

Збільшений час у цільовому діапазоні глікемії пов'язаний зі зниженим ризиком серйозних побічних серцево-судинних подій, важкої гіпоглікемії та мікросудинних подій при цукровому діабеті 2-го типу: Post Hoc аналіз DEVOTE

Річард М. Бергенстал, Елізе Хахманн-Нільсен, Кайса Квіст, Енн Л. Пітерс, Йенс Магелунд Тарп, Джон Б. Бузе

Резюме

Час у цільовому діапазоні глікемії (час у діапазоні [TIR]; рівень глюкози в плазмі 70–180 мг/дл [3,9–10,0 ммоль/л]), як сурогатна кінцева точка для віддалених результатів, пов'язаних із діабетом, потребує перевірки. Цей аналітичний аналіз досліджував зв'язок між TIR, отриманим на основі 8-бальних профілів глюкози (похідний TIR [dTIR]) через 12 місяців, і часом до серцево-судинних або важких епізодів гіпоглікемії у людей із цукровим діабетом 2-го типу в дослідженні DEVOTE. Через 12 місяців dTIR був суттєво негативно пов'язаний із часом до першої великої несприятливої серцево-судинної події ($P=0,0087$), епізоду тяжкої гіпоглікемії ($P<0,0001$) або мікросудинної події ($P=0,024$). Була помічена незначна тенденція до зв'язку між 12-місячним гемоглобіном A1c (HbA1c) і цими результатами, але це більше не спостерігалось після додавання dTIR до моделі. Результати підтверджують досягнення TIR >70 % і припускають, що dTIR можна використовувати на додаток до HbA1c або в деяких випадках замість нього як клінічний біомаркер. Деталі реєстрації випробувань: [ClinicalTrials.gov, NCT01959529](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01959529).

Ключові слова: серцево-судинне захворювання, безперервний моніторинг рівня глюкози, ускладнення цукрового діабету, діабетична ретинопатія, гіпоглікемія.

Вступ

Гемоглобін A1c (HbA1c) довгий час вважався «золотим стандартом» для оцінки контролю глікемії. Зовсім недавно відсоток часу, який люди з діабетом проводять у цільовому діапазоні глікемії (зазвичай 70–180 мг/дл

[3,9–10,0 ммоль/л]), також відомому як час у діапазоні (TIR), було визнано як важливий показник рівня глюкози [1]. TIR, оцінений безперервним моніторингом рівня глюкози (CGM), може отримати додаткову інформацію, цінну для оптимізації контролю рівня глюкози [2, 3]. Було показано, що TIR коре-

Річард М. Бергенстал
(Richard M. Bergenstal)

Міжнародний центр діабету,
HealthPartners Institute, 3800 Park Nicollet Blvd,
Міннеаполіс, Міннесота, США

Елізе Хахманн-Нільсен
(Elise Hachmann-Nielsen)

Підрозділ клінічних досліджень,
Novo Nordisk A/S, Соброрг, Данія

Кайса Квіст (Kajsa Kvist)

Підрозділ статистики,
Novo Nordisk A/S, Соброрг, Данія

Енн Л. Пітерс
(Anne L. Peters)

Медична школа Кека, Університет
Південної Каліфорнії, Лос-Анджелес, Каліфорнія, США

Йенс Магелунд Тарп
(Jens Magelund Tarp)

Підрозділ клінічних досліджень,
Novo Nordisk A/S, Соброрг, Данія

Джон Б. Бузе
(John B. Buse)

Кафедра медицини, Медична школа Університету
Північної Кароліни, Чапел-Гілл, Північна Кароліна, США

лює зі зниженими ризиками несприятливих макросудинних наслідків (або сурогатів ризику) [4–8], включаючи зниження серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин [6], знижений ризик несприятливих мікросудинних наслідків [1, 7, 9, 10] та зниження смертності від раку [11].

Поточна рекомендована ціль для більшості людей з діабетом полягає в досягненні >70 % щоденних показань (або ~17 год/день) у межах цільового діапазону глікемії [12]. Нижчий відсоток цільового показника можна розглянути для людей похилого віку та/або тих, хто має вищий ризик захворювання (важка гіпоглікемія через вік, тривалість діабету, тривалість інсулінотерапії та більшу поширеність несвідомості гіпоглікемії), у яких ризики лікування можуть перевищувати переваги нижчих рівнів глюкози [12]. Для таких пацієнтів можна розглянути мінімізацію часу нижче цільового діапазону як пріоритетну.

Для популяції 70 % TIR (70–180 мг/дл [3,9–10,0 ммоль/л]) відповідає HbA1c ~7,0 %, 50 % TIR відповідає HbA1c ~8,0 %, і кожні 10 % збільшення TIR асоціюється з покращенням HbA1c приблизно на 0,5 % [12, 13]. На додаток до вимірювання за допомогою CGM, похідний TIR (dTIR) можна оцінити за профілями глюкози в крові, які пацієнти вимірюють самостійно (SMBG).

Аналіз дослідження контролю діабету та його ускладнень (DCCT) вказав на негативний зв'язок між dTIR за 7-бальними профілями глюкози, отриманими (протягом дня) кожні 3 місяці, та розвитком або прогресуванням ретинопатії або розвитком мікроальбумінурії у людей із цукровим діабетом 1-го типу [1]. Рівень ризику прогресування ретинопатії зріс на 64 % (95 % довірчий інтервал [ДІ], 51–78) на кожні 10 процентних пунктів нижче dTIR ($P < 0,001$). Це свідчить про те, що простий аналіз dTIR, отриманий з профілю глюкози для самостійного моніторингу, може мати клінічну цінність. Проте необхідні додаткові дані для подальшої перевірки такого dTIR як сурогатної кінцевої точки для ускладнень, пов'язаних з діабетом, особливо для віддалених ускладнень.

Дослідження серцево-судинних результатів DEVOTE, яке порівнювало інсулін деглюдек (деглюдек) з інсуліном гларгіном

100 Од/мл (гларгін U100) у популяції пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, включало багато учасників з 8-бальним профілем глюкози та оціненими подіями. Цей аналітичний аналіз дослідження DEVOTE досліджував зв'язок між TIR, отриманим на основі 8-бальних профілів SMBG, і часом до першої великої серцево-судинної події (МАСЕ), тяжкого епізоду гіпоглікемії або мікросудинної події.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження DEVOTE (NCT01959529) був описаний раніше [14, 15]. Протокол був схвалений інституційною наглядовою радою або незалежним комітетом з питань етики в кожному центрі, де проводилось дослідження [15]. Коротше кажучи, 7637 людей із цукровим діабетом 2-го типу були рандомізовані на групи деглюдек ($n = 3818$) або гларгін U100 ($n = 3819$) один раз на день, зі стандартним лікуванням або без нього. Більшість учасників (85,2 %) мали встановлені серцево-судинні (СС) захворювання, хронічну хворобу нирок або обидва, і, отже, мали високий ризик серцево-судинних подій. Відповідні учасники отримували ≥ 1 перорального або ін'єкційного цукрознижувального засобу і мали рівень HbA1c ≥ 7 % (або HbA1c < 7 %, якщо отримували ≥ 20 Од/день базального інсуліну) [14, 15]. Учасники могли продовжувати свою цукрознижувальну терапію до дослідження, але базальні або суміші інсулінів були припинені [14, 15].

Первинною кінцевою точкою дослідження було перше виникнення оціненого МАСЕ (смерть від серцево-судинних захворювань, нефатальний інфаркт міокарда або нефатальний інсульт) із попередньо встановленим коефіцієнтом неінфекційності [1, 3]. Тяжка гіпоглікемія, яка визначалась, як рекомендує Американська діабетологічна асоціація та Ендокринне товариство, як епізод, що потребує допомоги іншої людини для введення вуглеводів або глюкагону або вжиття інших коригувальних дій [16], була заздалегідь заданим вторинним результатом. Дослідження DEVOTE мало середній час спостереження 1,99 року (мінімум 0,00 року; максимум 2,75 року). Будь-які відмінності між 5774 учасниками цього аналізу та повною досліджуваною популяцією були незначними.

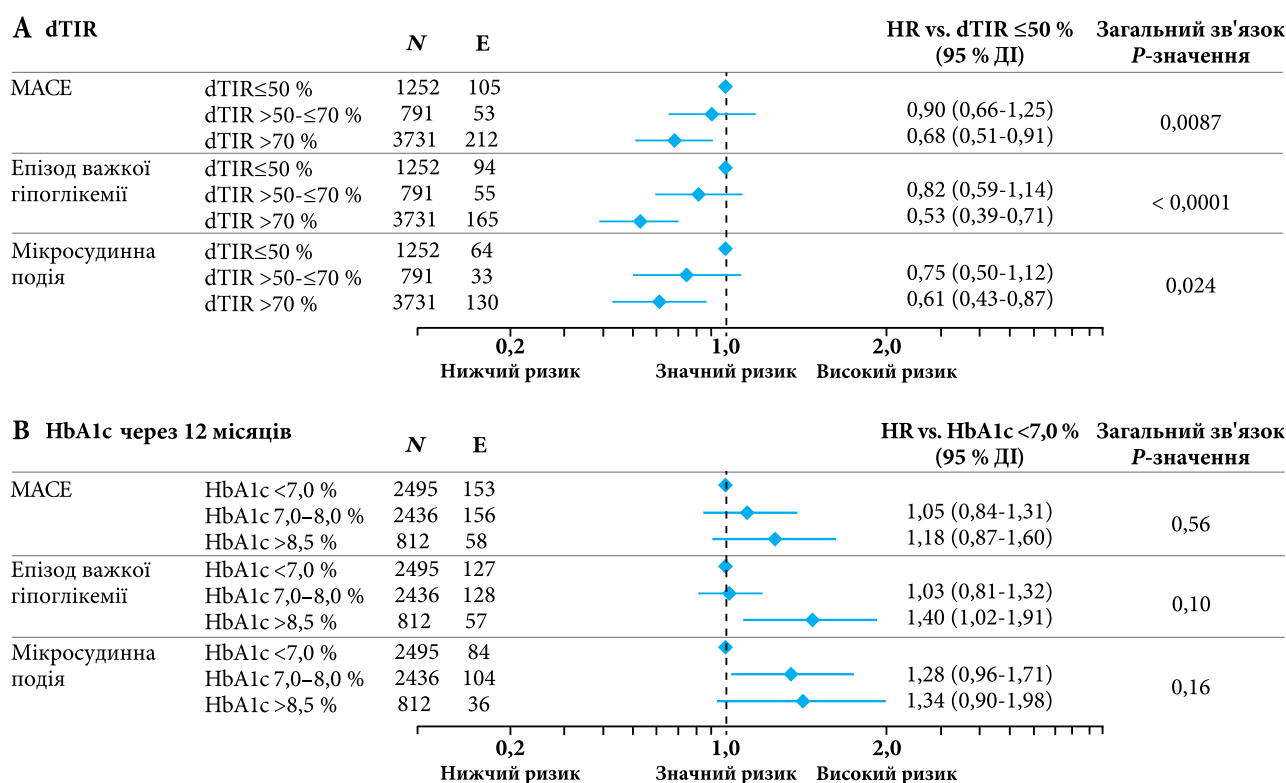


Рис. 1. Зв'язок між часом до першого MACE, епізоду тяжкої гіпоглікемії або мікросудинної події та (A) dTIR або (B) HbA1c через 12 місяців

Примітки: ДІ — довірчий інтервал; dTIR — виведений час у діапазоні; E — кількість подій; HbA1c — гемоглобін A1c; ЧСС — коефіцієнт ризику; MACE — велика несприятлива серцево-судинна подія; N — кількість учасників з dTIR або HbA1c.

У цьому аналітичному аналізі використовували 8-бальні профілі SMBG, отримані через 12 місяців, які мали доступні ≥ 6 балів. Таким чином, хоча дані називаються 8-точковими даними SMBG, у деяких випадках дані були отримані з менш ніж восьми часових точок. Дані були об'єднані з обох груп лікування. Індивідуальний dTIR через 12 місяців визначався як частка значень глюкози з 8-бальних профілів SMBG в межах цільового діапазону (70–180 мг/дл [3,9–10,0 ммоль/л]). У дослідженні DEVOTE використовували MACE, епізоди важкої гіпоглікемії та мікросудинні події (діагноз ретинопатії або хронічної хвороби нирок [визначення MedDRA]).

MACE та важкі епізоди гіпоглікемії оцінювалися зовні в оригінальному аналізі, тоді як мікросудинні події були отримані зі звітів про безпеку [14, 15]. Модель Кокса використовувалася для оцінки зв'язку між dTIR та часом до першого MACE, важкого епізоду гіпоглікемії або мікросудинної події. Коефіцієнти ризику (HR) були оцінені для учасників з dTIR >50

до ≤ 70 % порівняно з dTIR ≤ 50 %, dTIR >70 % порівняно з dTIR ≤ 50 %, dTIR >50 % порівняно з dTIR ≤ 50 %, і dTIR >70 % порівняно з dTIR ≤ 70 %.

Зв'язки між HbA1c на початку дослідження або через 12 місяців і часом до першого MACE, епізоду тяжкої гіпоглікемії або мікросудинної події також вимірювали, щоб порівняти прогностичну цінність HbA1c і dTIR для цих подій. Для подальшого з'ясування зв'язку між SMBG та важкими епізодами гіпоглікемії модель Кокса була доповнена похідним часом нижче діапазону (dTBR).

Результати

На рисунку 2 показано 8-бальні профілі SMBG, об'єднані з обох груп лікування в дослідженні DEVOTE через 12 місяців, 24 місяці та в кінці лікування. З 7637 людей із цукровим діабетом 2-го типу, рандомізованих у дослідженні DEVOTE, 5774 мали 8-бальні профілі SMBG із ≥ 6 балами, до-

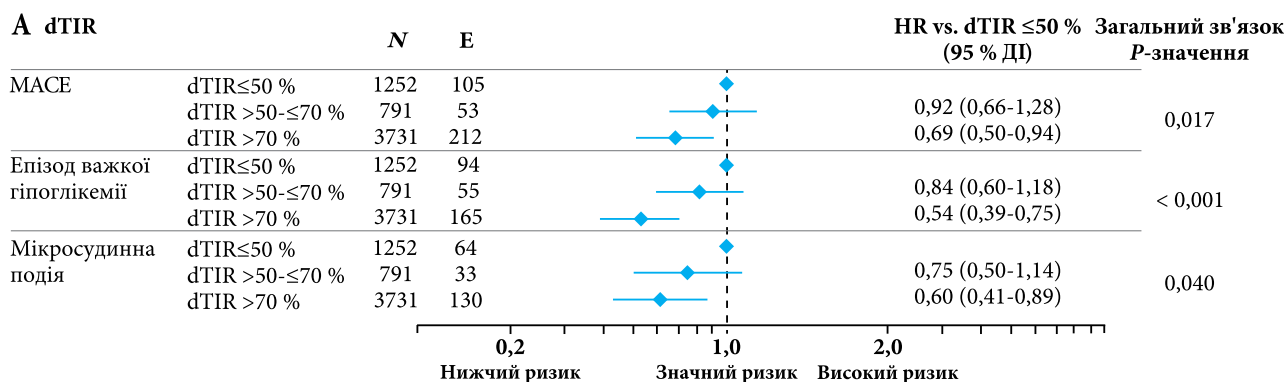


Рис. 2. Зв'язок між dTIR через 12 місяців і часом до першого MACE, епізоду важкої гіпоглікемії або мікросудинної події після додавання HbA1c до моделі

Примітки: ДІ — довірчий інтервал; dTIR — виведений час у діапазоні; E — події; ЧСС — коефіцієнт ризику; MACE — велика несприятлива серцево-судинна подія; N — кількість учасників з dTIR і HbA1c через 12 місяців.

ступнями через 12 місяців (5268 із вісьмома вимірюваннями, 376 із семи вимірюваннями та 130 із шістьма вимірюваннями).

Через 12 місяців dTIR становив >70 % для 65 % учасників, включених до аналізу post hoc, а середнє (± стандартне відхилення) dTIR становило 74 (±24)%. З 681 MACE, зареєстрованих у дослідженні DEVOTE [15], 370 були в учасників з 8-бальними профілями SMBG. З 752 важких епізодів гіпоглікемії в дослідженні DEVOTE [15] 314 мали місце в учасників з 8-бальним профілем SMBG.

На рисунку 1A показано зв'язок між dTIR через 12 місяців і часом до першого MACE, епізоду важкої гіпоглікемії або мікросудинної події. Через 12 місяців dTIR був значно негативно пов'язаний з часом до першого MACE ($P=0,0087$), епізоду тяжкої гіпоглікемії ($P<0,0001$) або мікросудинної події ($P=0,024$), незалежно від граничного значення (dTIR >50 до ≤70 % або dTIR >70 %) порівняно з dTIR ≤50 %. Крім того, dTIR значно негативно асоціювався з часом до першого MACE, важкого епізоду гіпоглікемії або мікросудинної події для dTIR >50 % порівняно з dTIR ≤50 % ($P=0,037$, $P<0,001$ і $P=0,015$ відповідно) і для dTIR >70 % у порівнянні з dTIR ≤70 % ($P=0,0025$, $P<0,00001$ і $P=0,020$ відповідно).

Асоціації та HR були послідовними, коли аналізи були скориговані з урахуванням початкового віку, статі, тривалості діабету, HbA1c, використання інсуліну та серцево-судинного ризику. Негативний зв'язок між dTIR через 12 місяців і часом до першого MACE, епізоду важкої гіпоглікемії або мікросудинної

події залишався статистично значущим після додавання HbA1c до моделі ($P=0,017$, $P<0,001$ і $P=0,040$, відповідно; рис. 2).

Значний позитивний зв'язок спостерігався між початковим рівнем HbA1c і часом до першої MACE або мікросудинної події (MACE: HR 1,13 [95 % ДІ, 1,07–1,20], $P<0,0001$; мікросудинної події: HR 1,09 [95 % ДІ, 1,01–1,17], $P=0,034$). Спостерігалася тенденція до зв'язку між HbA1c через 12 місяців і часом до першого MACE, епізоду важкої гіпоглікемії або мікросудинної події, але вона не була статистично значущою ($P=0,56$, $P=0,10$ і $P=0,16$ відповідно; рис. 1B). Тенденція до асоціації більше не спостерігалася, коли до моделі було додано dTIR ($P=0,95$, $P=0,52$ і $P=0,56$ відповідно).

Зв'язок між dTIR через 12 місяців і вихідним рівнем HbA1c вважався клінічно незначущим (коефіцієнт кореляції -0,19). Однак більш помітний зв'язок спостерігався між dTIR через 12 місяців і HbA1c через 12 місяців (коефіцієнт кореляції -0,43).

Учасники з більшим відсотком dTIR через 12 місяців мали нижчу спостережувану частоту MACE, епізодів важкої гіпоглікемії або мікросудинних подій, ніж ті з нижчим відсотком dTIR (рис. 3). Для dTIR >70 % частота MACE, епізодів тяжкої гіпоглікемії та мікросудинних подій становила 5,7 %, 4,4 % і 3,5 % відповідно. Для dTIR >50 до ≤70 %, частота MACE, важких епізодів гіпоглікемії та мікросудинних подій становила 6,7 %, 7,0 % і 4,2 % відповідно, тоді як для dTIR ≤50 %, частота становила 8,4 %, 7,5 %, та 5,1 % відповідно. Ризик MACE був знижений на 6 %

(HR 0,94; 95 % ДІ, 0,9–0,98; P < 0,05), а ризик тяжкої гіпоглікемії зменшився на 10 % (HR 0,9; 95 % ДІ, 0,86–0,93; P < 0,05], на кожні 10 відсоткових пунктів збільшення dTIR.

Зниження dTBR також асоціювалося з меншим ризиком важкої гіпоглікемії, ризик зростав на 32 % (HR 1,32; 95 % ДІ, 1,18–1,47; P < 0,0001], для кожних 10 процентних пунктів більшого dTBR. dTBR і dTIR були обернено корельовані через 12 місяців (коефіцієнт кореляції -0,17). Зменшення ризику мікросудинних подій не розраховувалося, оскільки вони були отримані зі звітів про безпеку, а не незалежно оцінені.

Обговорення

У цьому аналітичному аналізі пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу у дослідженні DEVOTE dTIR через 12 місяців на основі даних 8-бального профілю SMBG був вிரогідно негативно пов'язаний з часом до

першого MACE, епізоду важкої гіпоглікемії або мікросудинної події. Цей зв'язок залишався статистично значущим, коли HbA1c був включений у модель. Це означає, що аналіз TIR або dTIR є не тільки корисним інструментом лікування діабету незалежно від HbA1c, але також може бути настільки ж хорошим індикатором ризику гострих і хронічних ускладнень діабету.

Особи з більшим dTIR також мали нижчу спостережувану частоту MACE та тяжкої гіпоглікемії, ніж ті з меншим dTIR. Передбачувано, що зниження dTBR було пов'язане з меншим ризиком важкої гіпоглікемії, про що також свідчить зворотна кореляція між dTBR і dTIR.

Перевірка та прийняття TIR як кінцевої точки та показника глікемії може бути корисним для людей з діабетом, особливо в нинішню пандемію / постпандемічний період, оскільки довіра до даних з «хмари», дистанційного моніторингу та телемедицини

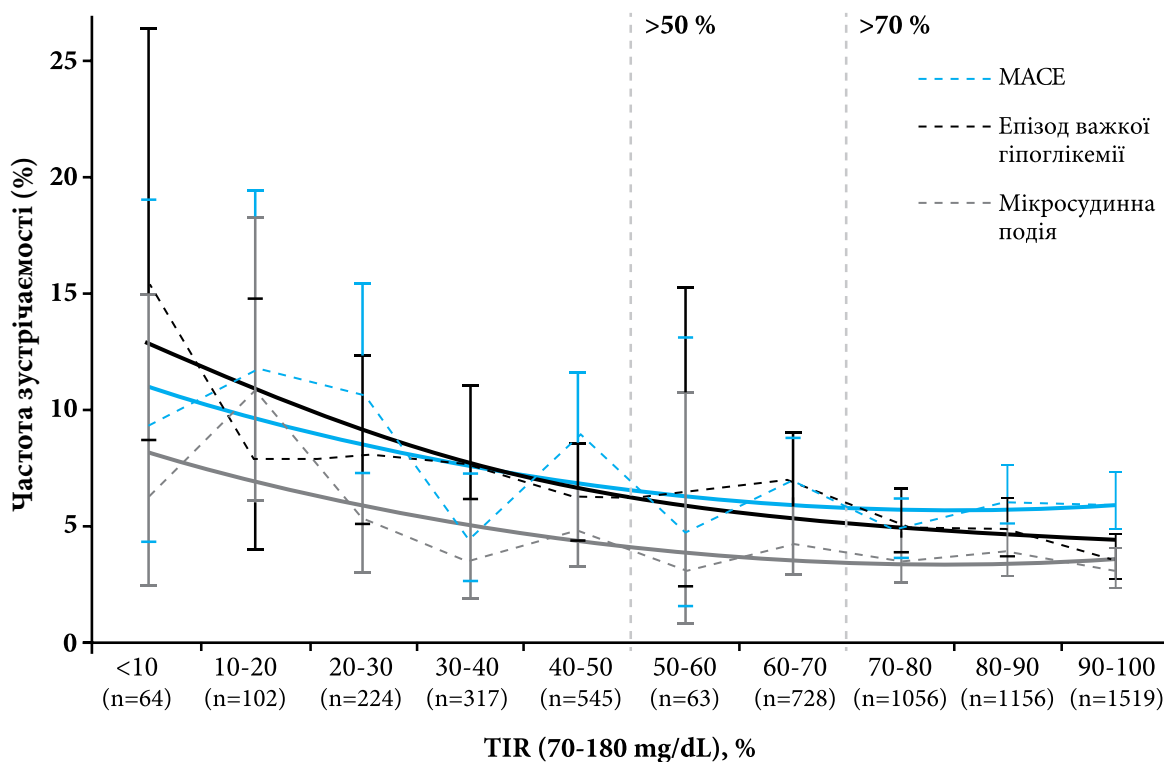


Рис. 3. Зв'язок між dTIR через 12 місяців і частотою MACE, важких епізодів гіпоглікемії або мікросудинних явищ

Примітки: Пунктирні лінії представляють частоту результатів для кожного перцентиля TIR. Смуги помилок представляють 95 % ДІ для нанесеної на графік захворюваності. Суцільні лінії представляють згладжування даних (для полегшення візуальної оцінки) для MACE (синя лінія), важкої гіпоглікемії (червона лінія) та мікросудинної події (сіра лінія). ДІ — довірчий інтервал; dTIR — розрахунковий час в діапазоні; MACE — велика несприятлива серцево-судинна подія; n — кількість учасників з dTIR; TIR — час в діапазоні.

є необхідною, та, як очікується, зростатиме. Вимірювання TIR можна проводити та зберігати в «хмарі», і не обов'язково потребує прямого контакту з медичними працівниками. Наскільки нам відомо, це перший продемонстрований зв'язок із використанням даних клінічних випробувань dTIR із клінічно значущими результатами у людей із цукровим діабетом 2-го типу.

Ці висновки узгоджуються з даними DCCT, опублікованими раніше [1], а також іншими дослідженнями, що вивчають зв'язок між часом, проведеним у цільовому діапазоні глікемії, та ризиками несприятливих макросудинних [4–8] та мікросудинних результатів [1, 6, 7, 9, 10, 17, 18], що підтверджують потенційно сприятливий вплив більшого TIR на зниження ризику довгострокових ускладнень діабету.

Спосіб розрахунку даних dTIR для цього аналізу, тобто отриманий із даних SMBG, є обмеженням, оскільки дані SMBG не такі чутливі, як дані CGM. Однак, враховуючи відсутність даних щодо TIR на основі CGM та довгострокових ускладнень у дослідженнях серцево-судинних результатів, dTIR можна вважати проксі TIR на основі CGM, і він може забезпечити клінічне розуміння зв'язку між коливаннями глікемії та ускладненнями, пов'язаними з діабетом.

Варто також зазначити, що, оскільки dTIR оцінювався на основі шести-восьми вимірювань SMBG протягом 1 дня на 12-місячному часовому проміжку, цілком можливо, що події могли відбутися до або після цього моменту. Результат, який стався протягом перших 12 місяців, міг вплинути на прихильність до лікування або спровокувати зміни способу життя, що, у свою чергу, могло вплинути на вимірювання dTIR за 12 місяців. Нарешті, хоча було показано зв'язок між dTIR і частотою MACE, тяжкої гіпоглікемії або мікросудинних подій, варто зазначити, що низька кількість подій у процентилях dTIR <50 % призвела до відносно великих помилок вибірки.

Спостерігалася тенденція до зв'язку між HbA1c через 12 місяців і часом до першого MACE, епізоду важкої гіпоглікемії або мікросудинної події, але це не було статистично значущим, і ця тенденція більше не спостерігалася, коли до моделі додали dTIR. Це свід-

чить про те, що HbA1c не посилює зв'язок dTIR із часом до першого MACE, епізоду важкої гіпоглікемії або мікросудинної події.

Висновки

Результати підтверджують рекомендацію щодо досягнення TIR >70 % як основної цілі та підтверджують клінічну цінність вторинної цілі >50 % TIR. Крім того, вони припускають, що dTIR можна використовувати на додаток або в деяких випадках замість HbA1c як клінічного біомаркера.

Подяка

Автори висловлюють подяку Рою В. Беку з Jaeb Center for Health Research Foundation, Inc., Тампа, Флорида, за критичний огляд статті на стадії остаточного проекту.

Внески авторів

J.M.T. є гарантом цього дослідження і, як такий, мав повний доступ до всіх даних дослідження, а також несе відповідальність за цілісність даних і точність аналізу даних. Усі автори зробили значний внесок у концепцію чи дизайн дослідження, а також у збір, аналіз чи інтерпретацію даних. Усі автори також брали участь у складанні та критичному перегляді дослідження щодо важливого інтелектуального вмісту, і всі схвалили остаточну версію для публікації.

Заява про підтвердження авторства

Усі автори відповідають визначенню авторства, визначеному Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів.

Вперше опубліковано: Richard M. Bergenstal, Elise Hachmann-Nielsen, Kajsa Kvist, Anne L. Peters, Jens Magelund Tarp, John B. Buse. Increased Derived Time in Range Is Associated with Reduced Risk of Major Adverse Cardiovascular Events, Severe Hypoglycemia, and Microvascular Events in Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of DEVOTE. Diabetes Technology and Therapeutics. Jun 2023. 378–383. <http://doi.org/10.1089/dia.2022.0447>

Стаття надрукована за ліцензією CC Attribution-ShareAlike 4.0 International.

Література

1. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 2019;42:400–405.
2. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017;40:1631–1640.
3. Fonseca VA, Grunberger G, Anhalt H, et al. Continuous glucose monitoring: A consensus conference of the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. *Endocr Pract* 2016; 22:1008–1021.
4. Lu J, Ma X, Shen Y, et al. Time in range is associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2020;22:72–78.
5. Zhou D, Li Z, Shi G, et al. Proportion of time spent in blood glucose range 70 to 140 mg/dL is associated with increased survival in patients admitted to ICU after cardiac arrest: A multicenter observational study. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e21728.
6. Lu J, Wang C, 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. *Diabetes Care* 2021; 44:549–555.
7. Yapanis M, James S, Craig ME, et al. Complications of diabetes and metrics of glycemic management derived from continuous glucose monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e2221–e2236.
8. Wang Y, Lu J, Shen Y, et al. Association of time in range with lower extremity atherosclerotic disease in type 2 diabetes mellitus: A prospective cohort study. *Endocrine* 2022; 76:593–600.
9. Li F, Zhang Y, Li H, et al. TIR generated by continuous glucose monitoring is associated with peripheral nerve function in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 166:108289.
10. Wang Y, Lu J, Shen Y, et al. Comparison of glucose time in range and area under curve in range in relation to risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients. *J Diabetes Investig* 2022;13:1543–1550.
11. Shen Y, Wang C, Wang Y, et al. Association between time in range and cancer mortality among patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study. *Chin Med J (Engl)* 2021;135:288–294.
12. 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. *Diabetes Care* 2019;42:1593–1603.
13. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol* 2019;13:614–626.
14. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Design of DEVOTE (trial comparing cardiovascular safety of insulin degludec vs insulin glargine in patients with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular events)—DEVOTE 1. *Am Heart J* 2016;179:175–183.
15. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:723–732.
16. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1845–1859.
17. 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. *Diabetes Care* 2018;41: 2370–2376.
18. Mayeda L, Katz R, Ahmad I, et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8:e000991.

Increased time in target glycemic range is associated with reduced risk of major adverse cardiovascular events, severe hypoglycemia, and microvascular events in type 2 diabetes: a DEVOTE post hoc analysis

Richard M. Bergenstal, Elise Hachmann-Nielsen, Kajsa Kvist, Anne L. Peters, Jens Magelund Tarp, John B. Buse

Abstract

Time spent in glycemic target range (time in range [TIR]; plasma glucose 70–180 mg/dL [3.9–10.0 mmol/L]) as a surrogate endpoint for long-term diabetes-related outcomes requires validation. This post hoc analysis investigated the association between TIR, derived from 8-point glucose profiles (derived TIR [dTIR]) at 12 months, and time to cardiovascular or severe hypoglycemic episodes in people with type 2 diabetes in the DEVOTE trial. At 12 months, dTIR was significantly negatively associated with time to first major adverse cardiovascular event ($P = 0.0087$), severe hypoglycemic episode ($P < 0.0001$), or microvascular event ($P = 0.024$). A nonsignificant trend was seen toward association between 12-month hemoglobin A1c (HbA1c) and these outcomes, but this was no longer seen after addition of dTIR to the model. The results support targeting TIR >70% and suggest dTIR could be used in addition to, or in some instances in place of, HbA1c as a clinical biomarker. Trial registration details: ClinicalTrials.gov, NCT01959529

Keywords: cardiovascular disease, continuous glucose monitoring, diabetes complications, diabetic retinopathy, hypoglycemia