

Progress in Time within the Target Range of Glucose

Lei Wang¹ Dongmei Li^{2*}

1. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010059, China

2. Department of Endocrinology, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China

Abstract

Based on the large diabetic population, strict blood glucose control indicators are needed to help diabetic patients with self-blood glucose management. However, as the gold standard for the diagnosis of diabetes, glycosylated hemoglobin (HbA1c) has hysteresis and limitations, and new indicators are needed to assist each other and guide the hypoglycemic program. With the emergence of continuous glucose monitoring (CGM), TIR, as an important indicator, has received widespread attention in the industry, numerous studies have explored the advantages of TIR over HbA1c in short-term blood glucose control. This paper reviews the relationship between TIR and HbA1c and the relevance of TIR to evaluate multiple complications of diabetes, providing new ideas for clinical work to better guide the blood glucose management of diabetes patients and make timely adjustments to the hypoglycemic program.

Keywords

diabetes; glycosylated hemoglobin (HbA1c); time within target range (TIR)

葡萄糖目标范围内时间的研究进展

王蕾¹ 李冬梅^{2*}

1. 内蒙古医科大学研究生学院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010059

2. 内蒙古自治区人民医院内分泌科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010017

摘要

基于庞大的糖尿病人群, 需要严格的血糖控制指标来帮助糖尿病患者进行自我血糖管理。然而, 糖化血红蛋白 (HbA1c) 作为糖尿病诊断的金标准, 存在滞后性和局限性, 需要新的指标来相互辅助共同指导降糖方案。随着持续葡萄糖监测 (CGM) 的出现, TIR 作为其重要指标受到界内广泛关注, 众多研究探索了 TIR 在短期血糖控制中有优于 HbA1c 的优势。论文就 TIR 与 HbA1c 之间存在的联系及用 TIR 来评价糖尿病多种并发症的相关性展开综述, 为临床工作中提供新的思路, 来更好地指导糖尿病患者的血糖管理以及对降糖方案及时做出调整。

关键词

糖尿病; 糖化血红蛋白 (HbA1c); 目标范围内时间 (TIR)

1 研究背景及现状

在 2021 年国际糖尿病联盟 (IDF) 官网 (<http://www.diabetesatlas.org/>) 新的全球糖尿病分布地图显示 2021 年全世界成年人中患糖尿病的人群数量达到 5.37 亿例, 即达到了全球成年人群的 1/10^[1]。根据地图显示, 中国是糖尿病患者人数最多的国家, 过去的 10 余年间, 中国的糖尿病患者增幅达 56%, 其中仍未被确诊的患者可达到 50% 以上。基于日益庞大的糖尿病患者群体, 血糖控制能否达标则至关重要, 因此预防并发症的出现, 延缓并发症的进展是血糖良好控制的长期目标, 关系着糖尿病患者生活质量以及未来的预

期寿命, 同时是慢性病预防与治疗的终极目标。糖尿病患者血糖管理的一项重要指标是规律地监测血糖。血糖监测不仅用于反映糖尿病患者糖代谢以及内分泌代谢紊乱的程度, 还可以指导临床中制定合适的降糖方案, 对后期降糖治疗效果进行有效评价^[2]。因此, 需要更加严格且精准的血糖监测指标迫在眉睫, 用来指导糖尿病患者的血糖管理情况以及对降糖方案及时做出调整。

2 糖化血红蛋白的不足

现阶段, 糖化血红蛋白 (HbA1c) 是临床中评估糖尿病患者血糖控制水平的常用指标, 可以反映过去 2~3 个月的平均血糖控制水平, 是评估糖尿病患者过去 3 个月血糖控制能否达标公认的“金标准”^[3,4]。随着患病人数的增多, 患者对治疗效果的严格要求, HbA1c 的缺点逐渐被发现, Peng 等进行的一项关于代餐加饮食联合生活方式干预对血糖影响的研究表明, 代餐组的血糖波动情况明显高于对照

【作者简介】王蕾 (1997-), 女, 中国内蒙古呼和浩特人, 在读硕士, 从事内分泌代谢性疾病研究。

【通讯作者】李冬梅 (1963-), 女, 中国内蒙古呼和浩特人, 本科, 从事内分泌代谢性疾病研究。

组,然而,两组间的HbA1c变化无明显差异^[5]。

这项研究提示了仅仅依赖HbA1c作为评价血糖控制情况是不足的,HbA1c不能反映糖尿病患者短期血糖控制水平,也不能反映血糖波动情况,更不能反映低血糖发生风险以及高血糖的急性并发症,无法对不良血糖水平及时做出调整,不利于糖尿病患者的长期管理。其检测结果具有“延迟效应”,对治疗方案的调整也存在“滞后效应”^[2]。研究发现约有五分之一的糖尿病患者所测得的HbA1c值可能无法准确反映其平均血糖水平^[6]。因此不能单独依靠HbA1c来全面评估血糖控制水平,需要更加精准的血糖监测指标来辅助患者的血糖管理。

3 TIR的临床应用

近几年来,持续葡萄糖监测(CGM)技术的研究进展不断深入,为我们提供了新的更直接、全面、系统的血糖监测方式,能够在一定程度上弥补HbA1c的不足^[7]。其中包

括葡萄糖在目标范围内时间(TIR),由于TIR定义直观、浅显、容易理解,能够反映出患者在日常生活状态下,血糖短时间内波动变化情况^[8],因此,TIR作为新出现的评价血糖控制重要指标,可全面反映血糖波动情况而引起广泛关注,也成为目前研究的新领域、新方向。

2019年糖尿病先进技术与治疗(ATTD)大会召开并发表了时间范围国际共识的建议,在共识中提出了三个关键的CGM测量值:24h内葡萄糖在目标范围内的时间占的百分比(TIR)、低于目标血糖范围的时间(TBR)以及高于目标血糖范围的时间(TAR)。有效且安全的血糖控制的主要目标是增加TIR,同时降低TAR和TBR。还就血糖临界点达成共识:1型糖尿病和2型糖尿病患者的目标范围为3.9~10.0mmol/L,妊娠期为3.5~7.8mmol/L,对于非糖尿病的人群,TIR目标血糖控制范围为3.9~7.8mmol/L(详情请见表1)。

表1 国际专家共识中TIR、TBR、TAR推荐目标值

人群分类	TIR		TBR		TAR	
	血糖范围(mmol/L)	TIR (%)	血糖范围(mmol/L)	TIR (%)	血糖范围(mmol/L)	TIR (%)
1型/2型糖尿病	3.9~10.0	> 70	< 3.9	< 4	> 10.0	< 25
高危糖尿病*	3.9~10.0	> 50	< 3.0	< 1	> 13.9	< 5
1型糖尿病合并妊娠	3.5~7.8	> 70	< 3.9	< 1	> 13.9	< 10
			< 3.5	< 4	> 7.8	< 25
			< 3.0	< 1		
2型糖尿病合并妊娠/GDM	3.5~7.8	—	< 3.5	—	> 7.8	
			< 3.0	—		

注: * 为高危糖尿病包括年龄较大、并发症多、预期寿命短、低血糖风险高的患者。

CGM是计算TIR的最佳工具,CGM的监测指标多应用在科学研究中,由于价格昂贵等其他问题,在临床工作中仍未普及。有研究表明,T1DM患者分别使用CGM和自我血糖监测(SMBG)系统,计算TIR的结果无差异。还有研究表明,SMBG7点血糖与佩戴雅培瞬感FGM在评价2型糖尿病患者TIR方面结果一致,当HbA1c > 6.5时,二者在评价TIR、TAR、TBR及MBG方面一致。这为我们在临床中用SMBG7点血糖来计算TIR提供了依据,由于SMBG7点血糖容易获得,患者易接受,为临床工作中提供了很大的便携性,利用临床工作的展开。

4 TIR与HbA1c之间的相关性

Vigersky团队对多项研究进行回顾分析,对已经报道的HbA1c和TIR指标以及受试者人口统计学中的应用自我血糖监测(SMBG)等相关文章进行了审查,确定了HbA1c和TIR之间存在着良好的相关性。研究得出,TIR为70%时对应的HbA1c为6.7%,TIR的每增加10%,HbA1c的变化为下降0.8%。由此可见,TIR的值越高,HbA1c越低,血糖控制越理想,这为临床研究成果的获得,评估糖尿病并发症风险提供了依据,以及可以将TIR作为评估患者血糖控制是否达标的重要指标。

Back团队利用四项随机试验的数据集进行分析,选取545名1型糖尿病(T1D)成年人所测得的HbA1c,计算CGM指标,并相互比较,结果反映出高血糖(包括TIR和平均血糖)的CGM测量值彼此高度相关,但仅与HbA1c中度相关。研究表明当TIR为50%时,对应的HbA1c为8%;当TIR为70%时,相对应的HbA1c为7%。每当TIR增加10%,对应的HbA1c平均下降0.6%,对于给定的TIR或TIR的变化,可能存在广泛的对应HbA1c值。

另据北京协和医学院选取77例T1DM患者应用CGM进行的相关性前瞻性研究表明,T1DM患者的TIR与HbA1c呈负相关,但在血糖波动稳定(依据变异系数<36%)的患者中,相关性较不稳定的患者更强。每当TIR增加10%时,HbA1c就下降了0.5%;当TIR为50.0%和70.0%时,相应的HbA1c分别为8.0%和6.9%。这项研究是中国首次报道,与国际研究团队的结论大致相符,因此可以将TIR ≥ 70%作为亚洲人群T1DM患者的血糖控制目标之一。

5 TIR与糖尿病并发症的相关性

近年来,多项研究显示了TIR与糖尿病并发症之间存在相关性,并可以作为独立于HbA1c的因素存在。周健团队等人对2162例T2DM临床住院患者进行连续三天动态CGM监测,将所得的TIR分为四组,分别为血糖控制

差 (TIR \leq 40%)、未达标 (ITR \leq 70%)、达标 (TIR $>$ 70%) 以及优秀 (TIR $>$ 85%) 四组, 对四组患者的颈内动脉内膜中层厚度 (CIMT) 异常增厚 (\geq 1.0mm) 和糖尿病视网膜病变 (DR) 进行对比分析。研究结果表明随着 TIR 的升高, CIMT 与 DR 的发生率有不同程度的降低, 因此可以根据 TIR 为 40%、70%、85% 的值对 T2DM 患者的糖尿病相关并发症风险进行有效区分, 并提出将血糖控制差 (TIR \leq 40%)、未达标 (ITR \leq 70%)、达标 (TIR $>$ 70%) 以及优 (TIR $>$ 85%) 作为评价 T2DM 患者血糖的切入点。

Lu 团队等人收集了 3262 名 T2DM 患者, 通过 CGM 评估 TIR 与糖尿病视网膜病变 (DR) 之间的相关性, 结论显示, 在排除了血糖变异性 (GV) 的影响后, TIR 与不同严重程度 DR 之间存在独立的相关作用。这表明 TIR 可以独立于 HbA1c 评估糖尿病并发症风险, 而且反映血糖短期内波动变化情况有优于 HbA1c 作用及价值。

Beck 团队等人用糖尿病控制和并发症试验 (DCCT) 数据中的集中病例对 7 点血糖得出的 TIR 与糖尿病视网膜病变、TIR 与微量白蛋白尿之间的关系展开研究, 研究表明, 每当 TIR 下降 10%, 视网膜病变病程发展以及微量白蛋白尿结局的危险率有不同程度的升高, 提示了 TIR 与糖尿病微血管病变的发生风险密切相关, TIR 越高, 其并发症风险的发生率越低。

袁慧娟团队等人在 216 例 2 型糖尿病合并冠心病的患者研究中发现, 排除 HbA1c 等因素的影响, T2DM 合并冠心病患者的 TIR 与冠状动脉病变的严重程度及急性冠脉综合征发生风险存在显著的独立相关性, 结论显示, TIR 越低, 冠状动脉硬化的严重程度越重, 急性冠脉综合征发生风险也越高。提示了 TIR 有预测冠心病结局的作用, 为糖尿病合并冠心病患者的血糖控制提供了良好的依据。

由此可见, 多项研究显示, 在糖尿病视网膜病变 (DR)、微量白蛋白尿等微血管并发症中, TIR 越高, 患病风险越低, 病变严重程度越低。在颈动脉中膜厚度 (CIMT)、冠心病等大血管病变中, TIR 与病情严重程度呈明显的负相关。在糖尿病心脏自主神经病变 (CAN)、糖尿病周围神经病变 (DPN) 中, TIR 越低, 其疾病发生风险越高。在妊娠期糖尿病患者、ICU 患者、COVID-19 患者中, TIR 越高, 新生儿及患者的生存率都会明显升高。总而言之, TIR 与糖尿病的相关并发症之间都存在明显的相关性, 对于糖尿病的多种并发症, TIR 越高, 并发症以及不良结局的发生风险越低, 这为评价糖尿病患者并发症的发生与发展都有良好的提示作用。

6 总结与展望

随着糖尿病患病率逐年增加, 亟待需要新的指标来指导糖尿病患者的血糖管理以及延缓并发症的发生, 对已出现的并发症要延缓发展进程。论文对近几年新的研究方向 TIR 进行综述, 并对相关研究进行总结与回顾, 可以看出 TIR

是 HbA1c 的良好补充。多项研究证实了用 TIR 来评估糖尿病患者并发症的风险及生活质量具有良好的参考依据。

尽管如此, TIR 仍有许多不足。第一, 目前 TIR 多用在科学研究领域, 用 CGM 监测来计算 TIR, 由于费用、便携性等因素, 其临床应用需要完善相关问题, 在糖尿病患者群体中仍未达到普及, 这就限制了 TIR 在临床中的应用。第二, 虽然有研究表明, 利用 SMBG 7 点血糖计算 TIR 在 HbA1c $>$ 6.5% 时, 与 CGM 相比结果无差异, 但未提供具体的监测时间, 仍需进一步探索研究证实。希望之后的研究能补充不足, 为临床提供依据。第三, 尽管 TIR 与 HbA1c 之间存在一定的线性对应关系, 但并不能代替 HbA1c 在临床中的作用, 需要二者相互结合, 共同指导临床工作。第四, 虽然有大量研究表明 TIR 与糖尿病并发症之间存在相关性, 但仍缺更大样本量的综合研究, 也没有明确地用 TIR 预测并发症的结局具体的监测方式与时间。

以上是关于 TIR 现有研究中存在的不足以及为后续进一步研究提供了方向, TIR 研究尚未完善, 在临床中的应用仍需更深入的研究以及必要的循证医学的证据来支持。在不久的将来, 希望我们在临床工作中, 可以将 TIR 纳入管理糖尿病患者的参考依据, 与 HbA1c 互为补充, 旨在为糖尿病患者建立一个更加完善健全的管理体系, 指导其血糖控制, 提高生活质量。

参考文献

- [1] Federation I D. IDF Diabetes Atlas Eighth edition 2017. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017[J]. 2021.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国血糖监测临床应用指南(2021年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(10): 936-948.
- [3] None. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up[J]. Diabetes Care, 2016: 686-693.
- [4] Turner R. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)[J]. Lancet, 1998, 352.
- [5] Peng J, Lu J, Ma X, et al. Breakfast replacement with a liquid formula improves glycaemic variability in patients with type 2 diabetes: a randomised clinical trial[J]. British Journal of Nutrition, 2019, 121(5): 560-566.
- [6] Shrom D, Sarwat S, Ilag L, et al. Does A1c consistently reflect mean plasma glucose?[J]. J Diabetes, 2010, 2(2): 92-96.
- [7] 戴冬君, 周健. 组织间液葡萄糖监测的意义及研究进展[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(40): 3296-3298.
- [8] Runge A S, Kennedy L, Brown A S, et al. Does time-in-range matter? Perspectives from people with diabetes on the success of current therapies and the drivers of improved outcomes[J]. Clinical Diabetes, 2018, 36(2): 112-119.