

## • 综 述 •

## 目标范围内时间在糖尿病患者血糖管理中的研究进展

徐 玲 综述,李志勇 审校

(重庆医科大学附属永川医院内分泌科,重庆 402160)

**[摘要]** 目前,临床上对于糖尿病患者血糖评估主要依靠糖化血红蛋白及自我血糖监测 2 种方式,但血糖达标率始终不尽如人意。目标范围内时间与平均血糖高度相关,与糖尿病并发症有密切关系,且与糖化血红蛋白呈线性负相关。此外,由于能够动态反映血糖情况,故以目标范围内时间作为临床试验的评估指标能够更好地探讨影响患者血糖的因素,促使血糖达标率进一步提高。

**[关键词]** 目标范围内时间; 糖尿病; 血糖管理; 慢性并发症; 糖化血红蛋白; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2023.10.027 **中图法分类号:**R587.1

**文章编号:**1009-5519(2023)10-1745-06 **文献标识码:**A

**Research progress time in the target range in blood glucose management of diabetic patients**

XU Ling, LI Zhiyong

(Department of Endocrinology, Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

**[Abstract]** At present, the clinical evaluation of blood glucose in diabetic patients mainly relies on the two methods: glycated hemoglobin A1c and self-monitoring of blood glucose, but the blood glucose standard-reaching rate is always unsatisfactory. The time in the target range (TIR) is highly correlated with the average blood glucose, closely related to diabetic complications, moreover shows the linearly negative correlation with glycated hemoglobin. In addition, because TIR can dynamically reflect the blood glucose situation, so it can be used as an evaluation index of clinical trials to better explore the factors affecting blood glucose in the patients, to promote the blood glucose standard-reaching rate to be further improved.

**[Key words]** Time in target range; Diabetes mellitus; Blood glucose management; Chronic complications; Glycated hemoglobin A1c; Review

我国糖尿病患者基数庞大,在慢性疾病患病率中排名第二,仅次于高血压,并且患者整体血糖控制不佳<sup>[1]</sup>。糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)一直被认为是评估血糖的金标准<sup>[2]</sup>。然而,它也有一些弱点限制了其作为血糖控制的唯一标记物的使用<sup>[3]</sup>。随着连续血糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)技术的进步,2020 年美国糖尿病协会(American diabetes association, ADA)指南引入 3.9~10.0 mmol/L 的目标范围内时间(time in target range, TIR)作为短期血糖治疗的直观和关键参数<sup>[4]</sup>。TIR 与 HbA1c 密切相关,并与微血管和大血管并发症的发生风险有关,且与 HbA1c 相似,但前者提供了更多信息,可以反映短期血糖状态。本文就 TIR 在糖尿病并发症、HbA1c 以及相关临床试验的研究进展方面进行综述。

### 1 TIR 的含义

TIR 有狭义和广义含义之分,日常临床中所说的 TIR 是指其狭义意义。狭义 TIR 意为 24 h 血糖在目

标范围(一般是 3.9~10.0 mmol/L,或 3.9~7.8 mmol/L)内的时间(通常以 min 表示)或其百分比;广义 TIR 是指血糖在不同区间(低、高值)的时间,并在临床上应对其进行定量。这为低血糖或高血糖的频率和持续时间是否随着时间的推移而改善提供了有价值的信息<sup>[4]</sup>,有助于反映低、高血糖事件紧急性并指导临床决策。TIR 是衡量血糖控制质量的一个关键指标,关于 TIR 的讨论应包括关于低于目标范围的时间(time below range, TBR)的讨论,最近的共识建议大多数 1 型糖尿病(type1 diabetes, T1DM)或 2 型糖尿病(type2 diabetes, T2DM)患者的目标 TIR > 70%, TBR (<3.9 mmol/L) < 4% 和 TBR (<3.0 mmol/L) < 1%,但具体的目标 TIR 应该遵循个体化原则,特别是对于老年人、儿童及孕妇等高危人群需要选择不同的目标 TIR<sup>[5]</sup>。

### 2 TIR 与糖尿病并发症的关系

在临床中,可以使用 CGM 和自我血糖监测(self-monitoring of blood glucose, SMBG)这 2 种方

法来计算 TIR。CGM 是通过至皮传感器,保持 24 h 连续监测血糖水平。而 SMBG 则是通过测定至少 7 个时间点(早、午、晚餐前及餐后+睡前)的指尖血糖来进行血糖监测。CGM 和 SMBG 的 TIR 值相近,但 CGM 能提供更全面的血糖流动信息。

**2.1 TIR 与糖尿病微血管并发症相关性的临床研究** BECK 等<sup>[6]</sup>通过 SMBG 得到的患者血糖数据来计算 TIR,并分析其与微血管之间的关联,结果显示:TIR 每减少 10%,则糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的风险上升 64%,而微白蛋白尿结局危险率则提高 40%。RANJAN 等<sup>[7]</sup>研究了在使用传感器增强型胰岛素泵治疗的 T1DM 患者中所引起的 CGM 衍生的 TIR 变化与白蛋白尿之间的关联。结果显示:TIR 每增加 10%,尿白蛋白/肌酐比值(urinary albumin-to-creatinine ratio, UACR)下降 19%,HbA1c 每减少 10 mmol/mol,UACR 下降 18%,平均动脉压每减少 10 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),UACR 下降 31%。治疗引起的 TIR 增加与 T1DM 患者白蛋白尿的减少显著相关。SHENG 等<sup>[8]</sup>研究了 TIR 与糖尿病微血管并发症之间的相关性,结果显示,(1)TIR 和 HbA1c 之间呈线性相关。随着 TIR 的降低,HbA1c 显著升高,差异有统计学意义。(2)糖尿病肾病与非糖尿病肾病患者的 TIR 值有显著差异。风险评估显示,TIR 越低,糖尿病肾病的风险就越高。同时,TIR<40%还是糖尿病肾病的一个危险因素。(3)糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)与非 DPN 之间的 TIR 值差异显著。TIR<70%是 DPN 的危险因素。(4)TIR<50%是 DR 的危险因素。这说明 TIR 不仅可作为短期血糖控制的参考指标,反映临床血糖调节情况,还能预测糖尿病微血管并发症的风险。

**2.2 TIR 与糖尿病大血管并发症相关性的临床研究** LU 等<sup>[9]</sup>对 2 215 例 T2DM 患者进行了通过 CGM 所测得的 TIR 和颈动脉内-中膜厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)的相关性研究,发现 CIMT 异常组 TIR 显著低于 CIMT 正常组( $P < 0.001$ )。随着 TIR 增加,CIMT 异常的患病率逐渐下降。TIR 每增加 10%,CIMT 异常的风险可下降 6.4%。LI 等<sup>[10]</sup>研究了 TIR 与 T2DM 患者下肢动脉疾病(lower extremity arterial disease, LEAD)的相关性,结果表明:患有 LEAD 的 T2DM 患者的 TIR 水平显著低于无 LEAD 的患者。此外,LEAD 患病率随着 TIR 上升而降低( $P < 0.05$ )。在调整其他协变量后,TIR 是 T2DM 患者发生 LEAD 的独立决定因素,并且 TIR 水平根据 LEAD 的严重程度存在显著

差异。LU 等<sup>[11]</sup>的研究发现,低 TIR 与 T2DM 患者全因死亡率和心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)病死率的增加有关,并为 TIR 作为长期不良临床结局的有效替代指标提供了理论依据。在 T2DM 患者中,TIR 与全因风险和 CVD 风险之间存在强的、分级的逆相关关系。

**2.3 TIR 与糖尿病神经系统并发症相关性的临床研究** MAYEDA 等<sup>[12]</sup>对包括有 81 例合并慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的 105 例 T2DM 患者进行了 TIR 和 DPN 的关系研究。结果显示,T2DM 患者 TIR 每下降 10%,密歇根神经病变筛查得分大于或等于 2(如果有 2 个或更多的症状,则为阳性)的危险增加 25%。同时该研究还对合并 CKD 患者的亚组进行了分析,结果也类似,但是,HbA1c 和 DPN 症状方面则无明显的相关性。这项研究还表明,低 TIR 和高葡萄糖管理指标与 DPN 症状相关,以 CGM 为基础的 TIR 在评价糖尿病神经病变方面具有重要意义。GUO 等<sup>[13]</sup>研究了 TIR 与 T2DM 患者心血管自主神经病变(cardiovascular autonomic neuropathy, CAN)的相关性,结果表明,严重的 CAN 患者 TIR 较低,随着 TIR 四分位数增加,CAN 的严重程度下降,TIR 与 CAN 呈负相关。GUO 等<sup>[14]</sup>研究了 TIR 与 T2DM 患者运动功能障碍的相关性,结果显示:运动功能障碍(+)患者血清 TIR 水平降低( $P < 0.001$ )。与 TIR 最低三分相(44.52%)比较,TIR 中三分相(20.51%)、最高三分相(21.94%)的运动功能障碍发生率明显降低( $P < 0.001$ )。提示 TIR 与独立于 HbA1c 的运动功能障碍的患病率呈负相关。KIM 等<sup>[15]</sup>的研究结果显示,TIR 每增加 10%与 CAN 的严重程度呈显著负相关。同时在高血糖的指标中,超过范围(time above range, TAR)具有重要临床意义,其通常指血糖水平大于 10.0 mmol/L,TAR 每增加 10%与 CAN 的存在和 CAN 的严重程度独立相关。表明 TIR 和 TAR 与 T2DM 门诊患者的 CAN 显著相关。YANG 等<sup>[16]</sup>的研究发现,与无痛组相比,轻度疼痛组和中、重度疼痛组 TIR 水平显著降低。轻度疼痛和中、重度疼痛的患病率随 TIR 四分位数的增加而降低。Logistic 回归分析显示,TIR 水平降低与任何疼痛和中、重度疼痛的风险增加显著相关。TIR 与痛性糖尿病神经病变相关。GUO 等<sup>[17]</sup>对 510 例房颤(atrial fibrillation, AF)合并糖尿病的患者进行研究,提示通过 CGM 评估的血糖控制与脑卒中风险之间的关联。研究发现,更好的 TIR 与 AF 和糖尿病患者的脑卒中风险降低独立相关,应该鼓励患者尽可能达到可实现的 TIR 来降低脑卒中的风险<sup>[17]</sup>。

综上所述, TIR 与糖尿病患者的微血管、大血管和神经系统的并发症密切相关, 随着 TIR 的升高, 相关并发症的严重程度随之降低。

### 3 TIR 与 HbA1c 的关系

HbA1c 一直被认为是评估血糖控制的“金标准”, 但实际上 HbA1c 可能不是个体患者血糖控制的良好指标。首先, 与血糖无关的外部因素可能会对 HbA1c 值产生影响<sup>[3]</sup>。影响红细胞周转的条件, 如贫血、缺铁、最近输血或血红蛋白病, 可能导致 HbA1c 值错误<sup>[3]</sup>。糖化率的种族差异也可能影响 HbA1c 测量的准确性<sup>[3]</sup>。此外, 与给定的 HbA1c 水平相关的平均葡萄糖浓度和葡萄糖分布范围很广<sup>[3]</sup>, HbA1c 也没有提供糖尿病控制的其他重要信息, 如血糖变异性或低血糖事件的频率和分布<sup>[3]</sup>。所以, 血糖评价指标呼唤全面、有效、简单、直观的统一标准。近年来, 新出现的 TIR 指标与 HbA1c 之间存在着一些关联。BECK 等<sup>[18]</sup>研究了 TIR 3.9~10.0 mmol/L 和高血糖, 与 HbA1c 的关系。结果显示: TIR 为 70% 和 50% 分别对应于 HbA1c 约为 7% 和 8%。TIR 每增加 10% (每天 2.4 h), HbA1c 平均下降 0.6%。在 T1DM 中, 反映高血糖 (包括 TIR 和平均血糖) 的 CGM 指标彼此高度相关, 但仅与 HbA1c 中度相关。对于给定的 TIR 或 TIR 中的变化, 可能对应的 HbA1c 值范围很大。PETERSSON 等<sup>[19]</sup>的研究探讨了目标范围内时间 (time in target range, TIT) 与 HbA1c 的关系。本研究提示 HbA1c 与停留在血糖靶区的时间之间存在非线性关系。其中 HbA1c 值为 6.5% 等于 50% TIT 值 (3.9~7.8 mmol/L)。这一发现表明, TIT 可以作为 HbA1c 的补充, 供糖尿病患者和医疗保健专业人员在门诊期间评估血糖控制情况。VIGERSKY 等<sup>[20]</sup>选取 18 篇文献中配对 HbA1c 和 TIR 数据进行分析, 得出对于 TIR 的每一个绝对变化 10%, HbA1c 的变化为 0.8%。HbA1c 和 TIR 之间有很好的相关性, 这可能允许转变到 TIR 为确定临床研究结果、预测糖尿病并发症风险和评估个体患者的血糖控制的首选指标。LU 等<sup>[21]</sup>的研究表明, 由于 T1DM 患者往往比 T2DM 患者有更高的血糖变异程度, 尽管 HbA1c 相同, 但他们的 TIR 值可能不同。当估计糖化血红蛋白 (estimated HbA1c, eHbA1c) > 7.8% 时, 葡萄糖变异系数 (coefficient of variation, CV) 越大, TIR 越高, 而当 eHbA1c < 7.8% 时, TIR 随 CV 的增加而降低。当 eHbA1c 处于低或高范围时, CV 不同的患者 TIR 差异更大。CV 可以解释 TIR 和 HbA1c 相关性的大部分变化。血糖变化显著调节了 TIR 和 eHbA1c 之间的关系, 在设定个性化 TIR 指标时应考虑到血糖变

化。MARTENS 等<sup>[22]</sup>研究了糖尿病患者的血糖指标: 餐后血糖、TIR 和 HbA1c 之间的联系, 最近评估 TIR 和 HbA1c 之间关系的分析显示, 两者之间存在相反的关系: TIR 增加与 HbA1c 减少相关, TIR 增加 10% 对应的 HbA1c 降低约 0.5%。TIR 受 TAR 的影响很大; 因此, 改善 TAR 可以改善 TIR, 反之亦然, 只要改善 TAR 和 TIR 值不会以增加低血糖时间为代价。OHIGASHI 等<sup>[23]</sup>研究的结果表明在 T1DM、T2DM 患者中, HbA1c、糖化白蛋白 (glycated albumin, GA) 与 TIR 呈负相关, 而 1,5-脱水葡萄糖醇 (1,5-anhydro-D-glucitol, 1,5-AG) 与 TIR 呈正相关。LING 等<sup>[24]</sup>探讨了妊娠期 T1DM 患者 CGM 指标与 HbA1c 的关系, 妊娠期间平均 HbA1c 和 TIR 分别为 6.49% ± 1.29% 和 76.16% ± 17.97%。妊娠期 HbA1c 与 TIR 3.5~7.8 mmol/L ( $r = -0.429, P = 0.001$ )、血糖均值 ( $r = 0.405, P = 0.001$ ) 和 TAR 7.8 ( $r = 0.435, P = 0.001$ ) 呈中度相关, 与 TBR 3.5 mmol/L ( $r = 0.034, P = 0.001$ ) 呈弱相关。平均而言, HbA1c 下降 1% (11 mmol/mol) 对应于 TIR 3.5~7.8 mmol/L 增加 8.5%。妊娠期 HbA1c 分别为 6.0%、6.5% 和 7.0%, 相当于 TIR 3.5~7.8 mmol/L 所对应的 78%、74% 和 69%。即妊娠期间 HbA1c 与 TIR 3.5~7.8 mmol/L 之间存在中度相关。为了达到 HbA1c 低于 6.0% 的目标, T1DM 孕妇在怀孕期间应争取 TIR 3.5~7.8 mmol/L > 78% (1 123 min)。因此 TIR 与 HbA1c 呈线性负相关, 但二者并不能够一一对应、相互替代, 无论是应用 TIR 还是 HbA1c 进行血糖评估都存在一定局限性, 所以应发挥各种指标的优势, 相互补充共同评价血糖管理情况。

### 4 TIR 作为临床试验的评估指标

近年来, 一些糖尿病新疗法已被引入临床领域, 但患者的 HbA1c 水平并没有明显改善, 已知 HbA1c 并不是血糖程度的最完整表达。而实际上这些新疗法能够更好地调控患者血糖, 减少每天血糖波动, 所以 HbA1c 作为“金标准”评价并不能全面反映出新疗法的临床意义。而 CGM 能够及时反映患者体内血糖情况, 能够评估患者每天血糖达标情况。以 TIR 为临床试验评估指标的实验相继进行, 探讨了与糖尿病治疗管理多个方面的影响因素, 有助于临床医生及患者更好地管理血糖及延缓糖尿病各种并发症的发生。TAN 等<sup>[25]</sup>研究了社会经济地位 (socioeconomic status, SES) 和 TIR 的时间百分比之间的关系。多变量混合效应线性回归发现 HbA1c 与相对社会经济劣势指数 (Index of Relative Socio-economic Disadvantage, IRSDD) 呈负相关。在调整混杂变量后, 有证据表



明 TIR 和 IRSD 之间存在正相关。研究表明,基于区域的 SES 测量与血糖目标之间存在临床和统计学上的显著关联,因为社会经济地位较低的人群不太可能实现血糖目标。RAMIREZ 等<sup>[26]</sup>研究了糖尿病青少年儿童护理计划(program of care for adolescents and children with diabetes mellitus, PAANDA)对患有糖尿病的儿童和青少年的作用,结果显示多学科的 PAANDA 干预对血糖控制有好处,在糖尿病儿童和青少年人群中改善了 TIR、HbA1c 水平显著下降 1.8%。KURODA 等<sup>[27]</sup>研究了 T2DM 患者的 TIR、血糖变异性和患者特征之间的关系。通过对 281 例参加多中心队列研究的门诊 T2DM 患者进行了连续血糖监测。结果表明,疾病持续时间和糖尿病并发症与 TIR 恶化有关。GOLDENBERG 等<sup>[28]</sup>比较 T2DM 患者使用胰岛素德谷 U100 和胰岛素甘精 U100 的 TIR。德谷与甘精 U100 在主要终点上的无劣性和优势被证实,其平均 TIR 为 72.1%,而甘精 U100 为 70.7%。在严格的血糖范围内,德谷优于甘精 U100。德谷与甘精 U100 相比,夜间血糖低于范围(TBR: $< 3.9$  mmol/L)的时间也明显减少,夜间低血糖小于 3.0 mmol/L 的时间明显减少。与甘精 U100 相比,德谷提供了更多的 TIR 和时间。CONGET 等<sup>[29]</sup>评估了甘精胰岛素 300 U/mL(甘精 300)与德谷胰岛素 100 U/mL(德谷 100)TIR 百分比相比的有效性;结果显示两组 TIR 3.9~10.0 mmol/L 全程相似,甘精 300 组和德谷 100 组分别为 52.4% $\pm$ 14.0%和 49.3% $\pm$ 13.9%。夜间,甘精 300 组 TIR 3.9~10.0 mmol/L、TIR 3.9~7.8 mmol/L 显著高于德谷 100 组(分别为 52.4% *vs.* 46.2% 和 31.8% *vs.* 26.9%,  $P=0.0209, 0.0182$ );甘精 300 组超过范围(10 mmol/L)的时间明显低于德谷 100 组(40.1% *vs.* 47.2%,  $P=0.0199$ )。这项研究表明,甘精 300 的有效性和安全性与德谷 100 相似,并且在从第一代基础胰岛素(basal insulins, BI)转换的次优控制 T1D 患者中,甘精 300 夜间血糖分布略好。CHERUBINI 等<sup>[30]</sup>研究评估了 T1DM 儿童和青少年的常量营养素摄入量与 TIR(3.9~10 mmol/L)的关系。研究表明,与目前国际儿童和青少年糖尿病学会(International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD)指南中 45%~50%的碳水化合物摄入量百分比相比,将碳水化合物摄入量的百分比略微降低到 40%~44%,可以改善 TIR 的百分比。这使得患有 T1DM 的儿童和青少年能够实现 TIR $>70\%$  的目标。此外,碳水化合物摄入量低于和高于 ISPAD 指南的百分比似乎都会将达到目标 TIR 的可能性降低 70%。RUAN 等<sup>[4]</sup>研

究探讨了 T2DM 患者短期持续皮下胰岛素输注(continuous subcutaneous insulin infusion, CS II)过程中体脂百分比与 TIR 的关系。在短期 CS II 治疗期间,所有参与者都接受了 72 h 的 CGM 周期。结果表明在短期 CS II 治疗期间,体脂百分比与 T2DM 中的 TIR 显著相关。RIDDELL 等<sup>[31]</sup>研究分析了通过 CGM 来检查运动对 24 h 血糖控制的影响。其结果显示与静坐日相比,参与者在运动日的 24 h 平均血糖水平较低,范围内的时间较长,运动方式对血糖的影响相似。即无论是哪种方式锻炼,均可能对 T1DM 患者产生直接的临床益处。PEMBERTON 等<sup>[32]</sup>使用 CGM 在 T1DM 儿童和青少年中创建并评估结构化教育计划的有效性。结果为 6 个月时的评估显示 TBR(2.1%~10.4%)、TAR(7.3%~14.1%)、HbA1c(7.1~7.4%)和严重低血糖发作次数显著降低;TIR 增加(47.4%~57.0%)。故教授动态血糖管理策略成功地改善了 TIR 并降低了低血糖。其他研究结果表明,为了获得最佳的产科和新生儿结局,妇女和临床医生的目标应该是从妊娠早期开始,使 TIR $>70\%$ (16 h, 48 min), TAR $<25\%$ (6 h)<sup>[33]</sup>。不能在妊娠中期和晚期早期达到大于 70% TIR 目标的妇女应该被鼓励,TIR 增加 5%与新生儿健康的临床相关改善有关<sup>[33]</sup>。因此,最新的研究表明社会经济地位、PAANDA、常量营养素摄入量、体脂百分比、体育锻炼、动态血糖管理策略等均可影响糖尿病患者的 TIR,并指导临床更详细精准地管理血糖。

## 5 TIR 用于评估闭环系统的益处

葡萄糖反应方式是自动化胰岛素输送的闭环系统(也称为自动胰岛素输送系统或人工胰腺)<sup>[34]</sup>。普通的胰岛素泵是开环控制的,需要使用者或医护人员定时检测血糖并决定胰岛素的注射量。而人工胰腺系统也称为闭环胰岛素泵,其代替了手动测血糖和注射胰岛素的过程,自动实现血糖监测、胰岛素或胰高血糖素注射,能最大限度地接近胰腺的生理功能<sup>[35]</sup>。人工胰腺算法依赖于满足血糖变异性来设定血糖目标并实时优化胰岛素输送;因此,仅从 HbA1c 水平的改善来判断人工胰腺系统的有效性,可能会错过闭环控制系统所能提供的许多益处<sup>[36]</sup>。BRETON 等<sup>[34]</sup>的研究结果显示,使用闭环系统比使用传感器增强型胰岛素泵的血糖水平在 TIR 百分比更长。PEASE 等<sup>[37]</sup>进行了一项系统回顾和网络荟萃分析,以比较和排序血糖控制范围内的技术。闭环系统导致了比任何其他管理策略更多的百分比时间范围,平均百分比时间范围比通常的每天多次注射毛细血管血糖测试护理要长 17.85。使用累积排名曲线下的表面(sur-

face under the cumulative ranking curve, SUCRA), 闭环系统在范围内或以上的时间百分比排名最佳(分别为 98.5% 和 93.5%)。闭环系统在低于范围的时间方面排名也很高(SUCRA 62.2%)。说明第一次综合比较考虑时间范围内的多种管理策略时,发现闭环系统的有效性优于其他所有方法。ECKSTEIN 等<sup>[38]</sup>比较了 T1DM 患者在体育锻炼期间完全闭环系统(closed-loop systems, CLS)和标准护理(包括混合系统)之间的 TIR(3.9~10.0 mmol/L)。研究结果表明,与 T1DM 患者体育锻炼期间的标准护理相比,CLS 适度改善了 T1DM 患者的 TIR。这一效果在儿童和青少年中尤其明显,表明与标准护理相比,CLS 的使用显著改善了 TIR。因此,人工胰腺能够将患者血糖更长时间维持在目标范围内,将能够更好地管理糖尿病患者的血糖,促使其血糖达标。

## 6 小 结

糖尿病是危害人类健康的三大慢性非传染病之一,给家庭及社会带来了沉重的负担,现有的研究提示 HbA1c 并不能完整反映患者的血糖控制情况。TIR 除了能够提示血糖控制外,还能够预测糖尿病患者的并发症情况,是一项简单、直观、有意义的指标,是当前血糖评估指标的新宠。但是当前已发表的研究不能证明 TIR 与糖尿病微血管并发症的因果关系。目前的研究证明了 TIR 与糖尿病慢性并发症及 HbA1c 相关,还有一些研究以 TIR 作为评价血糖控制的临床试验终点。以上新的发现都为糖尿病患者带来了福音,但仍需要更多 TIR 相关前瞻性研究提供最佳证据。经过全社会共同努力,我国糖尿病患者整体的血糖达标率一定会有大幅度上升。

## 参考文献

- [1] 贺琼,丁高峰,冯俊凯,等. 糖尿病患者使用持续血糖监测的自我管理进展[J]. 中国临床实用医学, 2020, 11(5): 67-69.
- [2] WILMOT E G, LUMB A, HAMMOND P, et al. Time in range: A best practice guide for UK diabetes healthcare professionals in the context of the COVID-19 global pandemic[J]. Diabet Med, 2021, 38(1): e14433.
- [3] BELLIDO V, PINÉS-CORRALES P J, VILLAR-TAIBO R, et al. Time-in-range for monitoring glucose control: Is it time for a change? [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2021, 177: 108917.
- [4] RUAN Y, ZHONG J, CHEN R, et al. Association of body fat percentage with time in range generated by continuous glucose monitoring during continuous subcutaneous insulin infusion therapy in type 2 diabetes[J]. J Diabetes Res, 2021, 2021: 555121.
- [5] ADVANI A. Positioning time in range in diabetes management[J]. Diabetologia, 2020, 63(2): 242-252.
- [6] BECK R W, BERGENSTAL R M, RIDDLESWORTH T D, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials[J]. Diabetes Care, 2019, 42(3): 400-405.
- [7] RANJAN A G, ROSEN LUND S V, HANSEN T W, et al. Improved time in range over 1 year is associated with reduced albuminuria in individuals with sensor-augmented insulin pump-treated type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2020, 43(11): 2882-2885.
- [8] SHENG X, XIONG G H, YU P F, et al. The correlation between time in range and diabetic microvascular complications utilizing information management platform[J]. Int J Endocrinol, 2020, 2020: 8879085.
- [9] LU J Y, MA X J, SHEN Y, et al. Time in range is associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes[J]. Diabetes Technol Ther, 2020, 22(2): 72-78.
- [10] LI J F, LI Y, MA W G, et al. Association of time in range levels with lower extremity arterial disease in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab Syndr, 2020, 14(6): 2081-2085.
- [11] LU J Y, WANG C F, SHEN Y, et al. Time in range in relation to all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study [J]. Diabetes Care, 2021, 44(2): 549-555.
- [12] MAYEDA L, KATZ R, AHMAD I, et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2020, 8(1): e000991.
- [13] GUO Q Y, ZANG P, XU S Y, et al. Time in range, as a novel metric of glycemic control, is reversely associated with presence of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy Independent of HbA1c in Chinese type 2 diabetes [J]. J Diabetes Res, 2020, 2020: 5817074.
- [14] GUO Q Y, LU B, GUO Z H, et al. Continuous

- glucose monitoring defined time-in-range is associated with sudomotor dysfunction in type 2 diabetes[J]. *World J Diabetes*, 2020, 11(11): 489-500.
- [15] KIM M Y, KIM G, PARK J Y, et al. The association between continuous glucose monitoring-Derived metrics and cardiovascular autonomic neuropathy in outpatients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2021, 23(6): 434-442.
- [16] YANG J P, YANG X L, ZHAO D N, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with painful diabetic polyneuropathy [J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(5): 828-836.
- [17] GUO J H, WANG J, ZHAO Z P, et al. Association between glycemic control assessed by continuous glucose monitoring and stroke in patients with atrial fibrillation and diabetes mellitus [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(8): 9157-9164.
- [18] BECK R W, BERGENSTAL R M, CHENG P Y, et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA1c [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2019, 13(4): 614-626.
- [19] PETERSSON J, ÅKESSON K, SUNDBERG F, et al. Translating glycated hemoglobin A1c into time spent in glucose target range: a multicenter study [J]. *Pediatr Diabetes*, 2019, 20(3): 339-344.
- [20] VIGERSKY R A, MCMAHON C. The relationship of hemoglobin A1c to time-in-range in patients with diabetes [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2019, 21(2): 81-85.
- [21] LU J Y, MA X J, ZHANG L, et al. Glycemic variability modifies the relationship between time in range and hemoglobin A1c estimated from continuous glucose monitoring: a preliminary study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 161: 108032.
- [22] MARTENS T W, BERGENSTAL R M, PEARSON T, et al. Making sense of glucose metrics in diabetes: linkage between postprandial glucose (PPG), time in range (TIR) & hemoglobin A1c (HbA1c) [J]. *Postgrad Med*, 2021, 133(3): 253-264.
- [23] OHIGASHI M, OSUGI K, KUSUNOKI Y, et al. Association of time in range with hemoglobin A1c, glycated albumin and 1,5-anhydro-d-glucitol [J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(6): 940-949.
- [24] LING P, YANG D Z, GU N, et al. Achieving the HbA1c target requires longer time in range in pregnant women with type 1 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(11): e4309-e4317.
- [25] TAN M L, MANSKI-NANKERVIS J A, THURAISSINGAM S, et al. Socioeconomic status and time in glucose target range in People with type 2 diabetes; a baseline analysis of the GP-OSMOTIC study [J]. *BMC Endocr Disord*, 2018, 18(1): 47.
- [26] RAMIREZ M F, GONZALEZ J E, GASCA E, et al. Time in range and HbA1C after 6 months with a multidisciplinary program for children and adolescents with diabetes mellitus, real world data from Mexico City [J]. *Pediatr Diabetes*, 2020, 21(1): 61-68.
- [27] KURODA N, KUSUNOKI Y, OSUGI K, et al. Relationships between time in range, glycemic variability including hypoglycemia and types of diabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Hyogo diabetes hypoglycemia cognition complications study [J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(2): 244-253.
- [28] GOLDENBERG R M, ARODA V R, BILLINGS L K, et al. Effect of insulin degludec versus insulin glargine U100 on time in range: Switch PRO, a crossover study of basal insulin-treated adults with type 2 diabetes and risk factors for hypoglycaemia [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(11): 2572-2581.
- [29] CONGET I, MANGAS M Á, MORALES C, et al. Effectiveness and safety of insulin glargine 300 U/ml in comparison with insulin degludec 100 U/ml evaluated with continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and suboptimal glycemic control in routine clinical practice; the one CARE study [J]. *Diabetes Ther*, 2021, 12(11): 2993-3009.
- [30] CHERUBINI V, MARINO M, MARIGLIANO M, et al. Rethinking carbohydrate intake and time in range in children and adolescents with type 1 diabetes [J]. *Nutrients*, 2021, 13(11): 3869.

- al. Effect of preoperative immunonutrition on complications after salvage surgery in head and neck cancer [J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 48(1):25.
- [38] LUO Z Z, WANG J X, ZHANG Z, et al. Efficacy of early enteral immunonutrition on immune function and clinical outcome for postoperative patients with gastrointestinal cancer[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2018, 42(4):758-765.
- [39] ADIAMAH A, SKOREPA P, WEIMANN A, et al. The impact of preoperative immune modulating nutrition on outcomes in patients undergoing surgery for gastrointestinal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Surg*, 2019, 270(2):247-256.
- [40] 许剑民, 何连齐, 吴新华, 等. 胃肠道肿瘤患者术前肠内免疫营养支持[J]. *中华消化杂志*, 2005, 25(1):19-22.
- [41] BUZQUURZ F, BOJESSEN R D, GRUBE C, et al. Impact of oral preoperative and perioperative immunonutrition on postoperative infection and mortality in patients undergoing cancer surgery: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis [J]. *BJS Open*, 2020, 4(5):764-775.
- [42] WILHELM S M, KALE-PRADHAN P B. Combination of arginine and omega-3 fatty acids enteral nutrition in critically ill and surgical patients: a meta-analysis[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2010, 3(4):459-469.
- [43] 程蓉, 谢颖, 樊博, 等. 肠内营养支持对患者肝癌切除术后应激指标及预后的影响[J]. *中国临床保健杂志*, 2018, 21(5):613-616.
- [44] WANG F, HOU M X, WU X L, et al. Impact of enteral nutrition on postoperative immune function and nutritional status[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2):6065-6072.
- [45] YANG F A, CHEN Y C, TIONG C. Immunonutrition in patients with pancreatic cancer undergoing surgical intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Nutrients*, 2020, 12(9):2798.
- [46] CHENG Y, ZHANG J F, ZHANG L W, et al. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for gastric cancer patients undergoing a total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2018, 18(1):11.

(收稿日期:2022-09-13 修回日期:2023-02-28)

(上接第 1750 页)

- [31] RIDDELL M C, LI Z, BECK R W, et al. More time in glucose range during exercise Days than sedentary Days in adults living with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2021, 23(5):376-383.
- [32] PEMBERTON J S, KERSHAW M, DIAS R, et al. DYNAMIC: dynamic glucose management strategies delivered through a structured education program improves time in range in a socioeconomically deprived cohort of children and young People with type 1 diabetes with a history of hypoglycemia[J]. *Pediatr Diabetes*, 2021, 22(2):249-260.
- [33] MURPHY H R. Continuous glucose monitoring targets in type 1 diabetes pregnancy: every 5% time in range matters [J]. *Diabetologia*, 2019, 62(7):1123-1128.
- [34] BRETON M D, KANAPKA L G, BECK R W, et al. A randomized trial of Closed-Loop control in children with type 1 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(9):836-845.
- [35] 唐元梁, 李桂香, 谭仲威, 等. 连续血糖监测技术的进展综述[J]. *中国医疗设备*, 2022, 37(6):149-152.
- [36] KOVATCHEV B P. Metrics for glycaemic control - from HbA(1c) to continuous glucose monitoring[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(7):425-436.
- [37] PEASE A, LO C, EARNEST A, et al. Time in range for multiple technologies in type 1 diabetes: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(8):1967-1975.
- [38] ECKSTEIN M L, WEILGUNI B, TAUSCH MANN M, et al. Time in range for closed-loop systems versus standard of care during physical exercise in people with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(11):2445.

(收稿日期:2022-08-31 修回日期:2023-02-21)