

TIR 不同切点评价 2 型糖尿病蛋白尿控制情况的分析

舒 涛 陈书艳

摘要 目的 探讨 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者葡萄糖目标范围内时间 (time in range, TIR) 的不同切点用以评价蛋白尿控制情况的相关分析。**方法** 通过对 209 例 T2DM 患者的资料进行横断面分析,使用持续葡萄糖监测 (continuous glucose monitoring, CGM) 技术评价 TIR,用尿白蛋白/肌酐比值 (urinary albumin/creatinine ratio, UACR) 评价蛋白尿水平,根据各 TIR 切点进行分组后,分析比较各组蛋白尿 (UACR $\geq 30\text{mg/g}$) 的检出率情况。**结果** 根据 TIR 水平分为 TIR $\leq 40\%$ 、 $40\% < \text{TIR} \leq 70\%$ 、 $70\% < \text{TIR} \leq 85\%$ 及 TIR $> 85\%$ 共 4 组。4 组间糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c)、平均血糖 (mean glucose, MG)、葡萄糖在目标范围之上时间 (time above range, TAR)、平均血糖波动幅度 (mean amplitude of glycemic excursions, MAGE)、血糖变异系数 (coefficient of variation, CV) 随 TIR 降低而增加 (P 均 < 0.05)。在研究人群中,共有 50 例 (23.9%) 患者 UACR 异常,异常 UACR 的患病率随 TIR 的降低呈逐渐升高 ($P < 0.05$),使用多因素 Logistic 回归校正了协变量后,与 TIR $\leq 40\%$ 组比较,异常 UACR 的风险在 $40\% < \text{TIR} \leq 70\%$ 组、 $70\% < \text{TIR} \leq 85\%$ 组、TIR $> 85\%$ 组分别降低了 50.5% (OR = 0.495, $P = 0.253$)、71.7% (OR = 0.283, $P = 0.038$)、83.1% (OR = 0.169, $P = 0.007$)。**结论** 采用 40%、70%、85% 作为 TIR 切点有助于区分 T2DM 者蛋白尿风险水平。

关键词 2 型糖尿病 葡萄糖目标范围内时间 尿白蛋白/肌酐比值 蛋白尿

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.02.028

Analysis of the Control Situation of Proteinuria in Type 2 Diabetes Mellitus Evaluated at Different Pointcuts of TIR. SHU Tao, CHEN Shuyuan. Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Abstract Objective To explore the correlation analysis of different time in range (TIR) pointcuts of glucose in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients to evaluate the control situation of proteinuria. **Methods** The data of 209 patients with T2DM were analyzed in cross section, TIR was evaluated by continuous glucose monitoring (CGM), proteinuria level was evaluated by urinary albumin - creatinine ratio (UACR). The detection rate of proteinuria (UACR $\geq 30\text{mg/g}$) in each group was analyzed and compared according to the TIR pointcuts. **Results** According to the TIR level, the patients were divided into four groups: TIR $\leq 40\%$ group, $40\% < \text{TIR} \leq 70\%$ group, $70\% < \text{TIR} \leq 85\%$ group, TIR $> 85\%$ group. Glycated hemoglobin (HbA1c), mean glucose (MG), time above range (TAR), mean amplitude of glycemic excursions (MAGE) and coefficient of variation (CV) of blood glucose increased with the decrease of TIR among the four groups (all $P < 0.05$). In the study population, a total of 50 patients (23.9%) had abnormal UACR, and the prevalence of abnormal UACR increased gradually with the decrease of TIR ($P < 0.05$). After adjusting for covariates using multivariate Logistic regression, compared with the TIR $\leq 40\%$ group, the risk of abnormal UACR decreased by 50.5% (OR = 0.495, $P = 0.253$), 71.7% (OR = 0.283, $P = 0.038$), 83.1% (OR = 0.169, $P = 0.007$) in the $40\% < \text{TIR} \leq 70\%$ group, $70\% < \text{TIR} \leq 85\%$ group, and TIR $> 85\%$ group, respectively. **Conclusion** Using 40%, 70%, and 85% as TIR pointcuts can help to distinguish the risk levels of proteinuria in patients with type 2 diabetes.

Key words Type 2 diabetes mellitus; TIR; Urinary albumin - creatinine ratio; Proteinuria

糖尿病肾脏疾病 (diabetic kidney disease, DKD) 是糖尿病最常见的并发症之一,我国 20% ~ 40% 的糖尿病患者合并 DKD,现已成为慢性肾脏疾病 (chronic kidney disease, CKD) 和终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD) 的主要原因^[1]。糖尿病患者出现微量白蛋白尿是糖尿病肾病的早期表现。有研究表

明,糖尿病患者蛋白尿发病 10 年后 ESRD 的累积发生率为 40%,发病 15 年后的累积发生率为 61%,ESRD 的发生率与蛋白尿持续时间显著相关^[2]。我国糖尿病防治指南推荐采用尿白蛋白/肌酐比值 (urinary albumin/creatinine ratio, UACR) 评价蛋白尿水平,临床上常将 UACR 30 ~ 300mg/g 称为微量白蛋白尿, UACR $> 300\text{mg/g}$ 称为大量白蛋白尿^[1]。血糖控制不佳是出现蛋白尿和 (或) 发展至 ESRD 的独立预测因子^[3]。目前主要采用糖化血红蛋白 (glycated he-

作者单位:200092 上海交通大学医学院附属新华医院

通信作者:陈书艳,电子邮箱:shuyanchen@163.com

moglobin, HbA1c)反映血糖控制状况,但其不能反映即刻血糖水平和血糖波动情况,而葡萄糖目标范围内时间(time in range, TIR)可以很好地弥补 HbA1c 这方面的不足^[3-5]。2019TIR 国际共识推荐将 TIR 高于70%作为糖尿病患者的控制目标^[6]。但对于切点的划分目前仍存在一些争议,因此,本研究拟通过探讨 TIR 评价 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)蛋白尿控制的切点,为早期临床干预蛋白尿的发生、发展提供理论依据。

对象与方法

1. 研究对象:本研究为横断面研究。选取 2021 年 7~11 月在上海交通大学医学院附属新华医院内分泌科住院的 T2DM 患者 209 例。纳入标准:①符合 1999 版世界卫生组织(WHO)制定的 T2DM 诊断标准;②年龄 ≥ 18 周岁;③患者知情同意,并能获取完整的临床资料。排除标准:①其他类型糖尿病(1 型糖尿病、妊娠糖尿病、特殊类型糖尿病);②糖尿病合并急性并发症;③严重肝肾功能损害者或已有其他可能导致产生尿蛋白疾病(如恶性肿瘤、血液系统疾病、风湿免疫疾病者);④近期有重大外伤、骨折、外科手术、感染等应激状态者或近期发生过心脑血管意外者。该研究经上海交通大学医学院附属新华医院医学伦理学委员会批准(伦理审批号: XHEC-D-2022-051),所有研究对象均签署知情同意书。

2. 研究方法:根据戴冬君等^[7]应用 TIR 评价 T2DM 血糖控制情况的适宜切点分析中 TIR 的划分,将研究人群分为 4 组,即 TIR1 组($TIR > 85\%$)、TIR2 组($70\% < TIR \leq 85\%$)、TIR3 组($40\% < TIR \leq 70\%$)、TIR4 组($TIR \leq 40\%$)。依据中国糖尿病肾脏疾病防治指南^[8]对 UACR 分为 UACR 正常组($UACR < 30\text{mg/g}$)和 UACR 异常组($UACR \geq 30\text{mg/g}$)。收集各组年龄、性别、病程、高血压患病情况,入院时收缩压(systolic blood pressure, SBP)、入院时舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、腰围、近期用药情况,测量身高、体重并计算得到体重指数(body mass index, BMI)。患者入院后行标准化饮食,于当天采用回顾性 CGM 系统连续监测 72h 皮下组织间液葡萄糖水平,记录葡萄糖在目标范围之上时间(time above range, TAR)、TIR、葡萄糖在目标范围之下时间(time below range, TBR)、平均血糖(mean glucose, MG)、血糖标准差(standard deviation of mean blood glucose,

SDBG)、平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycaemic excursions, MAGE)、血糖变异系数(coefficient of variation, CV)。采集患者次日清晨空腹(过夜禁饮食至少 8h)静脉血,使用全自动生化分析仪(7104 型,日本 Hitachi 公司)测定检测血肌酐(serum creatinine, Scr)、尿酸(uric acid, UA)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C),采用高效液相色谱法(HA-8150,日本 Arkray 公司)检测 HbA1c,采用免疫比浊法测定清晨尿液样本中白蛋白并计算 UACR。

3. 统计学方法:应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(Q1, Q3)$]表示,计数资料以例数(百分比)[$n(\%)$]表示;正态分布的连续变量的趋势检验采用 ANOVA 线性趋势分析,非正态连续变量的趋势检验采用 Jonckheere-Terpstra 检验,率在组间的趋势通过 Cochran-Armitage 趋势检验进行分析。两变量间的相关性采用 Spearman 相关性分析。进行二元 Logistic 回归分析以评估 TIR 与异常 UACR(是=1,否=0)的独立相关性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组临床资料特征比较:共纳入 T2DM 住院患者 209 例,将受试者根据 TIR 水平分为 4 组,4 组间 DM 病程、UA、HbA1c、MG、TAR、MAGE、CV、胰岛素使用及胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)使用比较,差异有统计学意义(P 均 < 0.05 ,表 1)。总体而言,TIR 越低的患者,其 HbA1c、MG 及 TAR 越高,血糖波动(MAGE、CV)越大,胰岛素和 GLP-1RA 使用的比例越高。

2. 以 TIR 切点进行分组后异常 UACR 患病情况:在研究人群中,共有 50 例(23.9%)患者 UACR 异常。异常 UACR 的患病率随 TIR 的降低呈逐渐升高趋势(图 1)。其中,异常 UACR 在 TIR1 组($TIR > 85\%$)中患病率为 11.4%,在 TIR2 组($70\% < TIR \leq 85\%$)中患病率为 23.5%,在 TIR3 组($40\% < TIR \leq 70\%$)中患病率为 36.2%,在 TIR4 组($TIR \leq 40\%$)中患病率为 47.8%(趋势 $P < 0.001$)。

表 1 T2DM 患者根据 TIR 水平分组后各组基本特征 [n(%), $\bar{x} \pm s, M(Q1, Q3)$]

项目	TIR > 85% (n = 88)	70% < TIR ≤ 85% (n = 51)	40% < TIR ≤ 70% (n = 47)	TIR ≤ 40% (n = 23)	F/z/χ ²	趋势 P
年龄(岁)	64.0(58.3,67.8)	64.0(59.0,68.0)	66.0(58.0,74.0)	64.0(53.0,72.0)	0.808	0.419
性别(男)	54(61.4)	31(60.8)	27(57.4)	16(69.6)	0.069	0.792
糖尿病病程(年)	10.0(4.0,14.8)	12.0(8.0,20.0)	15.0(9.0,20.0)	10.0(8.0,20.0)	3.712	<0.001
高血压患病率	43(48.9)	24(47.1)	22(46.8)	17(73.9)	1.922	0.166
SBP(mmHg)	128.0(120.0,139.0)	135.0(125.0,144.0)	134.0(130.0,141.0)	131.0(114.0,143.0)	1.178	0.239
DBP(mmHg)	78.2 ± 9.7	77.8 ± 9.4	76.8 ± 7.7	76.6 ± 8.3	0.752	0.387
BMI(kg/m ²)	24.5(22.1,25.9)	24.2(22.1,26.7)	24.6(22.9,26.8)	26.4(22.0,29.7)	1.509	0.131
腰围(cm)	91.2 ± 8.1	91.8 ± 9.3	92.1 ± 8.1	95.4 ± 13.2	3.707	0.056
Ser(μmol/L)	60.0(52.0,72.0)	59.0(47.0,66.0)	62.0(54.0,72.0)	72.0(65.0,88.0)	1.964	0.050
UA(μmol/L)	321.7 ± 78.7	298.8 ± 73.3	321.7 ± 85.5	379.4 ± 92.7	11.076	0.001
TC(mmol/L)	4.4 ± 0.9	4.2 ± 1.1	4.4 ± 1.2	4.5 ± 1.2	0.459	0.499
TG(mmol/L)	1.3(1.0,2.0)	1.3(0.9,1.7)	1.4(1.1,2.1)	2.2(1.0,3.0)	1.615	0.106
HDL-C(mmol/L)	1.0(0.9,1.2)	1.0(0.9,1.2)	1.0(0.8,1.2)	0.9(0.8,1.1)	-1.776	0.076
LDL-C(mmol/L)	2.7 ± 0.8	2.5 ± 0.9	2.8 ± 1.0	2.5 ± 0.8	0.334	0.564
HbA1c(%)	7.8 ± 1.4	9.4 ± 1.7	10.0 ± 1.7	10.5 ± 1.8	43.192	<0.001
异常 UACR(%)	10(11.4)	12(23.5)	17(36.2)	11(47.8)	18.632	<0.001
TAR(%)	3.8(0.1,7.8)	22.3(16.4,24.7)	38.3(32.2,46.8)	70.0(62.4,88.5)	14.476	<0.001
TBR(%)	0.0(0.0,0.1)	0.0(0.0,0.0)	0.0(0.0,0.6)	0.0(0.0,0.0)	-0.509	0.611
MG(mmol/L)	7.0(6.4,7.4)	8.3(7.5,8.8)	9.5(8.7,10.0)	11.8(10.7,12.5)	12.449	<0.001
SDBG(mmol/L)	1.2(0.9,1.4)	1.9(1.4,2.0)	2.0(1.5,2.5)	2.0(1.6,2.7)	9.660	<0.001
MAGE(mmol/L)	2.4(1.8,2.8)	3.3(2.6,4.4)	3.5(2.8,4.4)	3.8(2.5,4.9)	6.877	<0.001
CV(%)	17.2(14.5,18.7)	22.0(18.2,25.8)	22.0(16.0,26.1)	16.4(13.5,23.3)	3.784	<0.001
药物使用情况						
ACEI/ARB类	25(28.4)	18(35.3)	7(14.9)	12(52.2)	0.429	0.513
他汀类	27(30.7)	23(45.1)	15(31.9)	12(52.2)	1.945	0.163
胰岛素	62(70.5)	45(88.2)	42(89.4)	23(100.0)	14.421	<0.001
GLP-1RA	12(13.6)	4(7.8)	13(27.7)	10(43.5)	11.638	0.001
口服降糖药物	83(94.3)	48(94.1)	45(95.7)	20(87.0)	0.544	0.461

ACEI/ARB类:血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂

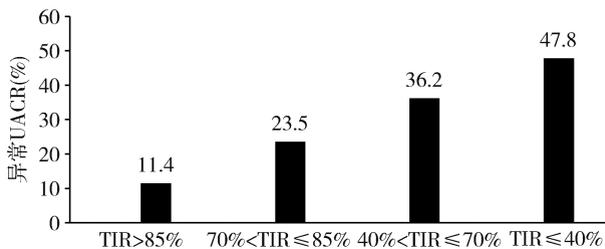


图 1 不同 TIR 组 T2DM 患者异常 UACR 的患病率情况

3. TIR 与各指标的相关性分析:经 Spearman 相关性分析,TIR 与糖尿病病程、HbA1c、TAR、MG、SDBG、MAGE、CV、胰岛素使用及 GLP-1RA 使用呈负相关(r 分别为 -0.266 、 -0.531 、 -0.915 、 -0.805 、 -0.679 、 -0.491 、 -0.280 、 -0.322 、 -0.209 , P 均 <0.05),与年龄、性别、高血压患病率、SBP、DBP、BMI、腰围、Ser、UA、TC、TG、HDL-C、LDL-C、TBR、ACEI/ARB 使用、他汀类使用及口服降糖药使用无显著相关性(P 均 >0.05)。

4. TIR 分组与异常 UACR 的相关性分析:二元 Logistic 回归模型分析结果显示,在校正了协变量(性

别、年龄、DM 病程、BMI、UA、SBP、HDL-C、SDBG、MAGE、ACEI/ARB 类药物使用)后,相较于 TIR ≤ 40% 组,异常 UACR 的风险在 40% < TIR ≤ 70% 组、70% < TIR ≤ 85% 组、TIR > 85% 组分别降低了 50.5% (OR = 0.495, $P = 0.253$)、71.7% (OR = 0.283, $P = 0.038$)、83.1% (OR = 0.169, $P = 0.007$) (趋势 $P = 0.045$)。相较于 HbA1c < 6.5% 组,UACR 异常的 OR 值在 HbA1c 6.5% ≤ HbA1c < 7.5% 组、7.5% ≤ HbA1c < 8.5% 组、HbA1c ≥ 8.5% 组分别为 0.436 ($P = 0.437$)、1.420 ($P = 0.698$)、0.989 ($P = 0.990$),异常 UACR 发生风险与 HbA1c 分组无明显相关性(趋势 $P = 0.466$,表 2)。

讨 论

国内外多项研究表明,TIR 与糖尿病慢性并发症的发生、发展存在密切关联。Guo 等^[9]研究发现 TIR 与心脏自主神经病变(CAN)的任何阶段存在相关,并且该相关性独立于 HbA1c 和血糖变异性,根据 TIR 的四分位数(以 41%、64%、83% 为切点)进行分组后发现,随着 TIR 升高,CAN 的患病率以及严重程度呈现下降趋势。Lu 等^[10]研究发现,在 T2DM 患者当

表 2 TIR、HbA1c 与异常 UACR 发生风险的相关性

项目	β	SE	Wald χ^2	OR(95% CI)	P	趋势 P
TIR (%)						0.045
TIR ≤ 40				1.000		
40 < TIR ≤ 70	-0.687	0.601	1.306	0.495(0.155 ~ 1.635)	0.253	
70 < TIR ≤ 85	-1.312	0.631	4.324	0.283(0.078 ~ 0.927)	0.038	
TIR > 85	-1.779	0.663	7.191	0.169(0.046 ~ 0.620)	0.007	
HbA1c (%)						0.466
< 6.5				1.000		
6.5 \leq HbA1c < 7.5	-0.830	1.069	0.603	0.436(0.054 ~ 3.544)	0.437	
7.5 \leq HbA1c < 8.5	0.350	0.903	0.151	1.420(0.242 ~ 8.328)	0.698	
HbA1c ≥ 8.5	-0.011	0.886	0.000	0.989(0.174 ~ 5.616)	0.990	

模型为校正了性别、年龄、糖尿病病程、BMI、UA、SBP、HDL - C、SDBG、MAGE、ACEI/ARB 类药物使用后结果

中, TIR 与颈动脉内膜中层厚度存在明显相关性, 在男性患者中, TIR 每升高 10%, 发生颈动脉内膜中层厚度异常的风险降低 9.1%。王丹钰等^[11]在一项对 216 例 T2DM 合并冠心病患者的研究中发现, TIR 与冠状动脉病变严重程度显著相关, 根据 TIR 四分位数(以 50%、70%、85% 为切点)进行分组后发现, TIR 水平越低, 冠脉病变程度就越重。Lu 等^[12]的另一项包含 3262 例 T2DM 患者的横断面研究分析了 TIR 与视网膜病变(DR)的关系, 结果发现, TIR 与 DR 的患病率存在明显相关性, 且该相关性是独立于 HbA1c 而存在的, 并且在进一步根据 TIR 的四分位数(以 51%、71%、86% 为切点)进行分组后发现, DR 的发生率随 TIR 的上升而呈下降趋势, TIR 四分位数分组与 DR 的严重程度显著相关。唐青青等^[13]在一项探讨 TIR、HbA1c 与 DR 相关性的研究中也验证了这一点, 研究结果表明 TIR 可预测糖尿病患者发生 DR 的风险。Beck 等^[14]利用 1440 例糖尿病患者的 7:00 时血糖计算得出的 TIR, 探讨了 TIR 与糖尿病视网膜病变和微量白蛋白尿的关系, 结果发现, TIR 每降低 10%, 视网膜病变进展的风险率增加 64%, 微量白蛋白尿发生风险增加 40%。Yoo 等^[15]研究支持 TIR 和 TAR 是确定蛋白尿风险的有价值的指标, 建议通过提高 TIR 和降低 TAR 来减少蛋白尿的风险。

糖尿病蛋白尿的产生通常与高血糖和血糖波动密切相关^[16,17]。高血糖可通过多种途径导致糖尿病患者循环内皮祖细胞数量减少和功能受损, 从而引起血管内皮细胞损伤^[16]。血糖波动可通过增加氧化应激, 损伤内皮细胞, 从而造成血管损伤^[18]。Monnier 等^[19]研究发现, 与慢性持续高血糖比较, 餐后血糖波动对氧化应激的触发作用更为具体。早期强化血糖控制有利于降低 DKD 进展的风险^[20,21], 但目前主要

用于反映血糖控制状况的 HbA1c 存在不能反映即刻血糖和血糖波动的不足^[4], 因此, 较于单纯控制 HbA1c 而言, 早期控制 TIR 能够同时减少暴露于高/低血糖的时间, 降低血糖波动, 从而减少由此引发的氧化应激反应、炎性细胞因子转录及血管内皮损伤, 从而早期降低糖尿病患者发生蛋白尿的风险^[22]。

2019 年 TIR 国际共识提出将 TIR 高于 70% 作为糖尿病患者的控制目标, 但是, 目前的研究大多采用 TIR 四分位数分组来评价 TIR 与糖尿病慢性并发症发生风险, 但由于不同受试人群其 TIR 分布情况不同, 四分位数往往不同, 因此, 如何进行具体的 TIR 切点划分值得进一步探讨。戴东君等^[7]研究发现, 采用 40%、70%、85% 作为 TIR 切点可对 T2DM 患者的异常颈动脉内膜中层厚度和糖尿病视网膜病变(DR)发生风险进行有效区分, 建议作为评价 T2DM 患者血糖控制差(TIR $\leq 40\%$)、未达标(40% < TIR $\leq 70\%$)、达标(70% < TIR $\leq 85\%$)以及优(TIR > 85%)的评价切点。王亚昕等^[23]在一项研究 TIR 与 DR 相关性的队列研究中, 以 50%、70%、85% 为切点对 TIR 进行分组, 进一步证实了 TIR70% 作为血糖控制“达标”切点的临床适用性, 但未能验证 TIR85% 作为血糖控制“优”的临床适用性。

本研究采用戴东君等对 TIR 切点划分方法, 在 209 例 T2DM 患者中观察到, 以该切点进行分组后, HbA1c、MG、TAR、MAGE、CV 等血糖参数呈现随 TIR 减少而增加的趋势, TIR 与反映血糖控制水平指标(HbA1c、TAR、MG), 反映高血糖水平指标(TAR)、反映血糖波动水平指标(SDBG、MAGE、CV)有明显相关性, 同时, 异常 UACR 的患病率随 TIR 的降低而逐渐升高, 在校正了性别、年龄、DM 病程、BMI、UA、SBP、HDL - C、SDBG、MAGE、ACEI/ARB 类药物使用

等因素后,随着 TIR 的升高,异常 UACR 的风险明显降低,以上结果表明研究中的 TIR 切点不仅可以用于反映血糖控制水平,还能反映血糖波动水平,同时有助于评估 DM 患者发生蛋白尿的风险。

此外,通过对评价血糖控制情况的 TAR、TIR 与 TBR 三者的相关性分析中发现,TIR 与反映高血糖水平的 TAR 存在显著相关,而与反映低血糖水平的 TBR 的则无明显相关性,提示 TIR 在提示低血糖风险的能力较弱,因此,在低血糖风险较高的糖尿病人群,如老年糖尿病患者、脆性糖尿病患者等当中,可联合使用 TIR 和 TBR 以实现更全面的血糖监测,减少血糖控制过程中发生低血糖的风险。

综上所述,以 40%、70%、85% 作为 TIR 切点,不仅可评价血糖控制水平,反映血糖波动情况,亦有助于评估 DM 患者发生蛋白尿的风险。本研究作为一项横断面研究,存在一定局限性,首先是研究总体样本量较小,其次没有进行前瞻性研究,从而无法进一步追踪 TIR 与蛋白尿的因果关系,因此尚需进一步展开多中心,大样本量、前瞻性研究予以证实上述切点的适用性。

参考文献

- 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(5): 482-548
- Nelson RG, Knowler WC, McCance DR, et al. Determinants of end-stage renal disease in Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and proteinuria [J]. *Diabetologia*, 1993, 36(10): 1087-1093
- Zhou B, Zou H, Xu G. Clinical utility of serum cystatin C in predicting diabetic nephropathy among patients with diabetes mellitus: a Meta-analysis [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 41(6): 919-928
- 苏青. 浅谈成人 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白控制目标及达标策略[J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12(1): 13-16
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国持续葡萄糖监测临床应用指南(2017 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2017, 9(11): 667-675
- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(8): 1593-1603
- 戴冬君, 陆静毅, 张磊, 等. 应用葡萄糖在目标范围内时间评价 2 型糖尿病血糖控制情况的适宜切入点分析[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(38): 2990-2996
- 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(3): 255-304
- Guo Q, Zang P, Xu S, 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
- Lu J, Ma X, 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
- 王丹钰, 刘凯坤, 张云, 等. 2 型糖尿病患者葡萄糖目标范围内时间与冠状动脉病变严重程度的相关性研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(11): 973-978
- Lu J, Ma X, Zhou J, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(11): 2370-2376
- 唐青青, 郭英, 张广栋, 等. 葡萄糖目标范围内时间和糖化血红蛋白水平与糖尿病视网膜病变风险的相关性研究 [J]. *中华眼底病杂志*, 2022, 38(1): 20-26
- Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(3): 400-405
- Yoo JH, Choi MS, Ahn J, et al. Association between continuous glucose monitoring-derived time in range, other core metrics, and albuminuria in type 2 Diabetes [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2020, 22(10): 768-776
- Kang H, Ma X, Liu J, et al. High glucose-induced endothelial progenitor cell dysfunction [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2017, 14(5): 381-394
- Nusca A, Tuccinardi D, Albano M, et al. Glycemic variability in the development of cardiovascular complications in diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2018, 34(8): e3047
- Papachristoforou E, Lambadiari V, Maratou E, et al. Association of glycemic indices (hyperglycemia, glucose variability, and hypoglycemia) with oxidative stress and diabetic complications [J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 7489795
- Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes [J]. *JAMA*, 2006, 295(14): 1681-1687
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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) [J]. *Lancet*, 1998, 352(9131): 837-853
- Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adolescents and young adults with type 1 diabetes: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020, 323(23): 2388-2396
- 言雪佳, 孙红, 杜宣, 等. 2 型糖尿病患者持续葡萄糖监测指标与颈动脉粥样硬化的关系 [J]. *山东医药*, 2020, 60(32): 47-50
- 王亚昕, 陆静毅, 戴冬君, 等. 2 型糖尿病患者葡萄糖在目标范围内时间与视网膜病变相关性的队列研究 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(11): 1061-1067

(收稿日期: 2022-03-18)

(修回日期: 2022-04-10)