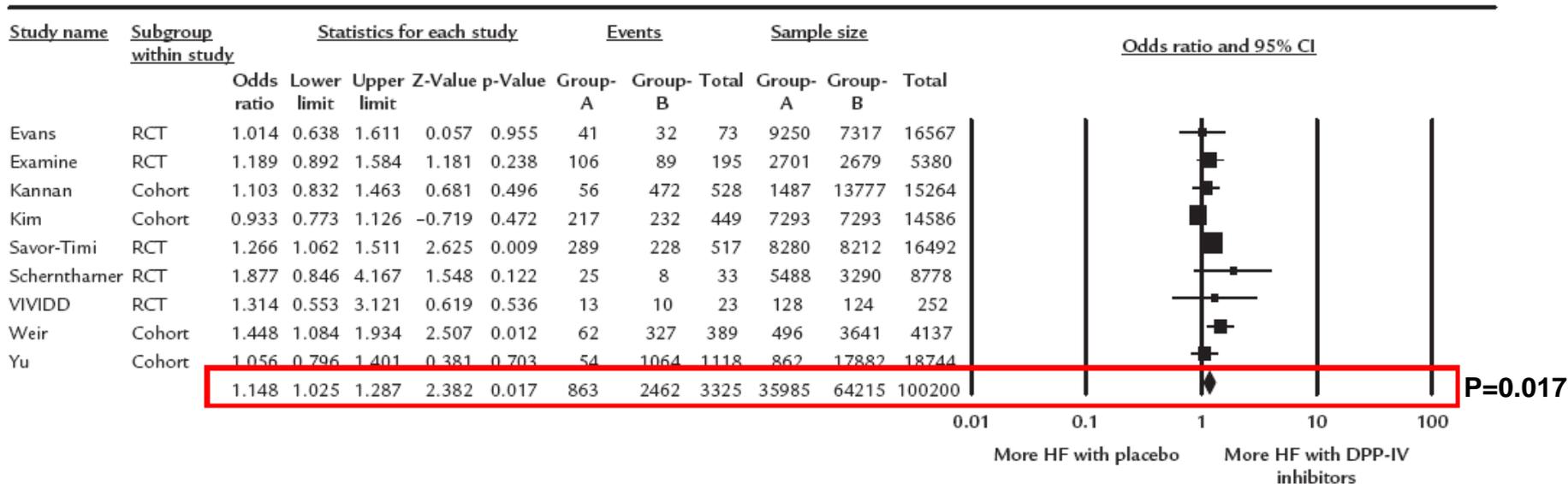
TECOS研究启示

- **西格列汀对于心血管而言，与安慰剂相比是非劣效的、安全的，满足了FDA/EMA对降糖药物CVD安全性的要求**
- **西格列汀不增加因心衰住院的风险**

对9项DPP-4抑制剂心血管安全性研究的荟萃分析显示， DPP-4抑制剂显著增加心衰风险达14.8%

- 一项荟萃分析，共纳入9项与DPP-4抑制剂及其心血管风险相关的研究，其中4项为队列研究，5项为随机对照研究(RCT)，旨在了解**存在心衰高风险T2DM患者的心衰风险**

All studies combined



- 研究结果未对年龄增加、肾衰或既往存在心衰与心衰风险增加之间的关系进行明确的解释
- 相对清楚的是，无CVD的年轻患者心衰风险低，且沙格列汀不增加这类患者人群的心衰风险
- 对9项DPP-4抑制剂心血管安全性研究的荟萃分析显示，**DPP-4抑制剂显著增加心衰风险达14.8%；剔除SAVOR-TIMI研究后，DPP-4抑制剂增加心衰风险达12%，但无统计学差异，P=0.09**

对94项DPP-4抑制剂心血管安全性的RCT进行荟萃分析显示： DPP-4抑制剂显著增加心衰发生风险达15.8%

- 一项荟萃分析，纳入94项样本量均 > 200例的探讨DPP-4抑制剂对心血管疾病影响的随机临床研究，共85224例受试者，其中48,486例受试者接受DPP-4抑制剂治疗，平均年龄57岁，43%为女性，平均随访时间29周，旨在评估DPP-4抑制剂对心血管疾病发病率和死亡率的影响

Outcome	Long term follow-up			
	RR	95% CI	p	i ²
All-cause death	1.012	0.909 to 1.126	0.829	0.0%
Cardiovascular death	0.962	0.843 to 1.098	0.565	0.0%
Myocardial infarction	0.939	0.835 to 1.056	0.290	7.1%
Stroke	0.953	0.794 to 1.144	0.605	0.0%
New onset of HF	1.158	1.011 to 1.326	0.034	0.0%

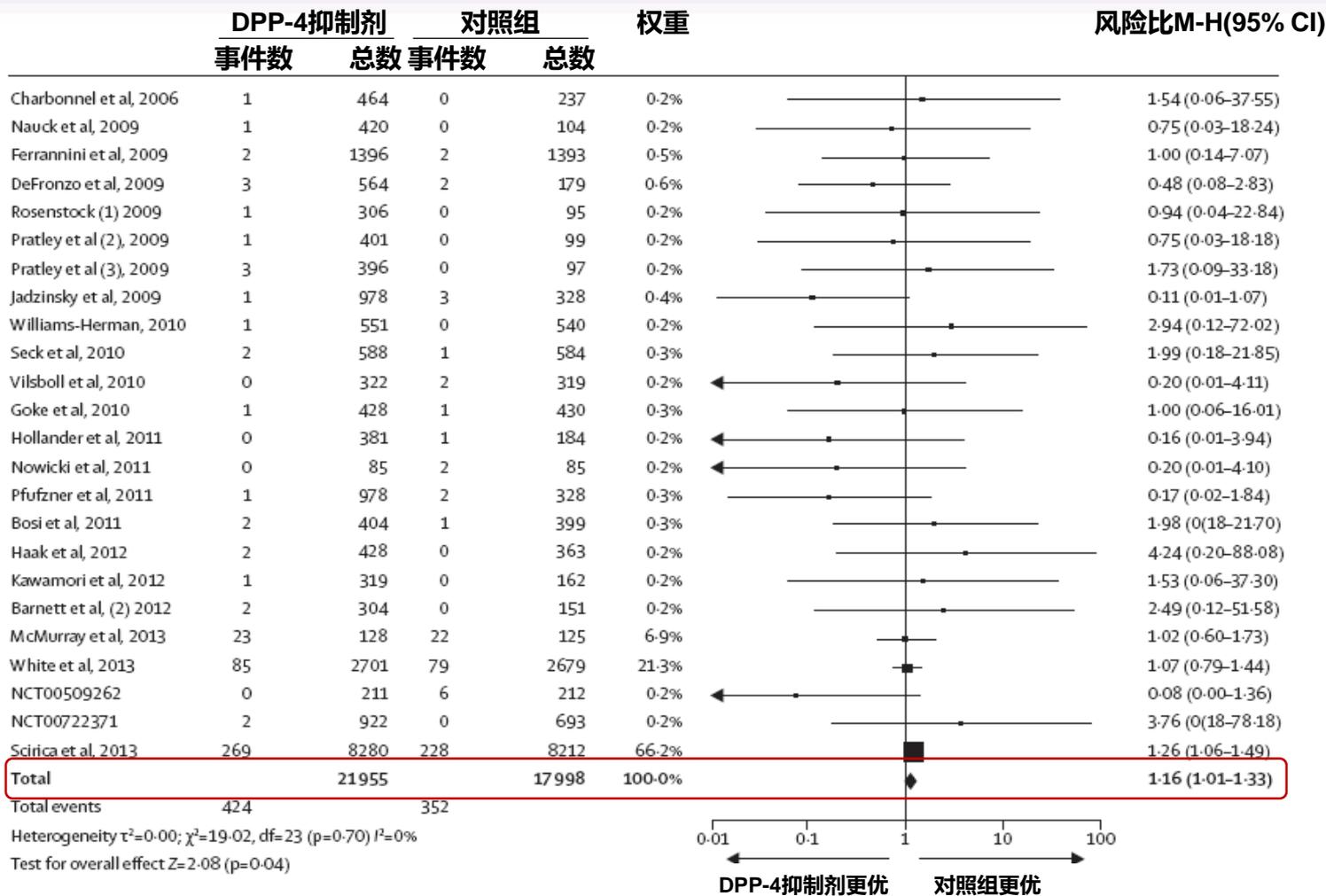
2015年4月14日，FDA顾问小组举行会议， 要求更新沙格列汀和阿格列汀的安全警示标签



- FDA顾问专家组于2015年4月14日举行会议讨论了沙格列汀及阿格列汀的安全性
- FDA专家组认为尽管沙格列汀存在潜在的心衰风险，但已达到FDA对糖尿病药物的心血管安全性标准，没有必要将其撤出市场或限制使用，并以14:1的投票结果支持**在沙格列汀的药品标签中添加心脏衰竭风险信息**
- 对于**阿格列汀**，尽管FDA专家组对其安全性的担忧相对较小，但仍以13:1的投票**结果要求其更新药品安全信息**。FDA专家组也认可阿格列汀的心血管安全性已达到目前FDA标准，但关于其心衰风险目前尚有争议

2015年Lancet荟萃分析： DPP-4抑制剂显著增加心衰事件风险

DPP-4抑制剂与相关对照组对心衰事件风险的风险比



2016年4月5日， 沙格列汀及阿格列汀再次因心衰风险被FDA警告



Drug Safety Communications

- 美国FDA发出警告，含有沙格列汀或阿格列汀的2型糖尿病药物可能增加患

与2015年FDA警告不同，本次警告要求**所有含有沙格列汀或阿格列汀的2型糖尿病药物**均应在说明书中需添加相关风险信息

Kombiglyze XR(复方沙格列汀二甲双胍缓释片)、Kazano(阿格列汀二甲双胍复合片剂)、Oseni(阿格列汀吡格列酮复合片剂)

- FDA引用的是SAVOR和EXAMINE两项研究数据

EMPA-REG OUTCOME研究9月17号在EASD大会公布

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D.,
David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D.,
Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H.,
Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D.,
and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators

- 同时在新英格兰杂志在线发表

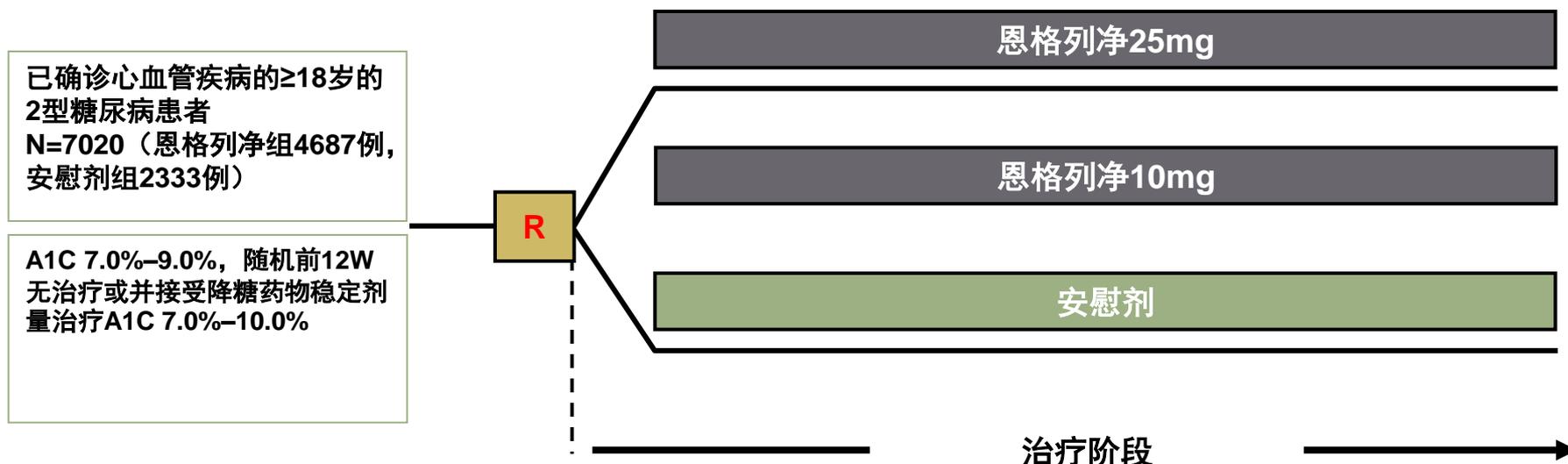
EMPA-REG OUTCOME 研究设计

研究设计：

一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究。由加拿大Mount Sinai医院糖尿病中心牵头进行的一项全球性研究。

主要终点：

包括心血管死亡、非致死性心梗、非致死性卒中



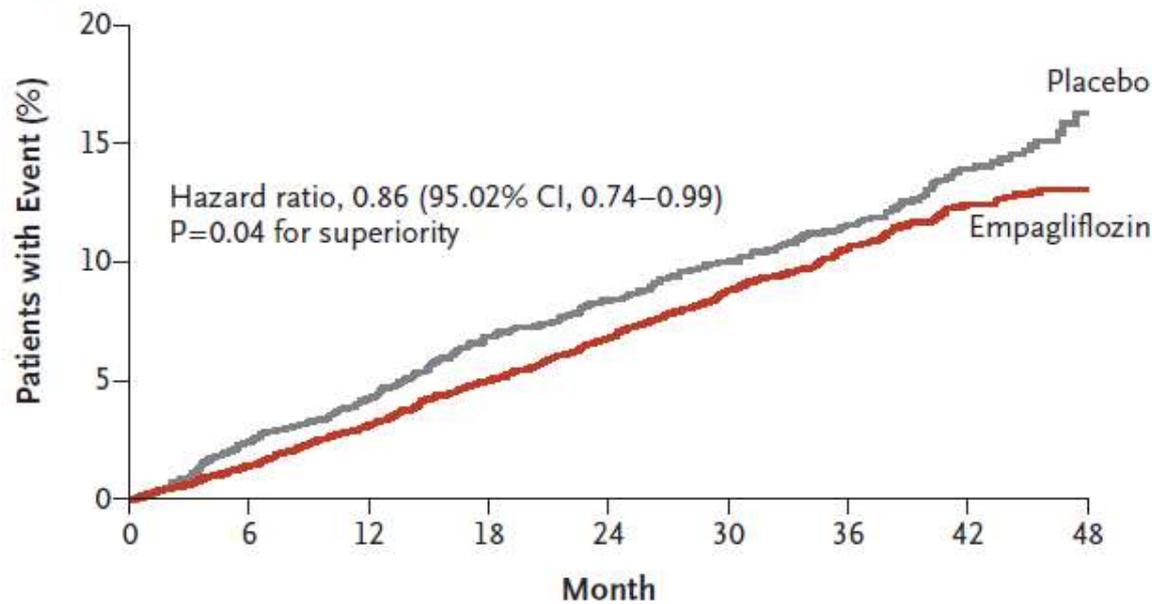
研究时间：2010.9开始 随访时间中位数3.1年

R=随机分组；

www.clinicaltrials.gov NCT01131676；

Zinman B et al. Cardiovascular Diabetology 2014, 13:102

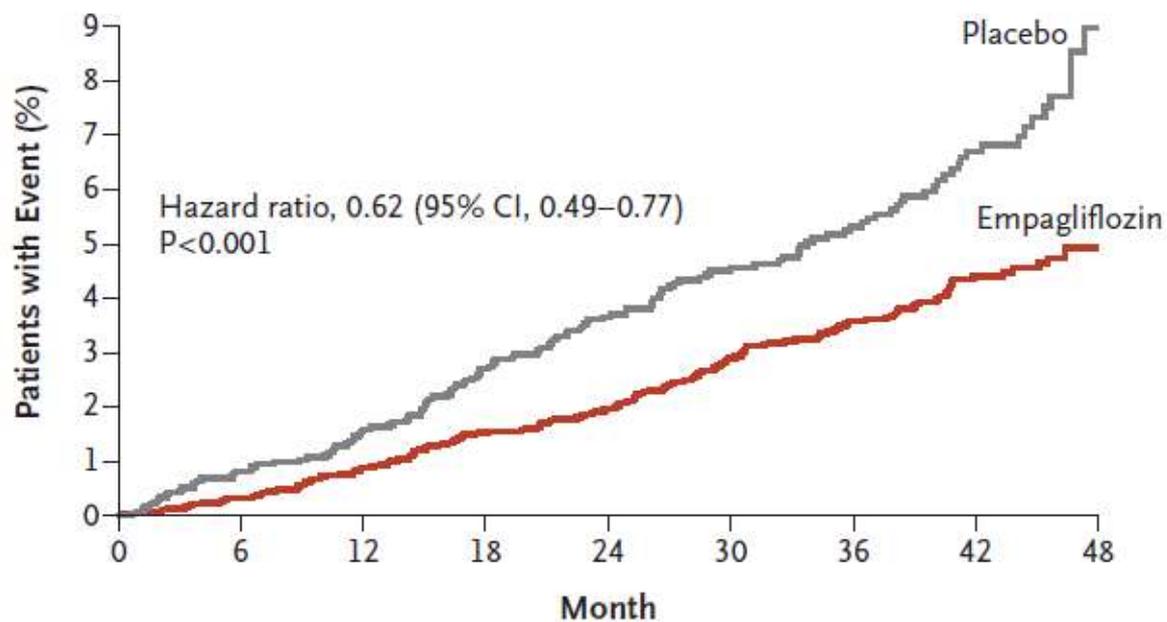
A Primary Outcome



No. at Risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

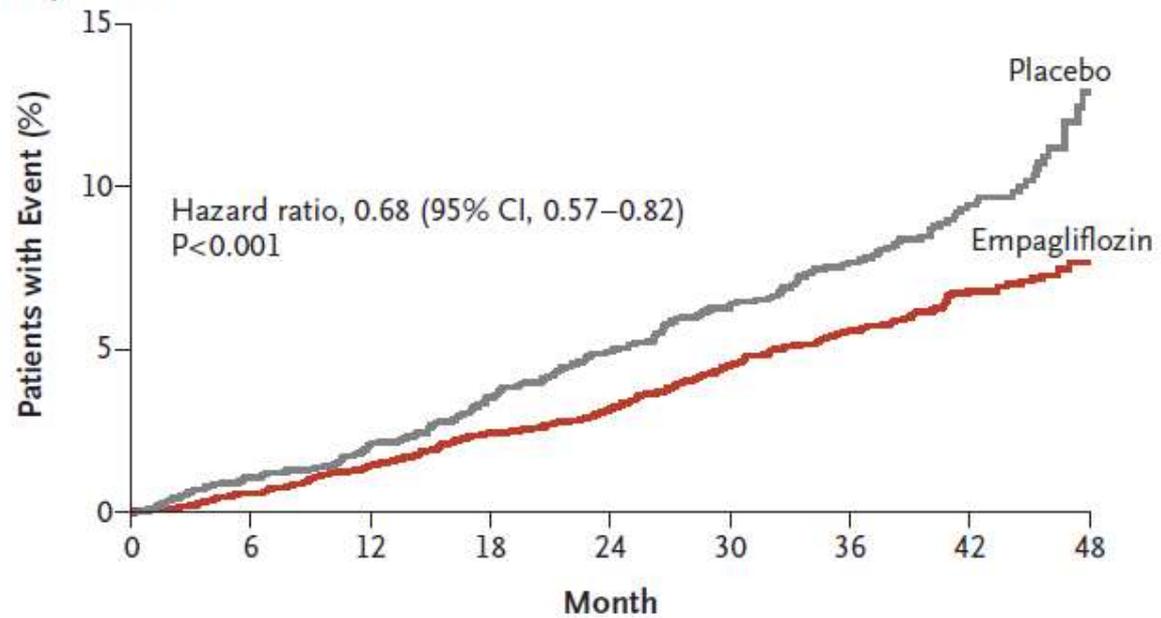
B Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

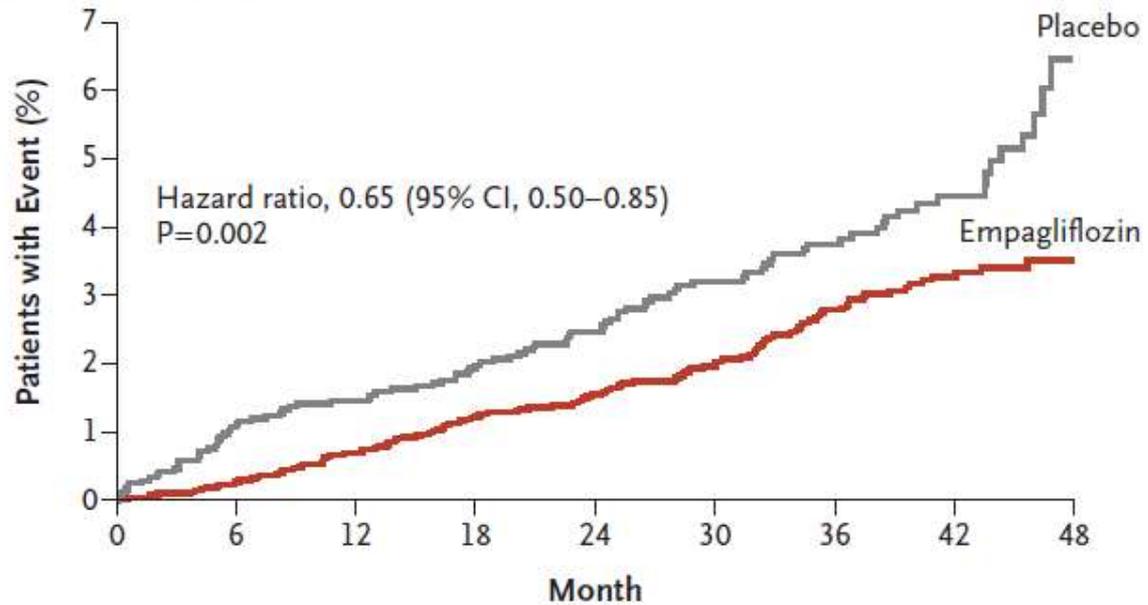
C Death from Any Cause



No. at Risk

Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

D Hospitalization for Heart Failure

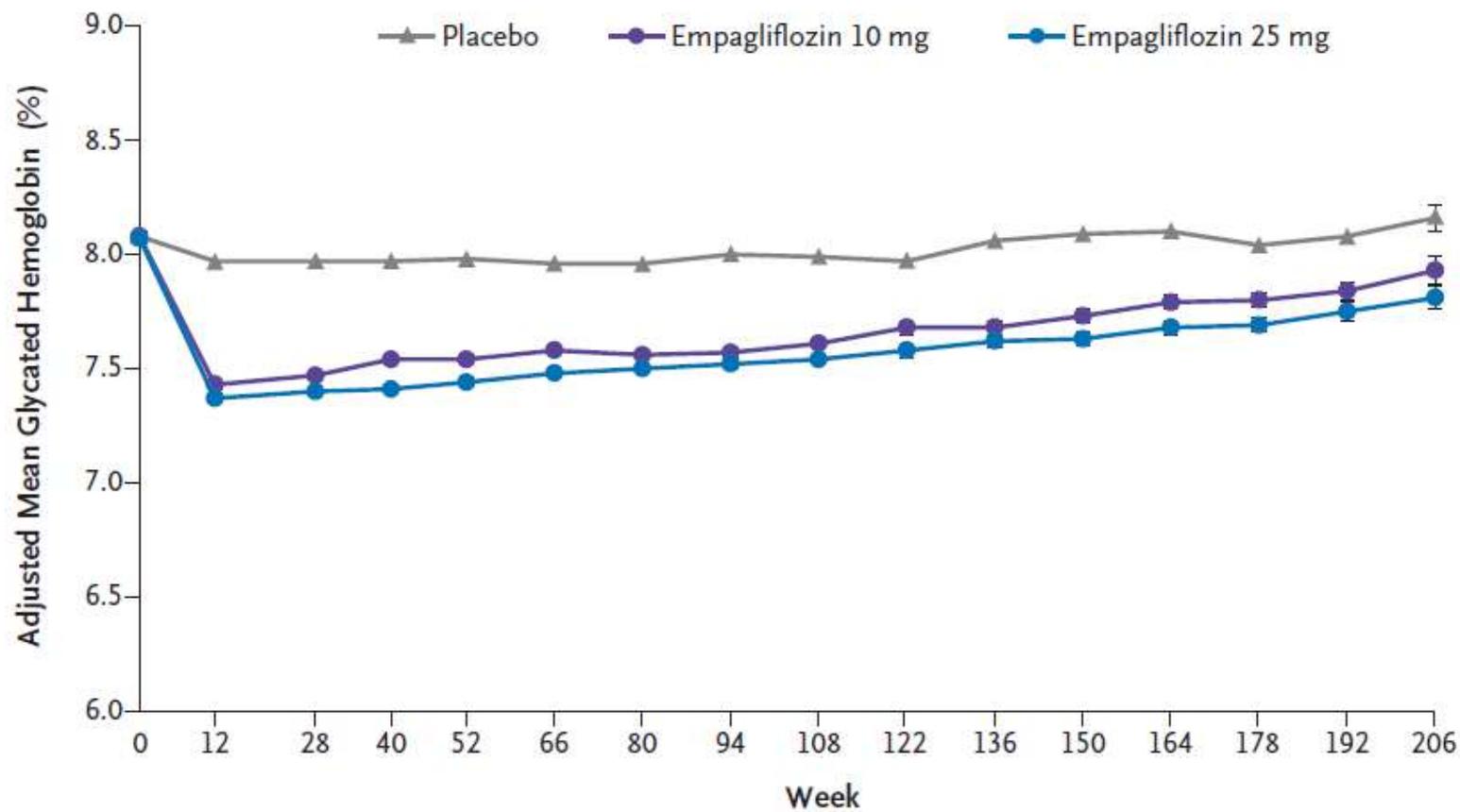


No. at Risk

Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

Table 1. Primary and Secondary Cardiovascular Outcomes.

Outcome	Placebo (N=2333)		Empagliflozin (N=4687)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. (%)	rate/1000 patient-yr	no. (%)	rate/1000 patient-yr		
Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke: primary outcome*	282 (12.1)	43.9	490 (10.5)	37.4	0.86 (0.74–0.99)	
Noninferiority						<0.001†
Superiority						0.04†
Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina: key secondary outcome*	333 (14.3)	52.5	599 (12.8)	46.4	0.89 (0.78–1.01)	
Noninferiority						<0.001†
Superiority						0.08†



No. at Risk

Placebo	2294	2272	2188	2133	2113	2063	2008	1967	1741	1456	1241	1109	962	705	420	151
Empagliflozin 10 mg	2296	2272	2218	2150	2155	2108	2072	2058	1805	1520	1297	1164	1006	749	488	170
Empagliflozin 25 mg	2296	2280	2212	2152	2150	2115	2080	2044	1842	1540	1327	1190	1043	795	498	195

EMPA-REG OUTCOME 研究启示

- 在标准治疗方案基础上追加恩格列净显著降低由心血管死亡、非致死性心梗、非致死性脑卒中组成的复合终点的风险达14%，其中心血管死亡降低38%
- 减少了全因死亡风险（32%）及因心衰引起的住院（35%）
- 所观察到的获益是在患者已经接受的抗糖尿病和/或心血管疾病治疗药物（如降压药和降胆固醇药）之外的

探讨恩格列净心血管获益的可能机制

- **降低血压**
- **SGLT-2抑制剂可制肾小管对钠的重吸收，增加尿钠排泄**
- **改善动脉弹性、心功能、心脏需氧量(在无交感神经的刺激下)，**
- **减少蛋白尿，降低尿酸水平，**
- **降低体重、内脏脂肪**

启示：降糖治疗需要考虑药物的心血管安全性

- 在制订适合患者的个体化治疗目标和方案之后，降糖药物的心血管安全性也影响用药方案的选择
- 低血糖、体重增加、血压升高等均为心衰或其他心血管不良事件发生的风险因素
- 某些糖尿病患者比如老年人群通常病程较长，大多具备多重心血管危险因素或已经发生过心血管病变，并且在降糖过程中易发生低血糖等不良事件。对于这类患者选择降糖药物时应考虑药物对心血管事件风险的影响

总结

CV安全性已成为评价糖尿病药物的重要因素之一，FDA要求降糖药物必须具有良好的CV安全性

降低心血管事件的负担，包括心血管死亡，是糖尿病管理的核心

恩格列净，二甲双胍等为2型糖尿病人提供优选的治疗方案，合并心脑血管高危风险患者的优选

目前对降糖药物CV结局的探索从未止步.....

药物类型	研究	人数	干预措施	纳入人群	结果公布
双胍类	GLINT	12898	二甲双胍(格华止) 500mg tid VS 安慰剂	≥40岁, HbA1c 5.5%-6.5%, 10年心血管风险≥20%	2022
TZDs	TOSCA IT	3371	吡格列酮 VS 磺脲类	T2DM, HbA1c ≥7.0%-9.0%, 二甲双胍单药治疗	2018
DPP-4抑制剂	MK-3102试验	4000	omarigliptin(每周一次给药的DPP-4抑制剂) VS 安慰剂	T2DM, CVD病史	2017
	CAROLINA	6000	利格列汀 VS 格列美脲	T2DM, HbA1c6.5–8.5%; 40–85岁, CVD/CV 危险因素/ 糖尿病终末器官损伤	2018
	CARMELINA	8300	利格列汀 VS 安慰剂	T2DM, HbA1c6.5-10%, 18岁, 微量蛋白尿或大量蛋白尿, 既往大血管病变, 肾功能受损	2018
GLP-1受体激动剂	LEADER	9340	利拉鲁肽 VS 安慰剂	T2DM, HbA1c ≥7.0%, ≥50岁+CVD, ≥60岁+CV 危险因素	2015
	SUSTAIN6	3260	Semaglutide 0.5mg VS 1mg VS 安慰剂	T2DM, HbA1c ≥7.0%, ≥50岁+CVD, ≥60岁+亚临床CVD	2016
	EXSCEL	14000	艾塞那肽 1次/周 VS 安慰剂	T2DM, HbA1c 6.5-10.0%, 60%CVD	2018
	ITCA650试验	2000	皮下植入微型真空泵(艾塞那肽 1次/年) VS 安慰剂	T2DM, HbA1c >6.5%, CVD 病史	2018
	REWIND	9622	杜拉鲁肽 VS 安慰剂	T2DM, HbA1c ≤9.5%, 50岁+CVD, 55岁+亚临床CVD, ≥60岁+CV 危险因素	2019
SGLT-2抑制剂	CANVAS	4330	坎格列净 100mg VS 坎格列净300mg VS 安慰剂	T2DM; ≥30岁; HbA1c 7.0–10.5%; CVD病史/CVD高风险	2017
	BI 10773试验	7000	依帕列净10mg VS 依帕列净25mg VS 安慰剂	T2DM; ≥18岁; HbA1c 7.0–10.0%; CV高风险	2018
	DECLARE-TIMI 58	17150	达格列净10mg vs 安慰剂	T2DM; ≥40岁; CV 风险	2019
	Ertugliflozin 试验	3900	埃格列净5mg VS 15mg VS 安慰剂	T2DM, HbA1c 7.0–10.5%, CVD病史	2020
胰岛素	DEVOTE	7500	德谷胰岛素 VS 甘精胰岛素	T2DM; HbA1c ≥7.0%或HbA1c+胰岛素治疗 ≤7.0%; ≥50岁+CV 或肾脏疾病, ≥60岁+CV危险因素	2018

Thank you

