



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

«ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ» (ΒΒΕ)

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΓΕΝΕΤΙΚΗ-ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗ-ΓΕΝΕΤΙΚΗ
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)

**«Χρήση συστημάτων συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGM)
για τη παρακολούθηση του γλυκαιμικού προφίλ ατόμων με
προδιαβήτη: Μία Μελέτη Ασθενών-Μαρτύρων»**

ΦΙΛΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΤΣΙΛΙΔΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

«ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ» (ΒΒΕ)

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΓΕΝΕΤΙΚΗ-ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗ-ΓΕΝΕΤΙΚΗ
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)

**«Χρήση συστημάτων συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGM)
για τη παρακολούθηση του γλυκαιμικού προφίλ ατόμων με
προδιαβήτη: Μία Μελέτη Ασθενών-Μαρτύρων»**

ΦΙΛΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΤΣΙΛΙΔΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022

«Η έγκριση της Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)»

Υποψήφιος: Φίλης Παναγιώτης

Τίτλος: Χρήση συστημάτων συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGM) για την παρακολούθηση του γλυκαιμικού προφίλ ατόμων με προδιαβήτη: Μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων

Ημερομηνία Παρουσίασης: 15/09/2022

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Επιβλέπων: Τσιλίδης Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας, τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλος: Ντζάνη Ευαγγελία, Καθηγήτρια Υγιεινής και Επιδημιολογίας, τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλος: Κουτσοτόλη Αλεξάνδρα, μέλος ΕΔΙΠ, τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Πρόλογος-Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε κατά τη θερινή περίοδο του ακαδημαϊκού έτους 2021-2022, στα πλαίσια του Διατμηματικού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών “Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες” του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων από τον κύριο Φίλη Παναγιώτη, απόφοιτο της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον επιβλέποντα και καθηγητή μου κύριο Τσιλίδη Κωνσταντίνο, Αναπληρωτή Καθηγητή Υγιεινής και Επιδημιολογίας, τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, τη κυρία Ντζάνη Ευαγγελία, Καθηγήτρια Υγιεινής και Επιδημιολογίας, τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, και τη κυρία Κουτσοσόλη Αλεξάνδρα, μέλος ΕΔΙΠ, τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον κύριο Ρίζο Ευάγγελο, Διευθυντή ΕΣΥ Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε για την ανάμειξη στη παρούσα εργασία.

Ο προδιαβήτης είναι μία κατάσταση που έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη και καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Συνιστά οντότητα που θα πρέπει να αξιολογείται από κλινικούς γιατρούς κάθε ειδικότητας στα πλαίσια της ολοκληρωμένης αντιμετώπισης του ασθενούς. Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει σκοπό να σκιαγραφήσει το γλυκαιμικό προφίλ ατόμων με προδιαβήτη, αξιοποιώντας συστήματα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGMs).

Το δημοσιευμένο άρθρο είναι διαθέσιμο στο περιοδικό *Journal of Diabetes Science and Technology* (<https://doi.org/10.1177/19322968221123530>).

Πίνακας Περιεχομένων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....1

ΤΙ ΕΙΝΑΙ Ο ΔΙΑΒΗΤΗΣ.....3

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1.....4

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1.....5

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2.....9

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2.....10

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗΣ.....13

ΤΙ ΕΙΝΑΙ Ο ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗΣ.....14

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗ.....14

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗ.....15

ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗ.....16

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗ.....17

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ.....24

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΑΛΛΟΙ ΤΥΠΟΙ ΔΙΑΒΗΤΗ.....26

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ.....28

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΑΥΤΟΕΛΕΓΧΟΣ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΓΛΥΚΟΖΗΣ (SMBG).....32

ΣΥΝΕΧΗΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΓΛΥΚΠΖΗΣ(CGM).....33

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

ΜΕΤΡΗΣΗ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗΣ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗΣ.....37

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ.....44

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....46

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....47

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....48

ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....61

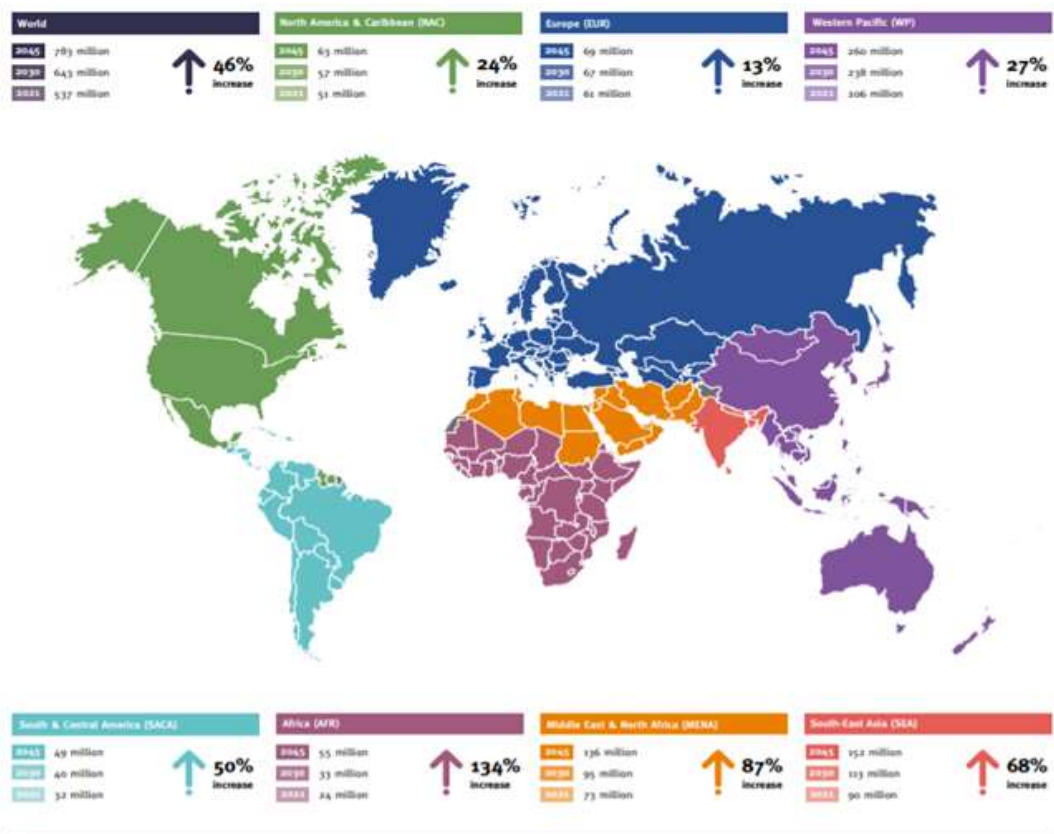
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ64

ENGLISH ABSTRACT.....65

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....67

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Διαβήτης είναι μια από τις πιο ταχέως εξελισσόμενες νόσους του 21^{ου} αιώνα (Sun, Saeedi et al. 2021). Το 2021 υπολογίζεται ότι 537 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν διαβήτη, και αυτός ο αριθμός προβλέπεται να φτάσει τα 643 εκατομμύρια έως το 2030, και τα 783 εκατομμύρια μέχρι το 2045. Επιπλέον, 541 εκατομμύρια άνθρωποι εκτιμάται ότι έχουν μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη το 2021. Υπολογίζεται επίσης ότι πάνω από 6,7 εκατομμύρια άνθρωποι ηλικίας 20–79 θα πεθάνουν από αιτίες που σχετίζονται με τον διαβήτη το 2021. Ο αριθμός των παιδιών και των εφήβων που ζουν με διαβήτη αυξάνεται ετησίως. Το 2021, περισσότερα από 1,2 εκατομμύρια παιδιά και έφηβοι έχουν διαβήτη τύπου 1. Οι άμεσες δαπάνες υγείας λόγω του διαβήτη είναι ήδη κοντά στο ένα τρισεκατομμύριο δολάρια και θα υπερβεί αυτό το ποσοστό έως το 2030. Επιπρόσθετα, η υπεργλυκαιμία στην εγκυμοσύνη (HIP) επηρεάζει περίπου μία στις έξι εγκυμοσύνες. Ενδιαφέρον αποτελεί το σταθερά υψηλό ποσοστό (45%) των ατόμων με αδιάγνωστο διαβήτη, που είναι συντριπτικά τύπου 2. Το γεγονός αυτό τονίζει την ανάγκη για βελτίωση των μεθόδων διάγνωσης του διαβήτη.



Εικόνα 1: Αριθμός ασθενών με διαβήτη παγκοσμίως και ανά περιοχή από το 2021 έως το 2045

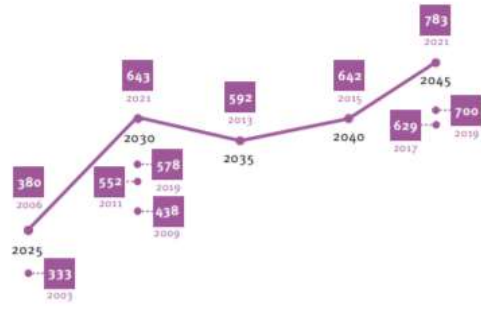
Πηγή: Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2021;109:119

Estimates of the global prevalence of diabetes in the 20–79 year age group (millions)



Key
151 Number of people with diabetes in millions

Projections of the global prevalence of diabetes in the 20–79 year age group (millions)



Key
333 Projection in millions
2003 Year projection made

Εικόνα 2: Αριθμός ασθενών με διαβήτη ηλικίας 20-79 ετών το 2000-2021 (αριστερά) και προβλέψεις για το 2025-2045 (δεξιά)

Πηγή: Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. *IDF diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes research and clinical practice. 2021:109119*

ΤΙ ΕΙΝΑΙ Ο ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια σοβαρή, χρόνια κατάσταση που εμφανίζεται όταν υπάρχουν αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, επειδή το σώμα δεν μπορεί να παράγει καθόλου ή αρκετή ινσουλίνη ή δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει αποτελεσματικά την ινσουλίνη που παράγει.

Η ινσουλίνη είναι μια απαραίτητη ορμόνη που παράγεται στο πάγκρεας. Επιτρέπει στη γλυκόζη να εισέλθει από την κυκλοφορία του αίματος, στα κύτταρα όπου μετατρέπεται σε ενέργεια ή αποθηκεύεται. Η ινσουλίνη είναι επίσης απαραίτητη για το μεταβολισμό των πρωτεϊνών και του λίπους. Η έλλειψη της ινσουλίνης, ή η αδυναμία των κυττάρων να ανταποκριθούν σε αυτήν, οδηγεί σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (υπεργλυκαιμία), που είναι ο κλινικός δείκτης του διαβήτη.

Ένα έλλειμμα ινσουλίνης, εάν αφεθεί ανεξέλεγκτο για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε πολλά όργανα, οδηγώντας σε απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές υγείας όπως καρδιαγγειακά νοσήματα (CVD), νευρική βλάβη (νευροπάθεια), νεφρική βλάβη (νεφροπάθεια), ακρωτηριασμός κάτω άκρων και οφθαλμική νόσο (που επηρεάζει κυρίως τον αμφιβληστροειδή) με αποτέλεσμα την απώλεια όρασης και ακόμα και τύφλωση. Ωστόσο, εάν επιτευχθεί καλή ρύθμιση του διαβήτη, αυτές οι σοβαρές επιπλοκές μπορεί να καθυστερήσουν ή να αποτραπούν εντελώς.

Test	Diabetes Should be diagnosed if ONE OR MORE of the following criteria are met	Impaired Glucose Tolerance (IGT) Should be diagnosed if BOTH of the following criteria are met	Impaired fasting Glucose (IFG) Should be diagnosed if THE FIRST OR BOTH of the following are met.
Fasting plasma glucose	≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL)	≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL)	6.1 – 6.9 mmol/L (110 – 125 mg/dL)
or			
Two-hour plasma glucose after 75g oral glucose load (oral glucose tolerance test (OGTT))	≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL)	≥ 7.8 and < 11.1 mmol/L (140–200 mg/dL)	< 7.8 mmol/L (140 mg/dL)
or			
HbA _{1c}	≥ 48 mmol/mol (equivalent to 6.5%)		
or			
Random plasma glucose in the presence of symptoms of hyperglycaemia	≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL)		

Εικόνα 3: Τροποποιημένα διαγνωστικά κριτήρια για τον διαβήτη

IDF Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care. [Internet]. International Diabetes Federation; 2019. Available from: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendat>

ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1

Ο διαβήτης τύπου 1 προκαλείται από μια αυτοάνοση διαδικασία στην οποία το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού επιτίθεται στα βήτα κύτταρα του παγκρέατος που παράγουν ινσουλίνη, με αποτέλεσμα να παράγεται πολύ λίγη ή καθόλου ινσουλίνη. Τα αίτια αυτής της καταστροφικής διαδικασίας δεν είναι πλήρως κατανοητά αλλά μια πιθανή εξήγηση είναι ο συνδυασμός γενετικής ευαισθησίας και ενός περιβαλλοντικού εναύσματος, όπως μια ιογενής λοίμωξη ή αυτοάνοση αντίδραση (Atkinson, Eisenbarth et al. 2014, Craig, Jefferies et al. 2014). Η κατάσταση μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αν και ο διαβήτης τύπου 1 εμφανίζεται πιο συχνά σε παιδιά και νέους ενήλικες. Ο διαβήτης τύπου 1 είναι μία από τις πιο συχνές χρόνιες παθήσεις στην παιδική ηλικία. Ο διαβήτης τύπου 2 έχει αρχίσει να παρατηρείται επίσης σε μεγαλύτερα παιδιά καθώς αυξάνονται οι περιπτώσεις υπερβολικού βάρους και παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία.

Τα άτομα με διαβήτη τύπου 1 χρειάζονται καθημερινά ενέσεις ινσουλίνης για να διατηρήσουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα τους εντός των κατάλληλων ορίων. Χωρίς ινσουλίνη, δεν θα επιζούσαν. Ωστόσο, με καθημερινή θεραπεία με ινσουλίνη, τακτική παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος, εκπαίδευση και υποστήριξη, μπορούν να ζήσουν μια υγιή ζωή και να καθυστερήσουν ή να αποτρέψουν πολλές από τις επιπλοκές που σχετίζονται με τον διαβήτη.

Ένα δομημένο σχέδιο αυτοδιαχείρισης που περιλαμβάνει χρήση ινσουλίνης, παρακολούθηση γλυκόζης αίματος, σωματική δραστηριότητα και υγιεινή διατροφή, είναι ιδιαίτερα δύσκολο να ακολουθηθεί από νωρίς στην παιδική και εφηβική ηλικία. Σε πολλές χώρες, ειδικά σε οικονομικά μειονεκτούσες οικογένειες, η πρόσβαση σε ινσουλίνη και εργαλεία αυτοφροντίδας, συμπεριλαμβανομένου της ανάλογης ενημέρωσης και εκπαίδευσης για το διαβήτη, μπορεί να είναι περιορισμένη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία και πρόωρο θάνατο από επεισόδια διαβητικής κετοξέωσης (DKA), όπου επιβλαβείς ουσίες γνωστές ως «κετόνες» συσσωρεύονται στο σώμα. Εκτός από τις οξείες επιπλοκές όπως η υπογλυκαιμία (ασυνήθιστα χαμηλή γλυκόζη αίματος) και DKA, ο ανεπαρκής έλεγχος μπορεί να οδηγήσει σε φτωχή ανάπτυξη και την πρόωμη έναρξη των κυκλοφορικών (ή «αγγειακών») επιπλοκών.

Τα τυπικά συμπτώματα του διαβήτη τύπου 1 παρατίθενται αποτελούν: η υπερβολική δίψα (πολυδιψία), συχνή ούρηση (πολυουρία), υπερβολική όρεξη για φαγητό, απότομη πτώση βάρους, κακουχία, θολή όραση, διαβητική κετοξέωση. Μια μελέτη σε 13 χώρες από το 2006 έως το 2016 έδειξε το η συχνότητα της διαβητικής κετοξέωσης κατά την εμφάνιση του διαβήτη τύπου 1 είναι 29.9% (Cherubini, Grimsmann et al. 2020).

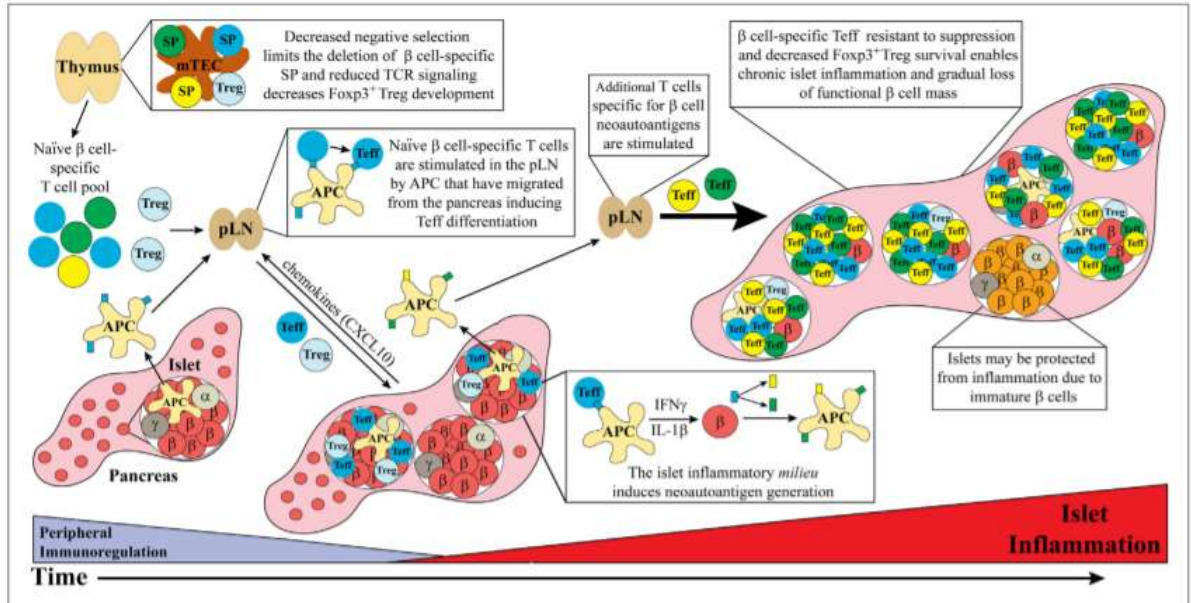
ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1

Ο διαβήτης τύπου 1 (T1D) είναι μια αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από τη χρόνια φλεγμονή των παγκρεατικών νησίδων Langerhans (Bach 1994, Tisch and McDevitt 1996, Eisenbarth 2004, Anderson and Bluestone 2005). Η φλεγμονή των νησίδων χαρακτηρίζεται τυπικά από διήθηση προσαρμοστικών και έμφυτων ανοσολογικών τελεστών. Η ινσουλίτιδα εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου και όταν επαρκής ποσότητα των β κυττάρων έχει καταστεί μη λειτουργική ή/και έχει καταστραφεί, προκύπτουν υπεργλυκαιμικά επίπεδα στο αίμα και εδραιώνεται κλινικός διαβήτης. Οι ανοσοποιητικοί μηχανισμοί που μεσολαβούν στην αυτοανοσία των β κυττάρων είναι ετερογενείς, όπως αντανακλάται από τη φύση της διήθησης των νησίδων και την ποικιλία της ηλικίας της κλινικής εμφάνισης. Ο διαβήτης τύπου 1 θεωρείται γενικά ως αυτοάνοση νόσος που καθοδηγείται από T κύτταρα, ιδιαίτερα για τον πιο διαδεδομένο και επιθετικό τύπο T1D που αναπτύσσεται σε παιδιά και εφήβους (Atkinson and Gianani 2009, Willcox, Richardson et al. 2009, Arif, Gibson et al. 2017). Ένας ανεξάρτητος από τα κύτταρα T υποτύπος του T1D, ωστόσο, μπορεί επίσης να υπάρχει που πιστεύεται ότι διαμεσολαβείται σε μεγάλο βαθμό από έμφυτους ανοσολογικούς τελεστές (Skog, Korsgren et al. 2013). Τα γεγονότα που οδηγούν στην απώλεια της ειδικής ανοχής των β-κυττάρων και της χρόνιας φλεγμονής νησίδων είναι πολύπλοκα και επηρεάζονται τόσο από γενετικούς όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες (van Belle, Coppieters et al. 2011, Atkinson 2012).

Ο διαβήτης τύπου 1 είναι πολυγονικός με περισσότερους από 20 ινσουλινοεξαρτώμενους γενετικούς τόπους που σχετίζονται με αυξημένο ή μειωμένο κίνδυνο για T1D (Concannon, Erlich et al. 2005, Barrett, Clayton et al. 2009). Η ισχυρότερη γενετική συσχέτιση είναι με τον αντιγονικό τόπο του ανθρώπινου λευκοκυττάρου (IDDM1) και με συγκεκριμένους απλότυπους κατηγορίας I και II, συνυφασμένους με τον βασικό ρόλο των T κυττάρων στον T1D (Singal and Blajchman 1973). Ένας αριθμός γονιδίων που ρυθμίζουν τα T και B κύτταρα και την έμφυτη κυτταρική ανοσοβιολογία συνδέεται επίσης με την T1D, όπως και οι γενετικές παραλλαγές στα β κύτταρα, οι οποίες επηρεάζουν επιβλαβώς τη λειτουργία τους και την απόκριση στη φλεγμονή (Morahan, Huang et al. 2001, Ueda, Howson et al. 2003, Bottini, Musumeci et al. 2004, Smyth, Cooper et al. 2004).

Η ταυτότητα και ο ρόλος των περιβαλλοντικών παραγόντων στο T1D είναι χρειάζεται περαιτέρω κατανόηση. Η πιο κοινή υπόθεση είναι ότι οι μικροβιακές λοιμώξεις ξεκινούν ή/και επιδεινώνουν τη φλεγμονή των νησίδων σε γενετικά προδιαθετημένα άτομα (Op de Beeck and Eizirik 2016). Για παράδειγμα, ο T1D σχετίζεται με εντεροϊούς όπως ο ιός coxsackie B1 (Schulte, Bakkers et al. 2010). Η ιογενής μόλυνση των β κυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε άμεση κυτταρόλυση και τοπική φλεγμονή σε άτομα με γενετική προδιάθεση (Dotta, Censini et al. 2007). Η μικροχλωρίδα του εντέρου έχει επίσης ρυθμιστική δράση στην αυτοανοσία των β κυττάρων (Vaarala, Atkinson et al. 2008).

Τα συμβάντα που σχετίζονται με τα T κύτταρα και οδηγούν στη χρόνια φλεγμονή των νησίδων στον T1D προέρχονται από τη δυσρύθμιση της κεντρικής και περιφερικής ανοχής, τις αλλαγές στην επεξεργασία του αυτοαντιγόνου και την τροποποιημένη της απόκριση των β κυττάρων.



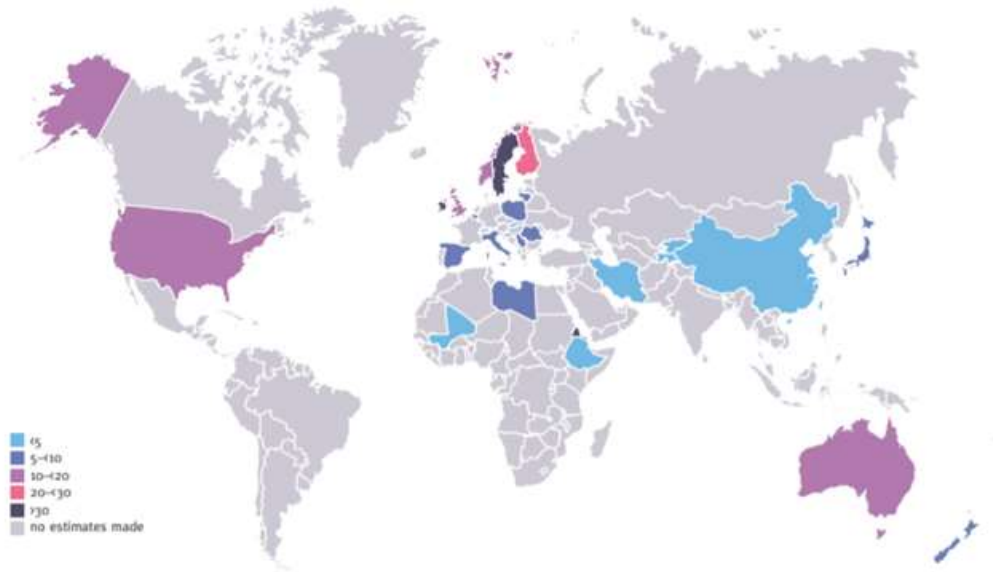
Εικόνα 4: Τα θυμικά και περιφερικά συμβάντα καταλήγουν σε χρόνια φλεγμονή νησίδων. Γενικά, ο διαβήτης προκύπτει από τη σταδιακή απώλεια λειτουργικών β-κυττάρων που παράγουν ινσουλίνη λόγω του φλεγμονώδους περιβάλλοντος που προκαλείται από τη διείσδυση αυτοαντιδραστικών T κυττάρων και των αντιγονοπαρουσιαζόντων κυττάρων (APC). Αν και ειδικό για τα β-κύτταρα κλώνιο T-λεμφοκυττάρων ανιχνεύονται τόσο σε υγιή όσο και σε ευπαθή άτομα με διαβήτη τύπου 1 (T1D), ένας αριθμός παραγόντων προάγει την ανάπτυξη T1D στον τελευταίο πληθυσμό. Η μειωμένη αποτελεσματικότητα της αρνητικής επιλογής στον θύμο, είτε λόγω της αλλοιωμένης έκφρασης αντιγόνου ειδικού ιστού είτε λόγω της σηματοδότησης του υποδοχέα T κυττάρων (TCR), επιτρέπει την αυξημένη διαφυγή κλώνων T κυττάρων ειδικών για β-κύτταρα στην περιφέρεια. Επιπλέον, η ειδική για β-κύτταρα ανάπτυξη Foxp3⁺Treg μπορεί επίσης να είναι μη βέλτιστη λόγω της απορρύθμισης της σηματοδότησης TCR. Στην περιφέρεια, τα ειδικά για β-κύτταρα T κύτταρα διεγείρονται στους παγκρεατικούς λεμφαδένες (pLN) από APC που προέρχεται από τις νησίδες, οδηγώντας σε διαφοροποίηση των τελεστών T κυττάρων (Teff). Αυτά τα παθογόνα Teff στη συνέχεια διεισδύουν στις νησίδες και οδηγούν τη φλεγμονή που οδηγεί σε μειωμένη λειτουργία και/ή επιβίωση των β-κυττάρων. Η συνεχιζόμενη φλεγμονή των νησίδων οδηγεί επίσης στη δημιουργία νεοαυτοαντιγόνων είτε απευθείας στα β κύτταρα είτε κατά την επεξεργασία του αντιγόνου από το APC. Η παρουσίαση νεοαυτοαντιγόνων εντός του pLN προωθεί την ενεργοποίηση και επέκταση πρόσθετων δεξαμενών Teff. Αυτά τα συμβάντα ενισχύουν και οδηγούν σε μια χρόνια κατάσταση φλεγμονής των νησίδων που οδηγεί σε μειωμένη λειτουργική μάζα β-κυττάρων και κλινική έναρξη της T1D.

Πηγή: Clark M, Kroger CJ, Tisch RM. Type 1 Diabetes: A Chronic Anti-Self-Inflammatory Response. *Frontiers in immunology*. 2017;8:1898

Ο διαβήτης τύπου 1 είναι πολύπλοκος και περιλαμβάνει γενετικούς, επιγενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες που επηρεάζουν τους προσαρμοστικούς και έμφυτους πληθυσμούς κυτταρικών τελεστών, οι οποίοι τελικά καταλήγουν σε παθολογική, χρόνια φλεγμονή νησίδων. Η ετερογένεια που σχετίζεται με τον ανθρώπινο T1D, και κατά συνέπεια με τη φύση της φλεγμονής των νησίδων, αναμένεται να αντικατοπτρίζει τον γονότυπο του ατόμου και τον τύπο της περιβαλλοντικής συμβολής (Katsarou, Gudbjörnsdottir et al. 2017). Αυτοί οι παράγοντες υπαγορεύουν ποιοι ανοσολογικοί τελεστές διαδραματίζουν βασικό ρόλο στη παθολογία, στον ρυθμό εξέλιξης της νόσου και στον βαθμό απορύθμισης των β-κυττάρων ή και τον τερματισμό τους. Η ισχυρή φλεγμονή οδηγεί σε αύξηση των β-κυττάρων νεοαυτοαντιγόνων ενισχύοντας περαιτέρω την συνολική φλεγμονώδη απόκριση (Roep, Kracht et al. 2016). Υπό αυτές οι «ιδανικές» συνθήκες, αναπτύσσεται τύπου 1 διαβήτης πρώιμης έναρξης. Απο την άλλη πλευρά, σε άτομα που παρουσιάζουν μόνο μερικό από αυτό το προφίλ της νόσου, η φλεγμονή των νησίδων είναι λιγότερο ισχυρή και η έναρξη του διαβήτη καθυστερεί αναλογικά. Ο καθορισμός των γεγονότων που οδηγούν σε διαβήτη τύπου 1 πρώιμης ή καθυστερημένης έναρξης είναι κρίσιμο για την καλύτερη κατανόηση του τρόπου με τον οποίο ρυθμίζεται η φλεγμονή των νησίδων στον άνθρωπο. Το τελευταίο είναι επίσης σημαντικό για την ανάπτυξη πιθανών αποτελεσματικών ανοσοθεραπειών για την πρόληψη και τη θεραπεία του T1D.

Ο διαβήτης τύπου 1 παραδοσιακά θεωρείται ότι εμφανίζεται στην παιδική ή εφηβική ηλικία αλλά σπάνια στην ενήλικη ζωή. Κατά συνέπεια, μεγάλος αριθμός μελετών πραγματεύονται τη συχνότητα του διαβήτη τύπου 1 στα παιδιά και τους εφήβους, ενώ υπάρχουν συγκριτικά λιγότερες μελέτες για τη συχνότητα εμφάνισης διαβήτη τύπου 1 σε ενήλικες. Παρόλα αυτά, υπάρχει αυξανόμενη αναγνώριση της συμβολής του διαβήτη τύπου 1 στη συνολική επιβάρυνση του διαβήτη στους ενήλικες και της ανάγκης για παροχή φροντίδας και σχετικού προγραμματισμού για άτομα με ενήλικου διαβήτη τύπου 1. Ωστόσο, ο διαβήτης τύπου 1 είναι πιο δύσκολος για τη διάγνωση σε ενήλικες λόγω διαφόρων παραγόντων και μπορεί να διαγνωστεί λανθασμένα ως διαβήτης τύπου 2, οδηγώντας σε μια υποτίμηση της επίπτωσης του. Η συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη τύπου 1 στους ενήλικες είναι, γενικά, υψηλότερη στους άνδρες παρά στις γυναίκες. Η διακύμανση της επίπτωσης του ενήλικου διαβήτη τύπου 1 αντικατοπτρίζει τη γεωγραφική διακύμανση του παιδικού διαβήτη τύπου 1, όπου χώρες με υψηλά ποσοστά σε παιδιά και εφήβους νοσούντες τείνουν επίσης να έχουν υψηλότερα ποσοστά σε ενήλικους διαβητικούς.

Οι περισσότερες μελέτες που αφορούν τον ενήλικης εμφάνισης τύπου 1 διαβήτη βασίζονται σε μια κλινική διάγνωση, που συνήθως ορίζεται ως διαβήτης τύπου 1 που διαγνώστηκε από γιατρό, συν την ανάγκη για ινσουλινοθεραπεία εντός 12 μηνών από τη διάγνωση. Ωστόσο, υπάρχουν αρκετές προκλήσεις για τη διάγνωση διαβήτη τύπου 1 σε ενήλικες. Αυτό περιλαμβάνει την απουσία κλασικών συμπτωμάτων όπως η κετοξέωση (KCA) σε ορισμένες περιπτώσεις, καθώς και πιο αργή εξέλιξη της νόσου, και πιθανή καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας με ινσουλίνη. Τα γεγονότα αυτά μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένη διάγνωση και κακή διαχείριση των περιπτώσεων ως διαβήτη τύπου 2, καθώς και στην υποτίμηση της επίπτωσης της συγκεκριμένης νόσου. Η επίπτωση του διαβήτη τύπου 1 είναι γενικά μεγαλύτερη στις μελέτες που χρησιμοποίησαν για τη διάγνωση και βιοδείκτες.



Εικόνα 5: Επίπτωση διαβήτη τύπου 1 όψιμης έναρξης σε ηλικίες 20-40 ετών

Πηγή: Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. *IDF diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes research and clinical practice. 2021:109119*

ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι ο πιο κοινός τύπος διαβήτη, αντιπροσωπεύει πάνω από το 90% του συνόλου του διαβήτη παγκοσμίως. Στον διαβήτη τύπου 2, η υπεργλυκαιμία είναι το αποτέλεσμα, αρχικά, της αδυναμίας των κυττάρων του σώματος να ανταποκριθούν πλήρως στην ινσουλίνη, μια κατάσταση που ονομάζεται αντίσταση στην ινσουλίνη. Με την έναρξη της ινσουλινοαντίστασης, η ορμόνη είναι λιγότερο αποτελεσματική και οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή της. Με την πάροδο του χρόνου, μπορεί να αναπτυχθεί ανεπαρκής παραγωγή ινσουλίνης ως αποτέλεσμα της αδυναμίας των παγκρεατικών βήτα κυττάρων να συμβαδίσουν με τη ζήτηση.

Ο διαβήτης τύπου 2 μπορεί να έχει συμπτώματα παρόμοια με αυτά του διαβήτη τύπου 1, αλλά, γενικά, τα συμπτώματα είναι λιγότερο δραματικά και η κατάσταση μπορεί να είναι εντελώς ασυμπτωματική. Επίσης, ο ακριβής χρόνος έναρξης του διαβήτη τύπου 2 είναι συνήθως αδύνατο να προσδιοριστεί. Ως αποτέλεσμα, υπάρχει συχνά μια μακρά προδιαγνωστική περίοδος και από το ένα τρίτο έως το μισό των ατόμων με διαβήτη τύπου 2 στον πληθυσμό μπορεί να είναι αδιάγνωστος. Εάν η διάγνωση καθυστερήσει για μεγάλο χρονικό διάστημα, επιπλοκές όπως διαταραχή της όρασης, κακή επούλωση σε έλκη κάτω άκρων, καρδιακή νόσος ή εγκεφαλικό μπορεί να εμφανιστούν και να οδηγήσουν στη διάγνωση (Gregg, Li et al. 2014)

Τα αίτια του διαβήτη τύπου 2 δεν είναι πλήρως κατανοητά, αλλά υπάρχει ισχυρή συσχέτιση με το υπερβολικό βάρος και την παχυσαρκία, την αυξημένη ηλικία, την εθνικότητα και το οικογενειακό ιστορικό. Όπως και στον διαβήτη τύπου 1, έτσι και στον τύπο 2 φαίνεται να διαδραματίζουν ρόλο πολυγονιδιακοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Ο ακρογωνιαίος λίθος της διαχείρισης του διαβήτη τύπου 2 αποτελεί έναν τρόπο ζωής που περιλαμβάνει υγιεινή δίαιτα, τακτική σωματική δραστηριότητα, διακοπή του καπνίσματος και διατήρηση υγιούς σωματικού βάρους (Aschner 2017). Εάν οι προσπάθειες αλλαγής τρόπου ζωής είναι ανεπαρκής για τον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, συνήθως συνίσταται η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής με από του στόματος μετφορμίνη ως πρώτη γραμμή. Εάν η θεραπεία με ένα μόνο αντιδιαβητικό φάρμακο δεν είναι επαρκής, μια σειρά συνδυαστικών θεραπειών είναι πλέον διαθέσιμες (π.χ. σουλφονουρίες, άλφα αναστολείς γλυκοσιδάσης, θειαζολιδινοδιόνες, διπεπτιδύλιο αναστολείς πεπτιδάσης 4 [DPP-4], πεπτιδίο που μοιάζει με γλυκαγόνο 1 [GLP-1] αγωνιστές και συν-μεταφορέας γλυκόζης νατρίου 2 αναστολείς). Μπορεί να χρειαστούν ενέσεις ινσουλίνης για να ελεγχθεί η υπεργλυκαιμία εάν τα μη ινσουλινικά φάρμακα δεν επιτύχουν γλυκαιμικό έλεγχο.

Πέρα από τον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, είναι σημαντική η διαχείριση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και επίπεδα χοληστερόλης (LDL-c) του αίματος και η αξιολόγηση του επαρκούς ελέγχου των παραγόντων αυτών σε τακτική βάση (τουλάχιστον ετησίως). Τακτικός έλεγχος για την ανάπτυξη πρώιμων επιπλοκών, όπως νεφρική νόσος, αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια, περιφερική αρτηριακή νόσος και έλκος κάτω άκρων, θα επιτρέψει προληπτικές θεραπείες για την αποφυγή της ανάπτυξης και της εξέλιξης τους. Με τακτικούς ελέγχους και αποτελεσματική διαχείριση του τρόπου ζωής, καθώς και με φαρμακευτική αγωγή εάν απαιτείται, τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 μπορούν να έχουν πολύ καλή ποιότητα ζωής.

Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο επιπολασμός του διαβήτη τύπου 2 είναι υψηλός και αυξάνεται σε όλες τις περιοχές. Αυτή η αύξηση οφείλεται στον καθιστικό τρόπο ζωής και μεγαλύτερη κατανάλωση ανθυγιεινών τροφίμων που συνδέονται με παχυσαρκία (Basu, Yoffe et al. 2013). Επιπλέον, τα ευεργετικά αποτελέσματα της έγκαιρης ανίχνευσης και της αποτελεσματικής θεραπείας έχουν ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη επιβίωση και κατά συνέπεια αύξηση του επιπολασμού.

Ο διαβήτης τύπου 2 έχει αποτελέσει αντικείμενο ανησυχίας σε παιδιά και νέους εξαιτίας του αυξανόμενου επιπολασμού της παχυσαρκίας. Δυστυχώς, οι πληθυσμιακές μελέτες σε αυτόν τον τομέα είναι σπάνιες (Fazeli Farsani, van der Aa et al. 2013). Ωστόσο, είναι σαφές ότι ο διαβήτης τύπου 2 είναι ιδιαίτερα συνηθισμένος σε ορισμένες ομάδες όπως τους Pima και Navajo ιθαγενείς Αμερικάνους, Aboriginal και Torres Strait Islander Αυστραλούς, στους First Nation Καναδούς, καθώς και στους ανθρώπους ασιατικής και αγροαμερικάνικης προέλευσης. Σε αυτές τις ομάδες, και μεταξύ Αμερικανοϊσπανών και παιδιών από Κίνα και Ιαπωνία, ο διαβήτης τύπου 2 φαίνεται να αυξάνεται (Bullock and Sheff 2017)

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια καταστροφική χρόνια μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από απορρυθμισμένη έκκριση ινσουλίνης με ταυτόχρονη μειωμένη αναβολική δράση στους ιστούς (αντίσταση στην ινσουλίνη), που οδηγεί σε αλλοιωμένο μεταβολισμό, που αντανακλάται μεταξύ άλλων από υπεργλυκαιμία και δυσλιπιδαιμία (Mooradian 2009, 2014). Ο σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να χωριστεί σε τύπου 1 διαβήτη (T1D) και διαβήτη τύπου 2 (T2D). Με βάση τις κλινικές παραμέτρους, ο διαβήτης έχει υποδιαιρέθηκε περαιτέρω σε πέντε ομάδες, από τις οποίες οι τέσσερις αντιστοιχούν στο T2D (Ahlgvist, Storm et al. 2018). Ο διαβήτης μειώνει την ποιότητα ζωής μέσω των πολλών επιπλοκών στα όργανα (Hu, Satija et al. 2015). T1D, σύμφωνα με το τρέχουσες υποθέσεις, προκαλείται από αυτοάνοση καταστροφή (μέσω CD4+ και CD8+ T κυττάρων και μακροφάγων) των β-κυττάρων, που οδηγεί σε πλήρη απώλεια της παραγωγής ινσουλίνης, αν και σε μικρό αριθμό ασθενών υπάρχει ιδιοπαθής καταστροφή των β-κυττάρων (Foullis, McGill et al. 1991). Ο T2D από την άλλη, είναι μια ετερογενής και πολυπαραγοντική νόσος, η οποία επηρεάζει τη φυσιολογία ολόκληρου του σώματος (Rizza 2010, Visscher, Wray et al. 2017). Μεταξύ των μεταβολικών ρυθμιστών που σχετίζονται με τον διαβήτη τύπου 2 είναι ορμόνες [ινσουλίνη, γλυκαγόνο (Solloway, Madjidi et al. 2015, Knudsen, Hamilton et al. 2019), πεπτιδίο που μοιάζει με γλυκαγόνο-1 (Holst 2020)], οργανοκίνες [αδιποκίνες/λιποκίνες {π.χ. λεπτίνη (Ravussin, Leibel et al. 2014), αδιπονεκτίνη (Straub and Scherer 2019), ρεζιστίνη, Fgf21 (Han, Perry et al. 2021), αδιψίνη(Lo, Ljubicic et al. 2014)}] και μεταβολίτες [αμινοξέα (Holst, Wewer Albrechtsen et al. 2017) όπως η αλανίνη (Winther-Sørensen, Galsgaard et al. 2020), τα λιπίδια και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (Haber, Ximenes et al. 2003, Jimenez-Feltstrom, Salehi et al. 2011)].

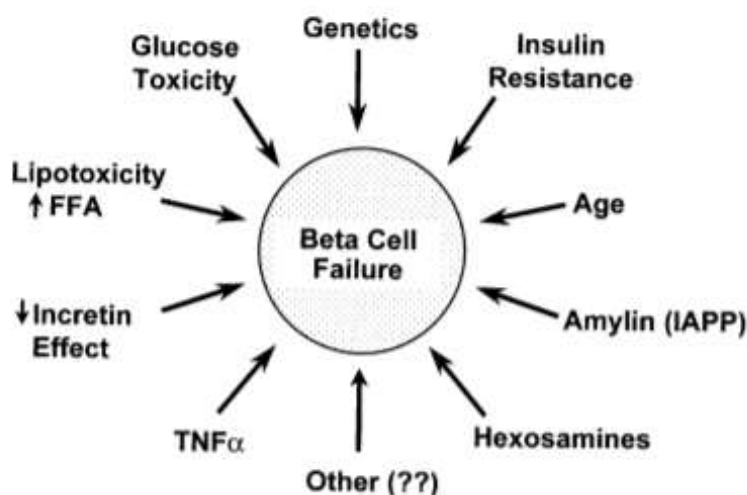
Αν και ο T2D αναπτύσσεται συχνότερα σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό ο διαβήτης μέσω της αλληλεπίδρασης των γονιδίων κινδύνου που εκφράζονται κυρίως στα β-κύτταρα και της αντίστασης στην ινσουλίνη, υπάρχουν πολλές άλλες μορφές με μη γενετική αιτιολογία της υπεργλυκαιμίας.

Υπάρχουν στενοί λειτουργικοί δεσμοί μεταξύ της εξωκρινούς και ενδοκρινικούς μοίρας του παγκρέατος, με αποτέλεσμα την απορρυθμισμένη παραγωγή παγκρεατικών ενζύμων σε T1D και T2D (Hardt, Krauss et al. 2000). Τόσο οι επίκτητες όσο και οι κληρονομικές παθήσεις του εξωκρινούς παγκρέατος συχνά οδηγούν σε διαβήτη επηρεάζοντας τη λειτουργία των β-κυττάρων. Για παράδειγμα, υπερφόρτωση σιδήρου που εμφανίζεται στην κληρονομική θαλασσαιμία και η αιμοχρωμάτωση σχετίζεται με δυσλειτουργία των β-κυττάρων και εξέλιξη T2D (Wang, Lai et al. 2014).

Ενώ αρκετοί εντεροϊοί έχουν συνδεθεί με το T1D, ο T2D έχει συνδεθεί με λοίμωξη από ηπατίτιδα C, στην περίπτωση αυτή το αρχικό συμβάν είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη στο ήπαρ και σε άλλους ιστούς στόχους της ινσουλίνης. Η αντική θεραπεία θεραπεύει το ελάττωμα στην ομοιόσταση της γλυκόζης. Αρκετές ενδοκρινικές διαταραχές μπορεί να

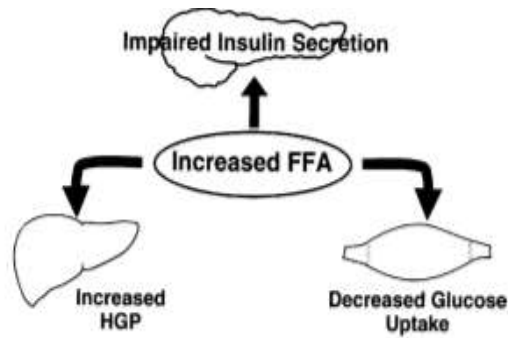
οδηγήσουν σε ήπιες αλλά και σοβαρές μορφές διαβήτη, μεταξύ αυτών η ακρομεγαλία με αυξημένη αυξητική ορμόνη στο πλάσμα και τη νόσο του Cushing που χαρακτηρίζεται από υπερπαραγωγή ACTH. Όπως το γλυκαγόνο, οι αυξητικές ορμόνες αυξάνουν τη γλυκόζη στο αίμα και εξουδετερώνουν τις δράσεις της ινσουλίνης και η υπερπαραγωγή του προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη. Μέσω της αυξημένης λιπόλυσης, οι αυξητικές ορμόνες προάγουν την παραγωγή ηπατικής γλυκόζης. Η υπερπλασία των επινεφριδιακών κυττάρων μπορεί επίσης να οδηγήσει στη νόσο. Φάρμακα όπως η κορτιζόλη και άλλα γλυκοκορτικοειδή μεταβάλλουν τον έλεγχο της γλυκόζης του αίματος μέσω της ηπατικής επαγωγής γλυκονεογόνων ενζύμων και αντίσταση στην ινσουλίνη και στο επίπεδο σηματοδότησης μετά τον υποδοχέα από δυσλειτουργία των β-κυττάρων (Gremlich, Roduit et al. 1997, Scaroni, Zilio et al. 2017). Η υπεργλυκαιμία παρατηρείται συχνά με τη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε επίμονο διαβήτη.

Ο διαβήτης είναι μια πολυπαραγοντική ασθένεια όπου η αντίσταση στην ινσουλίνη και τα αυξημένα κυκλοφορούντα FFA συσχετίζονται με την υπεργλυκαιμία, την περιινσουλιναιμία, τη συσσώρευση λίπους, οξειδωτικό στρες και φλεγμονή στο ήπαρ καθώς και σε άλλους ιστούς (Finck 2018). Συνεπώς, η στεάτωση ανιχνεύεται στο 50% των διαβητικών ασθενών. Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα των FFA καταστέλλουν τη λιπόλυση του λιπώδους ιστού από την ινσουλίνη, ενώ τα αυξημένα FFAs στο συκώτι οδηγούν σε εξασθενημένη οξείδωση των ηπατικών λιπαρών οξέων και αντίσταση στην ινσουλίνη (Bedi, Aggarwal et al. 2019). T2D και NAFLD πιθανότατα σχετίζεται αμφίδρομα αφού το NAFLD σχετίζεται με την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη (Sung and Kim 2011).



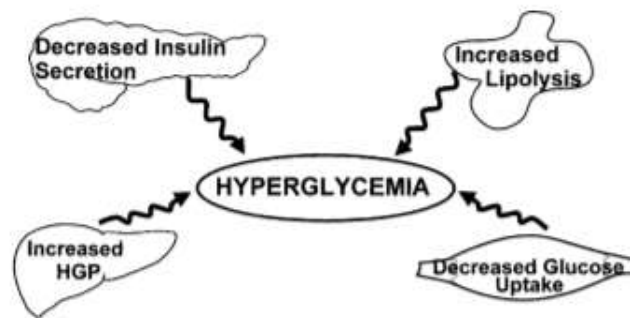
Εικόνα 7: Παθογενετικοί παράγοντες που εμπλέκονται στη προοδευτική παρακώλυση της έκκρισης ινσουλίνης στο διαβήτη τύπου 2

Πηγή: Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus Ralph A. DeFronzo



Εικόνα 8: Αιτιολογία του διαβήτη τύπου 2. Η επιβλαβής επίδραση των χρονίως αυξημένων επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην καταστολή της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, της πρόσληψης γλυκόζης από τους μύς και την έκκριση ινσουλίνης που διεγείρεται από την γλυκόζη

Πηγή: Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus Ralph A. DeFronzo



Εικόνα 9: Η αντίσταση στην ινσουλίνη στα λιποκύτταρα, τους μύες και το ήπαρ σε συνδιασμό με ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, αντιπροσωπεύουν τα τέσσερα μείζονα οργανικά συστήματα οι ανωμαλίες των οποίων διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη παθογένεση του διαβήτη τύπου 2.

Πηγή: Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus Ralph A. DeFronzo

ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗΣ

Η διαταραχή της ανοχής γλυκόζης (IGT) και η διαταραχή της γλυκόζης νηστείας (IFG) είναι καταστάσεις αυξημένων επιπέδων γλυκόζης αίματος πάνω από το φυσιολογικό εύρος και κάτω από το διαγνωστικό κατώφλι του διαβήτη. Οι όροι «προδιαβήτης», «μη διαβητική υπεργλυκαιμία» και «ενδιάμεση υπεργλυκαιμία» χρησιμοποιούνται ως εναλλακτικές. Η σημασία του IGT και του IFG είναι τριπλή: Πρώτον, υποδηλώνουν υψηλότερο κίνδυνο για τη μελλοντική ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 2 (Heianza, Hara et al. 2011, Tabák, Herder et al. 2012, Richter, Hemmingsen et al. 2018), οι IGT και IFG δείχνουν έναν ήδη αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (Yeboah, Bertoni et al. 2011, Huang, Cai et al. 2016), και τρίτον, η ανίχνευση τους ανοίγει την πόρτα σε παρεμβάσεις που μπορούν να οδηγήσουν στην πρόληψη του διαβήτη τύπου 2 (Knowler, Fowler et al. 2009) Παρόλα αυτά, τη δεδομένη στιγμή η πρόληψη σχετίζεται περισσότερο με IGT ή με συνδιασμό IGT και IFG αλλά όχι μέχρι στιγμής με IFG αποκλειστικά (Cefalu, Buse et al. 2016).

Το πέρασμα από IGT και IFG στον διαβήτη τύπου 2 συνδέεται με τα επίπεδα γλυκόζης (κρίνεται από την έκταση της υπεργλυκαιμίας) μαζί με παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία και το βάρος (Howells, Musaddaq et al. 2016). Η αθροιστική επίπτωση του διαβήτη τύπου 2 στα πέντε χρόνια μετά τη διάγνωση IGT ή IFG εκτιμάται ότι είναι 26% και 50%, αντίστοιχα (Richter, Hemmingsen et al. 2018).

Οι περισσότερες οδηγίες χρησιμοποιούν τα τυπικά διαγνωστικά κριτήρια προτείνεται από τον IDF και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) στο Σχήμα 1.1. Η υποσημείωση στο Σχήμα 1.1 αναφέρει την ένταξη της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA) της HbA1c ως μέρος των διαγνωστικών κριτηρίων του διαβήτη και του προδιαβήτη. Ο ΠΟΥ υποστηρίζει τη χρήση της HbA1c $\geq 6,5\%$ για διάγνωση διαβήτη αλλά όχι για ενδιάμεσο υπεργλυκαιμία, με το σκεπτικό ότι η ποιότητα της μέτρησης δεν είναι εξασφαλισμένη σε παγκόσμια κλίμακα.

Επί του παρόντος, ο ΠΟΥ και η IDF συνιστούν δοκιμασία ανοχής γλυκόζης με τη χρήση 75-γραμμαρίων από το στόμα (OGTT) με μέτρηση τόσο της γλυκόζης νηστείας όσο και της δίωρης γλυκόζης πλάσματος για ανίχνευση IGT και IFG. Ωστόσο, υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία που ευνοούν τη χρήση του OGTT των 75 γραμμαρίων μιας ώρας, το οποίο μπορεί να είναι μια πιο ευαίσθητη μέθοδος για την αναγνώριση ενδιάμεσης υπεργλυκαιμίας (Bergman, Manco et al. 2018).

Για διαβήτη τύπου 2 με παρουσία συμπτωμάτων (πολυουρία, πολυδιψία και ανεξήγητη απώλεια βάρους) η διάγνωση μπορεί να γίνει με βάση: μια τυχαία φλεβική συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος $\geq 11,1$ mmol/l ή επί απουσίας συμπτωμάτων από γλυκόζη νηστείας συγκέντρωσης $\geq 7,0$ mmol/l (ολικό αίμα $\geq 6,1$ mmol/l ή HbA1c $\geq 6,5\%$). Εάν ανιχνευθούν αυξημένες τιμές σε ασυμπτωματικά άτομα, συνιστάται την επόμενη μέρα να επαναληφθεί ο έλεγχος, αν είναι εφικτό με την ίδια μέθοδο, ώστε να επιβεβαιωθεί η διάγνωση.

ΤΙ ΕΙΝΑΙ Ο ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗΣ

Η παχυσαρκία είναι μια πολυπαραγοντική ασθένεια που συνεχίζει να προκαλεί τους ασθενείς, τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης και τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης (Kleinendorst, Abawi et al. 2020). Από το 1980, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας έχει διπλασιαστεί σε περισσότερες από 70 χώρες σε όλο τον κόσμο—ιδίως αυξάνεται μεταξύ των πιο ανεπτυγμένων χωρών (Afshin, Forouzanfar et al. 2017, Mengesha Kassie, Beletew Abate et al. 2020). Το 2015 εκτιμάται ότι υπάρχει ήταν περισσότερα από 107 εκατομμύρια παιδιά με παχυσαρκία παγκοσμίως (Afshin, Forouzanfar et al. 2017).

Ως αποτέλεσμα της συνεχιζόμενης επιδημίας παχυσαρκίας, ασθένειες που προηγουμένως παρατηρούνταν σχεδόν αποκλειστικά σε ενήλικες εμφανίζονται όλο και περισσότερο σε παιδιά και εφήβους, συμπεριλαμβανομένου του προδιαβήτη ή/και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) (Dingle and Brar 2017). Στις Ηνωμένες Πολιτείες, χρησιμοποιώντας δεδομένα από την National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES; 2005–2016) περίπου το 20% των εφήβων ηλικίας 12 έως 18 ετών έχουν προδιαβήτη (Andes, Cheng et al. 2020), ενώ άλλοι ερευνητές έχουν υπολογίσει ότι ο επιπολασμός του ΣΔ2 στους εφήβους θα τετραπλασιαστεί μέχρι το 2050 (Imperatore, Boyle et al. 2012).

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA) (2021), προδιαβήτη μπορεί να διαγνωστεί με μία από τις τρεις εργαστηριακές τιμές: (1) αυξημένη γλυκόζη νηστείας από 100 έως 125 mg/dL (5,6–6,9 mmol/L) ή (2) αυξημένη γλυκόζη σε 2 ώρες κατά τη διάρκεια μιας δοκιμής ανοχής γλυκόζης από το στόμα, 140 έως 199 mg/dL (7,8–11,0 mmol/L) ή (3) επίπεδα αιμοσφαιρίνης A1C (HbA1C) μεταξύ 5,7% και 6,4% (39–46 mmol/mol).

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗ

Χρησιμοποιώντας κριτήρια από τις οδηγίες της ADA, ο επιπολασμός του προδιαβήτη στην παιδιατρική είναι υψηλός, ιδιαίτερα μεταξύ των παιδιών και των εφήβων με παχυσαρκία, στους οποίους ο επιπολασμός κυμαίνεται από 21-40%, ανάλογα με το κριτήριο που χρησιμοποιείται και τον υποκείμενο πληθυσμό (Li, Ford et al. 2009). Αυτός ο επιπολασμός του προδιαβήτη στο πλαίσιο της παχυσαρκίας ποικίλλει ανάλογα με τη φυλή/εθνικότητα, με το 54% των εφήβων Αφροαμερικανών, το 28% των Ισπανόφωνων εφήβων και το 18% των Λευκών (Nowicka, Santoro et al. 2011). Ο προδιαβήτη είναι 1,7–2,4 φορές υψηλότερος στα αγόρια παρά στα κορίτσια (Menke, Casagrande et al. 2016). Ίσως δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι ο επιπολασμός του προδιαβήτη συνέχισε να αυξάνεται μεταξύ των εφήβων. Για παράδειγμα, χρησιμοποιώντας το κριτήριο της γλυκόζης νηστείας, το 1,8% των εφήβων είχε διαταραχές της γλυκόζης νηστείας το 1988-1994, το 7,0% το 1999-2000 και το 23% το 2007-2008 (Magge, Silverstein et al. 2020). Ωστόσο, υπάρχει μεταβλητότητα στις εκτιμήσεις του HbA1c έναντι της γλυκόζης νηστείας, με το 4,4% των εφήβων στις ΗΠΑ να έχουν προδιαβήτη με κριτήρια HbA1c το 1999–2014 σε σύγκριση με το 15,0% από τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (Lee, Fermin et al. 2017)—υποδηλώνοντας ότι ορισμένα κριτήρια μπορεί να ανιχνεύουν ανωμαλίες σε πρώιμο στάδιο στην εξέλιξη της νόσου. Μια σχολική μελέτη που διεξήγαγε προσυμπτωματικό έλεγχο Ισπανόφωνων και ιθαγενών Αμερικανών μαθητών μέσης εκπαίδευσης με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου ΣΔ2 ανέφερε ότι το 43% είχε προδιαβήτη εξ ορισμού με μειωμένη γλυκόζη νηστείας ή μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη (2008).

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗ

Ο ορισμός του προδιαβήτη βασίζεται μόνο στα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, αφήνοντας ανοιχτό εάν η διαταραχή εμφανίζεται κυρίως στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) ή ΣΔ2. Δεδομένου ότι η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης είναι πιο γρήγορη στον ΣΔ1 σε σύγκριση με την πιο ύπουλη εξέλιξη του ΣΔ2, υπάρχει περισσότερος χρόνος για τους κλινικούς γιατρούς να παρατηρήσουν ανωμαλίες γλυκόζης που σχετίζονται με τον προδιαβήτη στον ΣΔ2 (Jacobsen, Haller et al. 2018). Ως εκ τούτου, η πλειονότητα των προδιαβητών στους εφήβους (όπως στο ενήλικες) φαίνεται να σχετίζεται με ΣΔ2 (Arslanian, Bacha et al. 2018). Σε ορισμένες ομάδες παιδιών και εφήβων, έως και το 45% των νέων περιπτώσεων διαβήτη είναι ΣΔ2. Η έρευνα SEARCH for Diabetes in Youth Study (μια μελέτη επιτήρησης σε πολλά κέντρα στις ΗΠΑ) ανέφερε ότι η φυλετική/εθνοτική κατανομή της επίπτωσης του ΣΔ2 ανά 100.000 εφήβους ηλικίας 15-19 ετών ήταν 49,4 περιπτώσεις μεταξύ των Ινδιάνων της Αμερικής, 22,7 μεταξύ των Αφροαμερικανών, 19,4 μεταξύ ασιατών/κατοίκων των νησιών του Ειρηνικού και 8,73 μεταξύ των λευκών (Dabelea, Bell et al. 2007). Έχει σημειωθεί αύξηση του επιπολασμού του ΣΔ2 παγκοσμίως, συμπεριλαμβανομένης της Ιαπωνίας, της Κίνας, της Ταϊβάν, του Μπαγκλαντές και της Αυστραλίας (Temneanu, Trandafir et al. 2016).

Παρόλο που ο ΣΔ2 έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες, η πλήρης κατανόηση του προδιαβήτη μεταξύ των εφήβων περιπλέκεται περαιτέρω από την υποκείμενη παθοφυσιολογία πίσω από την εξέλιξη από τη φυσιολογική ρύθμιση της γλυκόζης στον προδιαβήτη σε ΣΔ2. Υπό αυτή την έννοια, ο προδιαβήτης μοιράζεται επικαλυπτόμενη παθοφυσιολογία με τον ΣΔ2. Γενικά, η παθοφυσιολογία του ΣΔ2 περιλαμβάνει στοιχεία αντίστασης στην ινσουλίνη και ανεπαρκή απελευθέρωση ινσουλίνης για να ξεπεραστεί αυτή η αντίσταση. Μια μείωση στη λειτουργία των β-κυττάρων σε σχέση με την ευαισθησία στην ινσουλίνη παρατηρήθηκε κατά 40% σε παχύσαρκους νέους με μειωμένη ανοχή γλυκόζης (IGT) και κατά 80% σε παιδιά με παχυσαρκία και ΣΔ2 σε σύγκριση με τους συνομηλίκους τους με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη (NGT) (Bacha, Gungor et al. 2009).

Έτσι, ένα θέμα που επιδεινώνει τον προδιαβήτη είναι η εφηβεία, η οποία σχετίζεται με σημαντική αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη, συμβάλλοντας δυνητικά στην εξέλιξη από τον προδιαβήτη σε ΣΔ2. Σε μία μελέτη με διάρκεια κατά μέσο όρο 3 ετών, μόνο το 8% προχώρησε σε ΣΔ2, με το 65% να μετατρέπεται ξανά σε φυσιολογική ανοχή γλυκόζης (Galderisi, Giannini et al. 2018), ενώ άλλες μελέτες από την Ευρώπη κατέδειξαν μεγαλύτερα ποσοστά εφήβων που επανήλθαν στη φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη μετά την ολοκλήρωση της εφηβείας (Kleber, deSousa et al. 2011). Παράγοντες που συμβάλλουν στην εξέλιξη από τον προδιαβήτη στον ΣΔ2 περιλαμβάνουν τον βαθμό υποκείμενης παχυσαρκίας και το φυλετικό/εθνοτικό υπόβαθρο, με τους μη Ισπανόφωνους μαύρους έφηβους να παρουσιάζουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης σε ΣΔ2 σε σχέση με τους λευκούς εφήβους (Serbis, Giapros et al. 2021).

Τα αφροαμερικανικά παιδιά έχουν 4 φορές μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ΣΔ2 σε σύγκριση με τους Καυκάσιους συνομηλίκους τους (Kelsey, Geffner et al. 2016). Στο πλαίσιο του ίδιου βαθμού ευαισθησίας στην ινσουλίνη και μετά από ενδοφλέβια πρόκληση γλυκόζης, οι Αφροαμερικανοί νέοι έχουν πιο έντονη υπερέκκριση ινσουλίνης σε σύγκριση με λευκούς νέους (Michaliszyn, Lee et al. 2017). Οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης πρώτης και δεύτερης φάσης ήταν υψηλότερες στους Αφροαμερικανούς συμμετέχοντες σε σύγκριση με τους λευκούς μάρτυρες (Hasson, Adam et al. 2010). Παρά την αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, η λειτουργία των β-κυττάρων ήταν πιο επίπεδη στους Αφροαμερικανούς σε σύγκριση με τους Λατινοαμερικανούς εφήβους. Τα ισπανόφωνα παιδιά είναι επίσης πιο

ανθεκτικά στην ινσουλίνη από τα παιδιά του Καυκάσου και αυτή η συσχέτιση είναι επίσης ανεξάρτητη από την περιεκτικότητα σε λίπος στο σώμα. αυξάνοντας τον κίνδυνο εξέλιξης του παιδιατρικού ΣΔ2 σε αυτόν τον πληθυσμό (Goran, Shaibi et al. 2006). Άλλες φυλές/εθνικότητες, συμπεριλαμβανομένων των Μαλαισιανών, Κορεατών, Ταϊβανέζων και Ινδών, υποστηρίζουν την ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης με ακόμη χαμηλότερο BMI από τους Αφροαμερικανούς με αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα δεδομένα είναι ακόμη πιο σπάνια σε εφήβους με προδιαβήτη ασιατικής καταγωγής (Yeow, Pacini et al. 2017).

Ενώ τα μακροπρόθεσμα δεδομένα έκβασης σχετικά με τους εφήβους με ΣΔ2 είναι περιορισμένα, τα διαθέσιμα δεδομένα έχουν δείξει μια άλλη σημαντική διαφορά μεταξύ των νέων και των ενηλίκων με ΣΔ2. Ο ΣΔ2 στη νεολαία (σε σύγκριση με τους νέους με ΣΔ1 ή με τους ενήλικες με ΣΔ2 φαίνεται να είναι ιδιαίτερα επιθετικός και σχετίζεται με πρώιμες επιπλοκές και συννοσηρότητες. Η μελέτη Επαναφοράς Έκκρισης Ινσουλίνης (RISE) περιέγραψε ~25% χαμηλότερη κάθαρση ινσουλίνης σε εφήβους με προδιαβήτη ή πρόσφατη εμφάνιση ΣΔ2 σε σύγκριση με ενήλικες, χρησιμοποιώντας την αναλογία του πεπτιδίου C νηστείας έναντι της ινσουλίνης ως έμμεσο δείκτη της κάθαρσης ινσουλίνης σε ολόκληρο το σώμα (2018). Η ηπατική κάθαρση ινσουλίνης φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη μείωση της λειτουργίας των β-κυττάρων σε παχύσαρκους νέους, καθώς θα μπορούσε να λειτουργήσει ως φύλακας που θα μπορούσε να αποφύγει την υπερφόρτωση ινσουλίνης στην περιφερικούς ιστούς και β-κύτταρα (Galderisi, Polidori et al. 2019). Στη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση της κοόρτης των Επιλογών Θεραπείας για Διαβήτη Τύπου 2 σε Εφήβους και Νέους (TODAY), μετά από 13,3 κατά μέσο όρο χρόνια από τη διάγνωση ΣΔ2, το 54% των συμμετεχόντων είχε παρουσιάσει διαβητική νεφρική νόσο, το 32% είχε παρουσιάσει νευρική νόσο και το 51% είχε σημάδια νόσου του αμφιβληστροειδούς (Bjornstad, Drews et al. 2021). Επιπλέον, οι έφηβοι με ΣΔ2 εμφανίζουν ταχύτερη απώλεια της λειτουργίας των βήτα κυττάρων και υψηλότερο βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη από ότι στους ενήλικες, με υψηλότερο ποσοστό αποτυχίας της αρχικής θεραπείας, όπως καταδεικνύεται στην κοόρτη TODAY (Zeitler, Hirst et al. 2012, Arslanian, Kim et al. 2018). Χρησιμοποιώντας δεδομένα NHANES, τα οποία περιελάμβαναν 2843 εφήβους ηλικίας 12-19 ετών, οι έφηβοι με προδιαβήτη (σε σύγκριση με εκείνους χωρίς) είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν πολλαπλούς καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας, των υψηλών τριγλυκεριδίων νηστείας, χαμηλή HDL-χοληστερόλη και υψηλά επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών (Casagrande, Menke et al. 2018).

Κατά συνέπεια, η έννοια του προδιαβήτη χρησιμοποιείται ευρέως για τον έλεγχο του κινδύνου ΣΔ2 και για τη στόχευση προληπτικών θεραπειών. Επιπλέον, σημαντική καταστροφή των βήτα κυττάρων μπορεί να συμβεί πριν εμφανιστεί η δυσγλυκαιμία. Ως εκ τούτου, η έγκαιρη αναγνώριση και συνεπώς οι πρώιμες παρεμβάσεις θα μπορούσαν ενδεχομένως να μειώσουν τον κίνδυνο πιθανών συννοσηροτήτων.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗ

Παρόλο που καμία μελέτη σε παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχει μέχρι στιγμής αποκαλύψει εάν η έγκαιρη διάγνωση του προδιαβήτη βελτιώνει τη μακροπρόθεσμη έκβαση του ΣΔ2, έμμεσα δεδομένα από μελέτες ενηλίκων δείχνουν ότι οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής μπορούν να καθυστερήσουν ή ενδεχομένως να αποτρέψουν την εξέλιξη σε ΣΔ2. Σε ενήλικες πληθυσμούς, οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής μείωσαν το ποσοστό των ασθενών με προδιαβήτη που εξέλιξαν σε διάστημα 4 ετών σε ΣΔ2 από 33% σε 20% (Knowler, Barrett-Connor et al. 2002, Tuso 2014).

Δεδομένου ότι ο γενικευμένος έλεγχος παιδιών και εφήβων με παχυσαρκία είναι απίθανο να είναι οικονομικά αποδοτικός, η ADA και η Διεθνής Εταιρεία Παιδιατρικού και Εφηβικού Διαβήτη (ISPAD) συνιστούν τον προσυμπτωματικό έλεγχο μόνο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (Mayer-Davis, Kahkoska et al. 2018). Σε αυτούς περιλαμβάνονται τα ασυμπτωματικά παιδιά και οι έφηβοι με παχυσαρκία μετά την έναρξη της εφηβείας ή σε ηλικία ≥ 10 ετών (όποιο συμβεί πρώτο) εάν έχουν έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου: (1) οικογενειακό ιστορικό ΣΔ2 σε μέλος της οικογένειας πρώτου ή δεύτερου βαθμού. (2) μια εθνότητα που σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένων των ιθαγενών Αμερικανών, Αφροαμερικανών, Ισπανόφωνων, Ασιατικών Αμερικανών, Νησιών του Ειρηνικού. (3) ιστορικό διαβήτη στη μητέρα της ασθενούς ή Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης (ΣΔΚ) κατά τη διάρκεια της κύησης του παιδιού· και/ή (4) καταστάσεις ή σημεία που σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας, της μέλαινας ακάνθωσης, του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) και της κατάστασης μικρής ηλικίας για την ηλικία κύησης κατά τη γέννηση (Hannon 2020). Οι συστάσεις της ADA συμβουλεύουν ότι αυτός ο έλεγχος θα πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον κάθε 2-3 χρόνια – νωρίτερα εάν αυξάνεται το BM- συνιστούν έλεγχο με μέτρηση HbA1C και FPG ή με από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (OGTT). Για να θεωρηθούν διαγνωστικά, τα μη φυσιολογικά αποτελέσματα πρέπει να επιβεβαιωθούν είτε χρησιμοποιώντας την ίδια εξέταση σε διαφορετική ημέρα είτε αξιολογώντας μια διαφορετική εξέταση (2021).

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗ

Δεδομένων των διακριτικών χαρακτηριστικών του προδιαβήτη και του ΣΔ2 στους εφήβους, οι παιδιατρικές μελέτες είναι ζωτικής σημασίας. Οι περισσότερες μελέτες σχετικά με την πρόληψη του ΣΔ2 σε παιδιατρικούς πληθυσμούς περιλαμβάνουν εντατικά προγράμματα τρόπου ζωής ως κύρια παρέμβασή τους με μόνο βραχυπρόθεσμες αξιολογήσεις (6 μήνες ή λιγότερο) (Dingle and Brar 2017). Ωστόσο, άλλες μελέτες έχουν αξιολογήσει την επίδραση των φαρμάκων, δίνοντας έμφαση σε σημαντικά φυσιολογικά ζητήματα που μπορεί τελικά αποδεικνύεται ότι αποτρέπει ή καθυστερεί τη διάγνωση του ΣΔ2.

Τροποποιήσεις τρόπου ζωής

Στην παιδιατρική, τα εντατικά προγράμματα τρόπου ζωής είναι οι ακρογωνιαίοι λίθοι στη διαχείριση του προδιαβήτη. Μια προσέγγιση που συνδυάζει αλλαγές διατροφής και φυσικής δραστηριότητας είναι πολύ πιθανό να είναι αποτελεσματική παρέμβαση (DeBoer 2019, Angi and Chiarelli 2020). Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι η αυξημένη εκροή ενέργειας μπορεί να οδηγήσει σε αντισταθμιστική αύξηση στην κατανάλωση τροφής (Blundell, Stubbs et al. 2003), ενώ ο μεμονωμένος θερμιδικός περιορισμός αναμένεται να μειώσει το ο βασικός μεταβολικός ρυθμός (Martin, Heilbronn et al. 2007).

Η σωματική δραστηριότητα έχει ευεργετική επίδραση όχι μόνο που σχετίζεται με την απώλεια βάρους αλλά και στην αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη ανεξάρτητα από την ποσότητα του λιπώδους ιστού (Bell, Watts et al. 2007). Οι Οδηγίες κλινικής πρακτικής της Endocrine Society προτείνουν τουλάχιστον 30 λεπτά μέτριας έως έντονης σωματικής δραστηριότητας κάθε μέρα με στόχο 60 λεπτών ημερησίως (Styne, Arslanian et al. 2017). Συνιστώνται ασκήσεις χαμηλής αερόβιας και αντίστασης συνδυασμένες μαζί καθώς φαίνεται ότι βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη (Nassis, Papantakou et al. 2005). Οι Savoye και συνεργάτες (Savoye, Caprio et al. 2014) δημοσίευσαν τα αποτελέσματα ενός

6μηνου προγράμματος με το όνομα «Bright Bodies Healthy Lifestyle» που περιελάμβανε τυχαιοποιημένο έλεγχο δοκιμή εφήβων με προδιαβήτη που διαγνώστηκε μέσω επιπέδων γλυκόζης OGTT 2 ωρών. Αυτοί οι ερευνητές ανέφεραν ότι σε σύγκριση με τους ελέγχους, αυτή η εντατική παρέμβαση στον τρόπο ζωής είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερες μειώσεις στη γλυκόζη 2 ωρών, καθώς και αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη (Magge, Silverstein et al. 2020). Μια μετα-ανάλυση που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης στην άσκηση σε παχύσαρκους εφήβους έδειξε 40% βελτίωση στο OGTT και 1,02 βελτίωση μονάδας στο μοντέλο ομοιόστασης της αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA-IR), μια εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη με βάση τη γλυκόζη νηστείας και την ινσουλίνη. Αυτή η μετα-ανάλυση περιελάμβανε 15 δοκιμές με συνολικά 556 συμμετέχοντες. Ωστόσο, οι περισσότερες παρεμβάσεις ήταν βραχυπρόθεσμες (6–36 εβδομάδες) (Stoner, Rowlands et al. 2016). Μια πρόσφατη δοκιμή δημοσίευσε τα αποτελέσματά της από τους πρώτους 6 μήνες μιας 24μηνιας διεπιστημονικής προσέγγισης παρέμβασης που περιελάμβανε μια ισορροπημένη διατροφή και κυκλική προπόνηση μεταξύ 242 παιδιών και εφήβων ηλικίας 6 ετών έως 17 ετών με παχυσαρκία (Seo, Lim et al. 2021). Τα προκαταρκτικά δεδομένα έδειξαν βελτίωση στο z-score BMI (-0,14) στην ομάδα άσκησης και μείωση της αδιπονεκτίνης και της περιφέρειας μέσης, ωστόσο θα μπορούσαν να βρουν σημαντική μείωση στο HOMA-IR. Είναι ενδιαφέρον ότι πραγματοποίησαν μια ανάλυση ευαισθησίας με βάση το στάδιο της εφηβείας και βρήκαν σημαντική μείωση στο HOMA-IR όταν έλαβαν υπόψη μόνο τους συμμετέχοντες στην εφηβεία (Seo, Lim et al. 2021).

Επίσης, μια μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 24 μελέτες που αξιολόγησαν τις επιδράσεις της φυσικής δραστηριότητας στην ινσουλίνη νηστείας έδειξε θετικά αποτελέσματα στη βελτίωση της ινσουλίνης νηστείας ως δείκτη παιδιατρικής αντίστασης στην ινσουλίνη, με τα μεγαλύτερα αποτελέσματα φαίνονται μεταξύ εκείνων με υψηλότερο z-scores BMI (Fedewa, Gist et al. 2014). Διαφορετικές προπονητικές παρεμβάσεις, όπως αντίσταση, αερόβια και κυκλική προπόνηση χρησιμοποιήθηκαν μεταξύ των μελετών, καθώς και μη παραδοσιακά παιχνίδια για την ενθάρρυνση της αύξησης των επιπέδων σωματικής δραστηριότητας. Ωστόσο, οι ερευνητές δεν βρήκαν διαφορά μεταξύ των προσεγγίσεων αερόβιας και προπόνησης με αντίσταση, υποδηλώνοντας ότι ο πιο σημαντικός παράγοντας ενός προγράμματος άσκησης που έχει σχεδιαστεί για να έχει αντίκτυπο στην ινσουλίνη νηστείας και στην αντίσταση στην ινσουλίνη σε παιδιά και εφήβους δεν σχετίζεται με έναν συγκεκριμένο τύπο άσκησης, αλλά απλώς ότι τα παιδιά ενθαρρύνονται να είναι ενεργά με κάποιο τρόπο (Fedewa, Gist et al. 2014).

Επιπλέον, άλλες συμπεριφορές υγείας όπως η πρόσληψη τροφής και οι συνήθειες ύπνου μπορούν να επηρεάσουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Για παράδειγμα, ο λιγότερος ύπνος (λιγότερο από 9 ώρες/ημέρα) και η υπνική άπνοια σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη (Sayin and Buyukinan 2016).

Όσον αφορά τη διατροφική πρόσληψη, η ιδανική διατροφική διαχείριση είναι ακόμα υπό συζήτηση. Η κύρια προσέγγιση για τις διατροφικές προσεγγίσεις σε παιδιά και εφήβους, που προτείνεται από την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής, την Αμερικανική Εταιρεία Καρδιάς και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), είναι η αύξηση της κατανάλωσης λαχανικών και φρούτων, η μείωση της πρόσληψης κορεσμένων λιπαρών και πλήρους αφαίρεση ροφημάτων με ζάχαρη (DeBoer 2013, Scharf and DeBoer 2016). Αρκετές μελέτες επιβεβαίωσαν ότι η κατανάλωση τροφών με υψηλότερη περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες συσχετίστηκε με μεγαλύτερη ευαισθησία στην ινσουλίνη (Davis, Alexander et al. 2009). Μια δίαιτα με υψηλότερη πρόσληψη φυτικών ινών προσφέρει αρκετά ευεργετικά αποτελέσματα, όπως αυξημένο κορεσμό, βραδύτερη απορρόφηση υδατανθράκων και προσθήκη τροφής χαμηλής ενέργειας στη διατροφή (Lin, Huybrechts et al. 2015). Οι τροφές χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη μειώνουν τις κορυφές γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα μετά

το φαγητό, διεγείρουν την οξειδωση του λίπους και αυξάνουν τον κορεσμό, ωστόσο η επίδρασή τους στην αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ακόμα ασαφής (Thomas, Elliott et al. 2007).

Αυτές οι συστάσεις για τον τρόπο ζωής είναι μερικές φορές δύσκολο να πραγματοποιηθούν, ειδικά για τους εφήβους. Έτσι, η πρόληψη ή η θεραπεία της παιδικής παχυσαρκίας ως μέσο για πρόληψη του προδιαβήτη θα πρέπει να ξεκινήσει όσο το δυνατόν νωρίτερα. Καθώς οι θεραπευτικές μέθοδοι συχνά έχουν μόνο μέτρια αποτελέσματα, η πρόληψη πρέπει να είναι ο πρωταρχικός στόχος. Η επιτροπή του ΠΟΥ υποστηρίζει ατομικές και κοινοτικές στρατηγικές πρόληψης για την καταπολέμηση της επιδημίας της παχυσαρκίας. Πολλές κατευθυντήριες γραμμές έχουν τονίσει κρίσιμους ρόλους για την κυβέρνηση, την κοινωνία και τις πολιτικές προσεγγίσεις του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης για την ανάληψη δράσης κατά της παιδικής παχυσαρκίας (Ferreira, Nogueira et al. 2020).

Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη, ένα παράγωγο διγουανίδης, είναι ένα από του στόματος αντι-υπεργλυκαιμικό φάρμακο που δρα αναστέλλοντας την παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ, αυξάνοντας την περιφερειακή πρόσληψη γλυκόζης και εμποδίζοντας την απορρόφηση γλυκόζης στο λεπτό έντερο (Soliman, De Sanctis et al. 2020). Η μετφορμίνη έχει επίσης δείξει βελτίωση στα επίπεδα λιπιδίων και δυνητικά καρδιοπροστατευτικά οφέλη σε ασθενείς με παχυσαρκία.

Υπάρχει ακόμα κάποια διαμάχη σχετικά με το όφελος της μετφορμίνης για τη βελτίωση της υπεργλυκαιμίας ή τις επιδράσεις της στην καθυστέρηση της εμφάνισης του ΣΔ2 σε άτομα με προδιαβήτη (Soliman, De Sanctis et al. 2020). Αρκετές κλινικές δοκιμές σε πληθυσμούς με προδιαβήτη—συμπεριλαμβανομένων εφήβων και ενηλίκων— έχουν προτείνει ότι η μετφορμίνη μπορεί να καθυστερήσει ή ακόμα και να σταματήσει η εξέλιξη από τον προδιαβήτη σε ΣΔ2 (Khokhar, Umraichitra et al. 2017). Βελτιώσεις στο BMI, τη γλυκόζη ορού νηστείας, την ινσουλίνη νηστείας, το HOMA-IR και τα επίπεδα λιπιδίων έχουν παρατηρηθεί σε παιδιατρικές τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές που περιλαμβάνουν ασθενείς που λαμβάνουν μετφορμίνη για τη θεραπεία της παχυσαρκίας που σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Σε βραχυπρόθεσμες περιόδους, ορισμένες από αυτές τις μελέτες επιβεβαίωσαν ότι η μετφορμίνη σε συνδυασμό με τυπικές παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής θα μπορούσε να μειώσει το σωματικό βάρος και να βελτιώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε παιδιά και εφήβους με παχυσαρκία. Η πλειονότητα των ερευνών επικεντρώθηκε στις επιδράσεις της μετφορμίνης στην απώλεια βάρους, ενώ η επίδρασή της στην αντίσταση στην ινσουλίνη ήταν λιγότερο συχνή έκβαση για αυτές τις μελέτες. Επιπλέον, ορισμένες από τις μελέτες έχουν διαφορετικές απόψεις σχετικά με το εάν η μετφορμίνη θα μπορούσε να βελτιώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη σε παχύσαρκα παιδιά και έφηβοι (Kay, Alemzadeh et al. 2001, Tagi, Giannini et al. 2019).

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 15 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που αξιολογούσαν τη θεραπεία παιδιών και/ή εφήβων με παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη με μετφορμίνη 1000 mg έως 2000 mg ημερησίως για 6 μήνες διαπίστωσε ότι περισσότερες από τις μισές μελέτες ανέφεραν μεγαλύτερη πτώση του BMI με μετφορμίνη σε σύγκριση με τους ελέγχους (μέση μείωση -1,3 kg/m²) και περίπου το ένα τέταρτο των δοκιμών ανέφεραν σημαντικές μειώσεις στο HOMA-IR μετά από θεραπεία με μετφορμίνη (μέση μείωση σε σύγκριση με τον έλεγχο -0,6) (Mead, Atkinson et al. 2016). Επιπλέον, χαμηλή δόση μετφορμίνης (850 mg/ημέρα) σε παιδιατρικούς ασθενείς με παχυσαρκία και

δείκτες κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο ήταν αποτελεσματική, καλά ανεκτή και έδειξε βελτιώσεις στη σύσταση του σώματος και στους δείκτες φλεγμονής, που θα μπορούσαν ενδεχομένως να μεταφραστούν σε μακροπρόθεσμα οφέλη για την υγεία (Bassols, Martínez-Calcerrada et al. 2019).

Από την άλλη πλευρά, η μετφορμίνη δεν είχε τον ίδιο βαθμό επιτυχίας στη θεραπεία του ΣΔ2 στους νέους σε σύγκριση με τα δεδομένα που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες. Αυτό φάνηκε στην προαναφερθείσα μελέτη TODAY, μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή 669 συμμετεχόντων ηλικίας 12-17 ετών με πρόσφατα διαγνωσμένο ΣΔ2 (μέσος όρος 7,8 μήνες) (Zeitler, Hirst et al. 2012). Αυτή η κοόρτη παρουσίασε υψηλό ποσοστό αποτυχίας θεραπείας κατά 5 χρόνια με μονοθεραπεία με μετφορμίνη, η οποία ήταν πιο διαδεδομένη στους παιδιατρικούς (51,7%) έναντι των ενηλίκων (21%) του ΣΔ2, παρά την καλή συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή (80%). Είναι ενδιαφέρον ότι η προσθήκη ροσιγλιταζόνης ήταν ανώτερη από τη μόνο μετφορμίνη. Ωστόσο, η προσθήκη μιας εντατικής παρέμβασης στον τρόπο ζωής δεν ήταν πιο αποτελεσματική από τη μετφορμίνη μόνη της. Αυτή η μελέτη ενίσχυσε την ιδέα της πρόωρης και ταχείας επιδείνωσης της λειτουργίας των βήτα κυττάρων στον ΣΔ2 στην παιδική ηλικία και την εφηβεία σε σύγκριση με τους ενήλικες με πρόσφατα διαγνωσμένο ΣΔ2. Αυτό τονίζει την ανάγκη για επιθετική πρόληψη και τελικά συνδυαστική θεραπεία ή θεραπεία με ινσουλίνη νωρίς μετά τις διαγνώσεις, συχνά μέσα σε λίγα χρόνια (Zeitler, Hirst et al. 2012).

Συμπερασματικά, η μετφορμίνη φαίνεται να έχει θετική επίδραση στην ευαισθησία στην ινσουλίνη. Ωστόσο, οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για την παιδιατρική παχυσαρκία του 2017 από την Endocrine Society και τις συστάσεις της ADA προτείνουν ότι θα πρέπει να εισάγεται μόνο σε ορισμένους ασθενείς. Η θεραπεία με μετφορμίνη θα πρέπει να εξετάζεται επιπλέον της παρέμβασης στον τρόπο ζωής σε εφήβους υψηλού κινδύνου. Αυτά τα χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου περιλαμβάνουν ισχυρό οικογενειακό ιστορικό ΣΔ2, BMI μεγαλύτερο από 35 kg/m² και γλυκαιμικά κριτήρια για τον προδιαβήτη (IGT, IFT και HbA1C > 5,7%) (2021). Ακόμα κι έτσι, τα μακροπρόθεσμα οφέλη της μετφορμίνης, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης του διαβήτη, στα παιδιά θα απαιτήσουν περαιτέρω ανάλυση της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Ανάλογα πεπτιδίου τύπου γλυκαγόνης (GLP-1).

Το πεπτίδιο που μοιάζει με γλυκαγόνη (GLP-1) είναι μέρος της οικογένειας των ορμονών ινκρετίνης, οι οποίες απελευθερώνονται μετά την πρόσληψη θρεπτικών συστατικών με την ικανότητα να αυξάνουν τις εκκριτικές αποκρίσεις ινσουλίνης σε περιόδους που σχετίζονται με υπεργλυκαιμία (Nauck, Quast et al. 2021). Προτείνεται ότι υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί που οδηγούν σε μειώσεις στη γλυκόζη του αίματος: (α) δράσεις που σχετίζονται με την απελευθέρωση ινσουλίνης που εξαρτάται από τη γλυκόζη, (β) καταστολή της υπερέκκρισης γλυκαγόνης (εκτός από την περίπτωση της υπογλυκαιμίας) και (γ) επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης, η οποία έχει συσχετιστεί με διαυγή επιδράσεις στις εκδρομές γλυκόζης αίματος μετά το φαγητό (Flint, Raben et al. 1998). Ένα μεγάλο μέρος της επίδρασης των φαρμακολογικών δόσεων GLP-1 φάνηκε να σχετίζεται με οξείες μειώσεις της όρεξης, αυξημένο κορεσμό και μειωμένη θερμιδική πρόσληψη (Nauck, Quast et al. 2021).

Πρόσφατα, ένας από τους αγωνιστές GLP-1, η λιραγλουτίδη, εγκρίθηκε για τη διαχείριση της παχυσαρκίας σε παιδιά άνω των 12 ετών. Η λιραγλουτίδη είναι ένας αγωνιστής του

υποδοχέα GLP-1 (GLP-1RA) που έχει 97% ομολογία με το ενδογενές GLP-1 και μπορεί να χορηγηθεί ως υποδόρια ένεση μία φορά την ημέρα (Holst 2007). Αυτή η έγκριση βασίστηκε σε αποτελέσματα που δημοσιεύθηκαν πέρυσι που δείχνουν ότι η λιραγλουτίδη 3,0 mg μία φορά την ημέρα (μαζί με τις τροποποιήσεις του τρόπου ζωής) έχει αντίκτυπο στο BMI και στο σωματικό βάρος μεταξύ των εφήβων με παχυσαρκία και δυσκολία στη διαχείριση του βάρους τους με τροποποιήσεις τρόπου ζωής μόνοι τους. Εντούτοις, μετά την περίοδο εκτέλεσης των 12 εβδομάδων, δεν υπήρχαν ουσιαστικές διαφορές στην αρτηριακή πίεση, τις ανωμαλίες των λιπιδίων, τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ή την HbA1c (Kelly, Auerbach et al. 2020).

Παρόλο που ο FDA ενέκρινε τη λιραγλουτίδη το 2019 για τη διαχείριση του ΣΔ2 σε παιδιά ηλικίας άνω των 10 ετών, υπάρχει έλλειψη δεδομένων για τη χρήση της σε παιδιατρικούς ασθενείς με προδιαβήτη. Απαιτούνται κλινικές δοκιμές σε ευρύτερους πληθυσμούς για να προσδιοριστεί ο ρόλος του στη θεραπεία της αντίστασης στην ινσουλίνη στα παιδιά. Επιπλέον, το υψηλό κόστος της θεραπείας με λιραγλουτίδη για την παχυσαρκία και η τελική ανάκτηση βάρους μετά τη διακοπή την καθιστούν αμφισβητήσιμη προσέγγιση για τη μακροπρόθεσμη διαχείριση βάρους μεταξύ των εφήβων, οι οποίοι θα χρειάζονταν μια ολόκληρη θεραπεία για να διατηρήσουν την πτώση σωματικού βάρους κατά 4 κιλά (Kelly, Auerbach et al. 2020).

Άλλα φάρμακα

Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για απώλεια βάρους όπως η sibutramine και η orlistat έχει επίσης αποδειχθεί ότι βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε παιδιά και εφήβους, αν και η χρήση τους σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενη και εξακολουθεί να απαιτεί προσεκτική σκέψη πριν από τη χρήση. Υπάρχουν επίσης ορισμένα δεδομένα ότι οι αγωνιστές γάμμα του υποδοχέα που ενεργοποιείται από τον πολλαπλασιαστική υπεροξεισωμάτων (PPAR) θα μπορούσαν να βελτιώσουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη στους εφήβους (Zeitler, Hirst et al. 2012).

Όσον αφορά τη sibutramine, αξιολογήθηκε σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, η οποία περιελάμβανε 82 εφήβους ηλικίας 13 έως 17 ετών, οι οποίοι έδειξαν μεγαλύτερη απώλεια βάρους με τη sibutramine σε σύγκριση με τη συμπεριφορική θεραπεία και το εικονικό φάρμακο (Berkowitz, Wadden et al. 2003). Μετά από 12 μήνες Μετά την παρακολούθηση, οι ερευνητές ανέφεραν επίσης βελτίωση στο HOMA-IR (Berkowitz, Wadden et al. 2003). Η ορλιστάτη αξιολογήθηκε σε 20 εφήβους με συννοσηρότητες που σχετίζονται με την παχυσαρκία και μετά από 6 μήνες θεραπείας, οι συμμετέχοντες εμφάνισαν βελτιώσεις στο BMI, στην ολική και LDL χοληστερόλη, στην ευαισθησία στην ινσουλίνη που προέρχεται από OGTT και επιδράσεις HOMA-IR που ήταν μεγαλύτερες μεταξύ των λευκών συμμετεχόντων. Ωστόσο, το κύριο πρόβλημα με την ορλιστάτη είναι το γεγονός ότι η ανεκτικότητα της είναι συχνά πολύ κακή λόγω του υψηλού ποσοστού μετεωρισμού και της ακράτειας κοπράνων (McDuffie, Calis et al. 2004).

Μια άλλη μελέτη αξιολόγησε τη χρήση της ροσιγλιταζόνης σε 21 εφήβους με παχυσαρκία με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη. Περισσότεροι έφηβοι στην ομάδα της ροσιγλιταζόνης επέστρεψαν στη φυσιολογική ανοχή γλυκόζης έναντι εικονικού φαρμάκου (58% έναντι 44%), που σχετίζεται με αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (από υπερινσουλιναϊμικό-ευγλυκαιμικό σφιγκτήρα) και τη λειτουργία των βήτα κυττάρων, όπως μετρήθηκε με OGTT (Cali, Pierpont et al. 2011).

Βαριατρική επέμβαση

Σε πολλές περιπτώσεις, η επίτευξη ή η διατήρηση της απώλειας βάρους μπορεί να είναι δύσκολη, ιδιαίτερα σε νεαρούς πληθυσμούς. Ως εκ τούτου, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χειρουργική επέμβαση απώλειας βάρους ως αποτελεσματική θεραπεία για τη σοβαρή πάθηση της παχυσαρκίας στους εφήβους (Pratt, Browne et al. 2018). Είναι σημαντικό ότι η βαριατρική χειρουργική έχει ως αποτέλεσμα συνολική παρατεταμένη βελτίωση του BMI, ενώ τα φάρμακα μειώνουν μόνο τον BMI ενώ ο ασθενής τα παίρνει. Οι ενδείξεις για χειρουργική επέμβαση απώλειας βάρους περιλαμβάνουν BMI μεγαλύτερο από 35 kg/m² με μείζονες συννοσηρότητες παχυσαρκίας συμπεριλαμβανομένου ΣΔ2, σοβαρές ανωμαλίες ύπνου (μέτρια έως ακραία άπνοια ύπνου), ψευδοεγκεφαλικό όγκο, εξουθενωτικά ορθοπεδικά προβλήματα και μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH). Οι έφηβοι είναι επίσης υποψήφιοι για βαριατρική χειρουργική εάν έχουν BMI ≥ 40 kg/m² με ήπιες επιπλοκές παχυσαρκίας όπως υπέρταση, ανωμαλίες λιπιδίων, ορθοπεδικά προβλήματα, ήπια ή μέτρια άπνοια ύπνου και ακραία ψυχολογική δυσφορία λόγω της παχυσαρκίας τους (Sarr 2014).

Μαζί με τη μείωση του μεγέθους του γαστρικού μεγέθους που συνεπάγονταν και οι δύο διαδικασίες, τόσο η γαστρική παράκαμψη roux-and-y (RYGB) όσο και η κάθετη γαστρεκτομή με μανίκι (VSG) έχουν ως αποτέλεσμα μείωση της όρεξης και συνεπώς βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Και οι δύο προσεγγίσεις μειώνουν τις συγκεντρώσεις γκρελίνης και μειώνουν τα ορεξιγονικά της αποτελέσματα (αύξηση της όρεξης) και ταυτόχρονα αυξάνουν τις ανορεξιγόνες ινκρετίνες όπως το πεπτίδιο 1 που μοιάζει με γλυκαγόνο και το πεπτίδιο YY, ως μέσο περιορισμού της όρεξης και αύξησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (Karamanakis, Vagenas et al. 2008).

Μια προοπτική, πολλαπλή μελέτη παρατήρησης που περιελάμβανε 5 ακαδημαϊκά κέντρα, με τίτλο The Teen Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (Teen-LABS), έδειξε 61% υπερβολική απώλεια βάρους σε 1 έτος και 62% υπερβολική απώλεια βάρους στα 2 χρόνια μετά τη βαριατρική χειρουργική (Alqahtani, Antonisamy et al. 2012). Θετικές επιδράσεις του RYGB στις παραμέτρους ομοιόστασης της γλυκόζης φάνηκαν σε μια μελέτη που περιελάμβανε 22 εφήβους με ακραία παχυσαρκία, οι οποίοι κατάφεραν να επιτύχουν μια πτώση του BMI τους από 61 σε 39 kg/m² που ισοδυναμεί με μείωση κατά 38% του BMI τους (Lawson, Kirk et al. 2006). Τα αποτελέσματα της βαριατρικής χειρουργικής περιλαμβάνουν αναστροφή του ΣΔ2, διακοπή των περισσότερων φαρμάκων για τον διαβήτη (Inge, Miyano et al. 2009), βελτιώσεις στην ομοιόσταση της γλυκόζης σε πληθυσμούς χωρίς διαβήτη (Korner, Bessler et al. 2005) και αυξημένη ευαισθησία και έκκριση ινσουλίνης (Inge, Prigeon et al. 2015).

Η μελέτη Teen-LABS ανέφερε επίσης ότι το 39% των εγγεγραμμένων ασθενών είχαν περισσότερες από 4 κύριες συννοσηρότητες που σχετίζονται με την παχυσαρκία κατά την έναρξη. Κατά τη στιγμή της επέμβασης 20 έφηβοι είχαν ΣΔ2 και μετά από 3 χρόνια παρακολούθησης, το 95% εμφάνισε ύφεση του ΣΔ2, το 76% ύφεση του προδιαβήτη (που είχε σημειωθεί σε 13 από τους 17 ασθενείς), το 74% έδειξε ομαλοποίηση της αρτηριακής πίεσης (σημειώθηκε σε 56 από 76 με αρχική υπέρταση) και ομαλοποίηση του 66% των λιπιδικών προφίλ (εμφανίστηκαν σε 84 από τους 128 ασθενείς) (Rosenthal, Diaz et al. 2012).

Πρόληψη της Παχυσαρκίας

Δεδομένης της σταθερής συσχέτισης μεταξύ της παχυσαρκίας και του διαβήτη 2, πολλοί συγγραφείς δίνουν έμφαση στη μείωση του βάρους ή στη διατήρηση υγιούς βάρους κατά τη διάρκεια της παιδικής και εφηβικής ηλικίας ως το απόλυτο μέσο πρόληψης του ΣΔ2. Συνολικά, η ανάπτυξη και η εφαρμογή πολιτικών πρόληψης της παχυσαρκίας θα πρέπει 1) να αντιμετωπίζει παράγοντες που συμβάλλουν στην παχυσαρκία, 2) να στοχεύει τα εμπόδια στην αλλαγή του τρόπου ζωής σε προσωπικό, περιβαλλοντικό και κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και 3) να περιλαμβάνει ενεργά διαφορετικά επίπεδα διακυβέρνησης, τα σχολεία και τα κέντρα υγείας.

ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ και τη Διεθνή Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής (FIGO), η υπεργλυκαιμία στην εγκυμοσύνη (HIP) μπορεί να ταξινομηθεί είτε διαβήτη προ κύησης, σακχαρώδη διαβήτη κύησης (GDM) ή διαβήτη στην εγκυμοσύνη (DIP) (Hod, Karur et al. 2015). Ο διαβήτη προ κύησης περιλαμβάνει γυναίκες με γνωστούς τύπου 1, τύπου 2 ή πιο σπάνιες μορφές διαβήτη πριν την εγκυμοσύνη. GDM μπορεί να εμφανιστεί ανά πάσα στιγμή κατά την προγεννητική περίοδο και δεν αναμένεται επιμένουν μετά τον τοκετό (Immanuel and Simmons 2017). Ο DIP ισχύει για εγκύους με υπεργλυκαιμία που διαγνώστηκαν για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης και πληρούν τα κριτήρια του ΠΟΥ για διαβήτη στην μη έγκυο κατάσταση. Το DIP ανιχνεύεται καλύτερα κατά το πρώτο τρίμηνο (Guariguata, Linnenkamp et al. 2014). Έχει υπολογιστεί ότι οι περισσότερες (75%–90%) περιπτώσεις HIP είναι GDM (2014).

Εμφανή συμπτώματα υπεργλυκαιμίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι σπάνια και μπορεί να είναι δύσκολο να διακριθούν από τα φυσιολογικά συμπτώματα εγκυμοσύνης. Ως αποτέλεσμα, συνιστάται ένα OGTT για τον έλεγχο για GDM για όλες τις γυναίκες μεταξύ 24ης και 28ης εβδομάδας κύησης, αλλά για γυναίκες υψηλού κινδύνου, ο προληπτικός έλεγχος θα πρέπει να γίνεται νωρίτερα (2014). Τα διαγνωστικά κριτήρια για το GDM ποικίλλουν και παραμένουν αμφιλεγόμενα, περιπλέκοντας τη σύγκριση των ερευνητικών δεδομένων. Έχει γίνει μια κίνηση προς τα διαγνωστικά κριτήρια που υποστηρίζει ο International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)/WHO (Metzger, Gabbe et al. 2010) και αυτό είχε ως αποτέλεσμα γενική αύξηση του συνολικού επιπολασμού του GDM (Song, Lyu et al. 2018). Συνήθως, ένα OGTT εκτελείται με τη μέτρηση της συγκέντρωσης γλυκόζης πλάσματος σε νηστεία καθώς και μία και δύο ώρες μετά την κατάποση 75 γραμμαρίων γλυκόζης. Για διάγνωση GDM, τα κριτήρια που συνιστώνται επί του παρόντος σε ολόκληρο τον κόσμο συνοψίζονται στον Πίνακα 1.1.

Εκτός από αυτές τις γυναίκες με υπεργλυκαιμία νωρίς στην εγκυμοσύνη, το GDM εμφανίζεται σε γυναίκες με ανεπαρκή ικανότητα έκκρισης ινσουλίνης ώστε να ξεπεραστεί η μειωμένη δράση της ινσουλίνης (αντίσταση στην ινσουλίνη) λόγω της παραγωγής της από τον πλακούντα καθώς εξελίσσεται η εγκυμοσύνη. Οι παράγοντες κινδύνου για GDM περιλαμβάνουν τη μεγαλύτερη ηλικία, το υπερβολικό βάρος και παχυσαρκία, προηγούμενο GDM, υπερβολική αύξηση βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, πολυκυστικό σύνδρομο ωοθηκών, κάπνισμα και ιστορικό θνησιγένειας ή γέννησης βρέφους με συγγενή ανωμαλία. Το GDM είναι πιο κοινό σε ορισμένες εθνικές ομάδες.

Το GDM συνήθως υπάρχει ως παροδική διαταραχή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και υποχωρεί μόλις τελειώσει η εγκυμοσύνη. Ωστόσο, έγκυες γυναίκες με υπεργλυκαιμία διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν GDM σε επόμενες εγκυμοσύνες. Επιπλέον, ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2 είναι ιδιαίτερα υψηλός στα τρία έως έξι χρόνια μετά από GDM και μπορεί να εμφανιστεί κάτω των 40 ετών. Οι κίνδυνοι παραμένουν αισθητά ανυψωμένοι στη συνέχεια (Song, Lyu et al. 2018). Λαμβάνοντας υπόψη το υψηλό κίνδυνο πρώιμης έναρξης διαβήτη τύπου 2 και το γεγονός ότι προηγούμενο GDM αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (CVD), με ή χωρίς διαβήτη τύπου 2, οποιαδήποτε αλλαγή τρόπου ζωής θα πρέπει να γίνει εντός τριών ετών από την εγκυμοσύνη ώστε να επιτευχθεί το μέγιστο όφελος για την πρόληψη του διαβήτη (You, Hu et al. 2021). Μωρά που γεννιούνται από μητέρες με GDM έχουν επίσης υψηλότερο κίνδυνο για παχυσαρκία κατά τη διάρκεια της ζωής και για ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 (Fetita, Sobngwi et al. 2006).

Γυναίκες με υπεργλυκαιμία που ανιχνεύθηκε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανεπιθύμητων εκβάσεων εγκυμοσύνης. Αυτά περιλαμβάνουν υψηλή αρτηριακή πίεση (συμπεριλαμβανομένης της προεκλαμψίας) και

ένα μεγάλο μωρό για την ηλικία κύησης («μακροσωμία»), που μπορεί να κάνει έναν φυσιολογικό τοκετό δύσκολο και επικίνδυνο, με το μωρό πιο επιρρεπές σε κατάγματα και νευρικές βλάβες. Αναγνώριση υπεργλυκαιμίας στην εγκυμοσύνη, συνδυαστικά με καλό έλεγχο της γλυκόζης του αίματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί μειώσει αυτούς τους κινδύνους. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που είναι γνωστό ότι έχουν διαβήτη πριν από την εγκυμοσύνη θα πρέπει να λάβουν συμβουλές πριν από τη σύλληψη, θεραπεία με υψηλότερη δόση φολικού οξέος, ανασκόπηση φαρμάκων, εντατική διαχείριση του διαβήτη και αρογραμματοσμένη προσέγγιση στην εγκυμοσύνη.

Όλες οι γυναίκες που έχουν HIP – είτε ήταν GDM, στο παρελθόν αδιάγνωστο DIP ή υπάρχον και γνωστό διαβήτη – απαιτούν βέλτιστη προγεννητική φροντίδα και κατάλληλη βοήθεια στη μεταγεννητική διαχείριση. Γυναίκες με υπεργλυκαιμία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να είναι σε θέση να ελέγχουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα τους μέσω υγιούς διαίτας, διαχείρισης βάρους, μέτριας άσκησης και παρακολούθησης της γλυκόζης του αίματος. Οι επαγγελματίες υγείας είναι σημαντικό να υποστηρίζουν την αυτοδιαχείρισή τους και επίσης να αναγνωρίζουν πότε χρειάζονται ιατρικές (π.χ. συνταγογράφηση ινσουλίνης ή/και από του στόματος φαρμάκων) ή μαιευτικές παρέμβασεις.

Criteria	Fasting		1-hour		2-hour		3-hour	
	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L
NDDG (USA)*	105	5.9	190	10.6	165	9.2	145	8.1
Carpenter Coustan (USA)*	95	5.3	180	10.0	155	8.6	140	7.8
CDA	95	5.3	191	10.6	160	9.0	–	–
WHO 1985	140	7.8	–	–	140	7.8	–	–
WHO 1999	126	7.0	–	–	140	7.8	–	–
IADPSG/ADA WHO/FIGO	92	5.1	180	10	153	8.5	–	–
(DIPSI non-fasting)	–	–	–	–	–	7.8	–	–
NICE (UK)	–	5.6	–	–	–	7.8	–	–

ADA = American Diabetes Association; NDDG = National Diabetes Data Group; CDA = Canadian Diabetes Association; DIPSI = Diabetes in Pregnancy Society of India; WHO = World Health Organization; IADPSG = International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups. NICE = National Institute for Clinical Excellence; FIGO = International Federation of Gynaecology and Obstetrics

* after 50g glucose challenge test-if positive, uses 100g glucose load, at least two need to be positive

Πίνακας 1: Διαγνωστικά κριτήρια από μελέτες εκτίμησης υπεργλυκαιμίας στην εγκυμοσύνη

Πηγή: Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes research and clinical practice. 2021:109119

ΑΛΛΟΙ ΤΥΠΟΙ ΔΙΑΒΗΤΗ

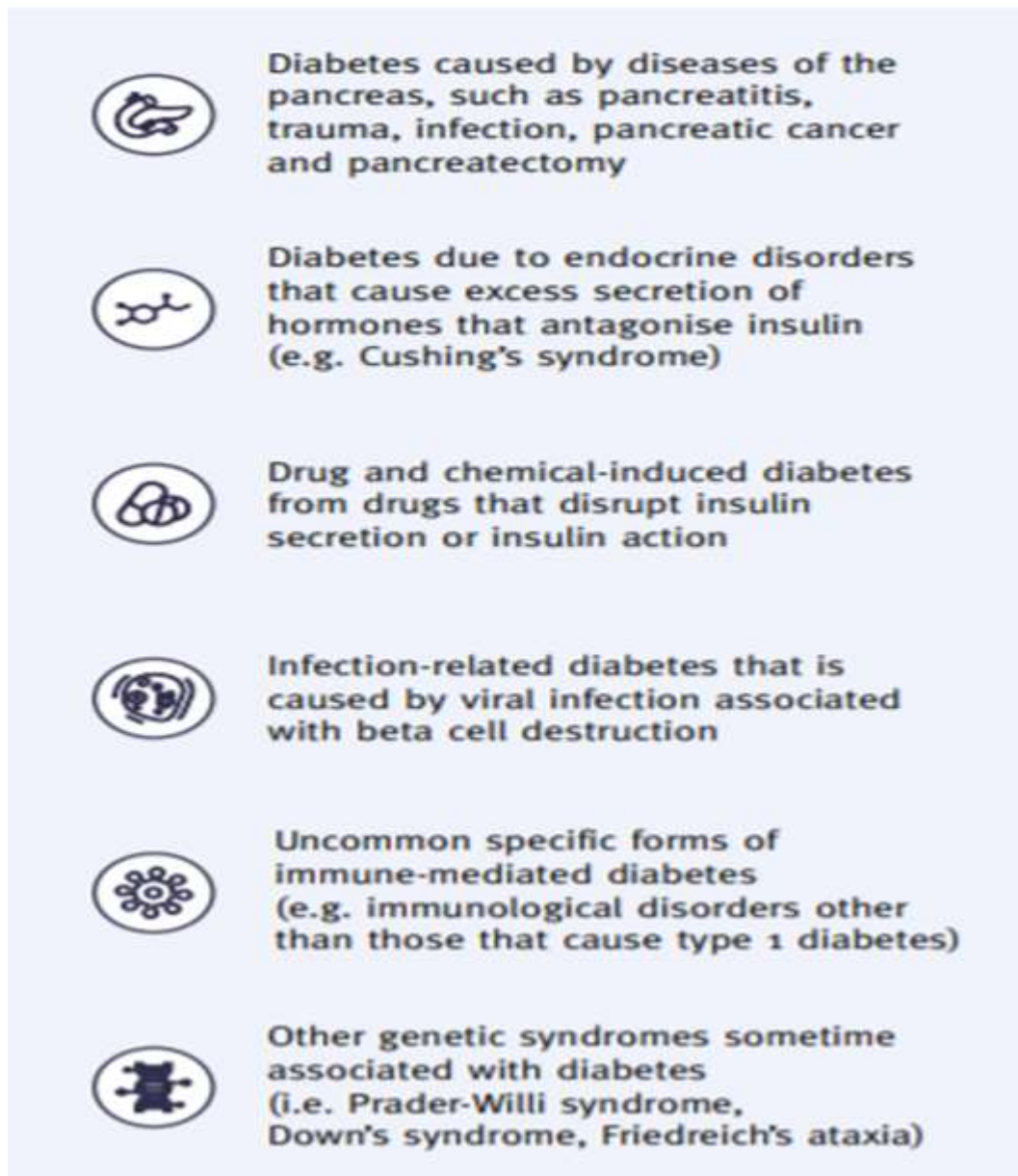
Η πρόσφατα δημοσιευμένη έκθεση του ΠΟΥ για την ταξινόμηση του σακχαρώδους διαβήτη απαριθμεί έναν αριθμό «άλλων ειδικών τύπων» του διαβήτη, συμπεριλαμβανομένου του μονογενούς διαβήτη και τον κάποτε ονομαζόμενο «δευτεροπαθή διαβήτη».

Ο μονογενής διαβήτης, όπως υποδηλώνει το όνομα, προκύπτει από μεμονωμένο γονίδιο παρά τη συμβολή πολλαπλών γονιδίων και περιβαλλοντικοί παράγοντες, εν αντιθέση με τον διαβήτη τύπου 1 και 2. Ο μονογενής διαβήτης είναι πολύ λιγότερο συχνός και αντιπροσωπεύει το 1,5–2% όλων των περιπτώσεων, αν και αυτό μπορεί κάλλιστα να είναι μια υποεκτίμηση καθώς συχνά διαγιγνώσκεται λανθασμένα ως είτε διαβήτης τύπου 1 ή τύπου 2 (Hattersley, Greeley et al. 2018).

Αυτές οι μονογονικές μορφές παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα, από νεογνικό σακχαρώδη διαβήτη (μερικές φορές ονομάζεται «μονογενής διαβήτης της βρεφικής ηλικίας»), όψιμης έναρξης διαβήτης των νέων (MODY) και σπάνιες συνδρομικές ασθένειες που σχετίζονται με διαβήτη (Vaxillaire, Bonnefond et al. 2012). Αν και σπάνιες, αυτές οι μορφές μπορούν να χρησιμεύσουν ως «ανθρώπινα μοντέλα νοκ-άουτ», παρέχοντας ενόραση για την παθογένεια του διαβήτη (Cnop, Toivonen et al. 2017).

Από κλινική άποψη, η ακριβής διάγνωση του μονογενούς διαβήτη είναι σημαντική γιατί, σε ορισμένες περιπτώσεις, η θεραπεία μπορεί να προσαρμοστεί στο συγκεκριμένο γενετικό ελάττωμα (Hattersley, Greeley et al. 2018). Περαιτέρω διάκριση μεταξύ των 14 διαφορετικών υπο-τύπων MODY οδηγούν όχι μόνο σε διαφορές στην κλινική διαχείριση αλλά διαφορετικές προβλέψεις του κίνδυνου επιπλοκών. Τα τελευταία χρόνια, με τη συσσώρευση των μελετών συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα, μια ανακαλύφθηκαν πολλές μονογονικές μορφές διαβήτη (Flannick, Johansson et al. 2016). Έτσι η αληθινή επικράτηση αυτών των τύπων μπορεί να υποτιμηθεί. Ο διαβήτης μπορεί επίσης να προκύψει ως συνέπεια άλλων συνθηκών. Αυτοί οι άλλοι συγκεκριμένοι τύποι διαβήτη είναι που αναφέρονται παρακάτω, σύμφωνα με τον πιο πρόσφατη ταξινόμηση του ΠΟΥ.

Άλλοι τύποι διαβήτη περιλαμβάνουν: διαβήτη προερχόμενο από νόσου του παγκρέατος όπως παγκρεατίτιδα, τραύμα, λοίμωξη, καρκίνο παγκρέατος και αφαίρεση παγκρέατος, διαβήτη οφειλόμενου σε ενδοκρινικές διαταραχές που προκαλούν αυξημένη παραγωγή ορμονών που ανταγωνίζονται την ινσουλίνη (πχ. Σύνδρομο Cushing), διαβήτης επαγόμενος από φάρμακα και χημικά που διακόπτουν την έκκριση ή τη δράση της ινσουλίνης, διαβήτης σχετιζόμενος με ιογενή λοίμωξη που προκάλεσε καταστροφή β-κυττάρων, διαβήτης προκαλούμενος από ανοσολογικούς μηχανισμούς πέραν του κλασικού τύπου 1 και διαβήτης σε γενετικά σύνδρομα όπως Prader-willi και Down.



Εικόνα 6: Άλλοι τύποι διαβήτη

Πηγή: Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. *IDF diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes research and clinical practice. 2021:109119*

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

Για να επιτευχθεί η βέλτιστη ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη, κρίνεται απαραίτητη η συχνή αξιολόγηση και η ακριβής καταγραφή του ελέγχου γλυκόζης. Η γλυκοζυλιωμένη (πιο ορθά γλυκιωμένη) αιμοσφαιρίνη (HbA1c/A1c) σε συνδυασμό με τον αυτοέλεγχο της γλυκόζης αίματος (self-monitoring of blood glucose-SMBG), αποτελούν τις gold-standard μεθόδους για τον έλεγχο και τους θεραπευτικούς στόχους τόσο στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 όσο και στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, καθώς στηριζόμενοι σε αυτές επιτυγχάνεται καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση και λιγότερες μικρο- και μακρο-αγγειακές επιπλοκές (Nathan, Genuth et al. 1993, 1998).

Με την έλευση νέων τεχνολογιών για την εκτίμηση της γλυκαιμίας, την εμφάνιση πρόσφατων δεδομένων που συνδέουν την υπογλυκαιμία με δυσμενείς επιπτώσεις και τη διαρκώς αυξανόμενη γνώση πάνω στους περιορισμούς που αφορούν την γλυκοζυλιωμένη και τον αυτοέλεγχο, κατέστη σαφές ότι νέα metrics πρέπει να ενσωματωθούν για να είναι δυνατή μια πληρέστερη και πιο αντικειμενική εκτίμηση της δυναμικής φύσης της γλυκόζης και για να επιτευχθεί καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος και λιγότερες επιπλοκές. Πέραν της γλυκοζυλιωμένης έχουν προταθεί και κάποιοι ακόμη νέοι βιοδείκτες.

Οι γλυκαιμικοί βιοδείκτες χρησιμοποιούνται σαν μέτρα εκτίμησης του κινδύνου εμφάνισης χρόνιων επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη. Αποτελούν μια ένδειξη για να προσδιοριστεί εάν η μέση τιμή της γλυκόζης ενός ασθενούς έχει διατηρηθεί σε ένα συγκεκριμένο εύρος στόχου για μια καθορισμένη περίοδο ανάλογα με τον βιοδείκτη που χρησιμοποιείται την εκάστοτε στιγμή. Τη δεδομένη στιγμή υπάρχουν και χρησιμοποιούνται τέσσερις κλινικοί βιοδείκτες: A1C, γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες: φρουκτοζαμίνη (FA) και γλυκοζυλιωμένη λευκωματίνη (GA), με την τελευταία να μην είναι κλινικά διαθέσιμη στις Ηνωμένες Πολιτείες και 1, 5-ανυδρογλουσιτόλη(1,5-AG).

ΓΛΥΚΙΩΜΕΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ

Η A1c σχηματίζεται από την γλυκίωση της αιμοσφαιρίνης και σε πληθυσμούς με φυσιολογικό αιματολογικό προφίλ, αντανακλά τη μέση γλυκαιμία τις προηγούμενες 8-12 εβδομάδες. Η περιοδική παρακολούθηση της A1C και ο αυτοέλεγχος των επιπέδων γλυκόζης προγευματικά και μεταγευματικά, αποτελούν μέχρι και σήμερα τις κύριες μεθόδους για την αξιολόγηση του ελέγχου του σακχαρώδους διαβήτη (2017). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ένωσης Διαβήτη (ADA) 2007, η τιμή της HbA1c θα πρέπει να διατηρηθεί κάτω από 7% σε όλους τους διαβητικούς. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη δεν περιλαμβάνει μόνο την HbA1c αλλά και τις και άλλες αιμοσφαιρίνες και και όλες μαζί αποτελούν το κλάσμα HbA1 της αιμοσφαιρίνης των ενηλίκων με την HbA1c να αποτελεί το κυρίαρχο κλάσμα (Nitin 2010). Καταστάσεις οι οποίες εμπλέκονται με τη διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων επηρεάζουν την τιμή της ανεξάρτητα από τα γλυκαιμικά επίπεδα. Ο βαθμός που θα επιδράσουν στην A1C δεν μπορεί να εκτιμηθεί και να υπολογιστεί ακριβώς. Υψηλότερες τιμές A1C έχουν περιγραφεί σε μειονότητες, κυρίως Αφροαμερικανούς (AA), με διαφορετικά γλυκαιμικά προφίλ και ανεξαρτήτως γλυκαιμίας (Saydah, Cowie et al. 2007, Herman, Dungan et al. 2009). Οι

διαφορές στη διαπερατότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων στη γλυκόζη και η ενζυματική δραστηριότητα του ρυθμού παραγωγής της A1C είναι μερικοί από τους μηχανισμούς που προτείνονται (Yudkin, Forrester et al. 1990, Khera, Joiner et al. 2008).

Η έλευση νέων βιοδεικτών που δεν βασίζονται στην επιβίωση των RBC ή στην διαπερατότητα της ενδοκυτταρικής γλυκόζης έχει θέσει υπό αμφισβήτηση εάν η A1C είναι υψηλότερη σε μειονότητες ανεξάρτητα από τη γλυκαιμία, υποδηλώνοντας ότι τέτοιες «ασυμφωνίες» στην A1C μπορεί να μην είναι πάντα ανεξάρτητες από τη γλυκόζη (Selvin, Francis et al. 2011). Ωστόσο, στην κλινική πρακτική, όχι συχνά η αιτιολογία τέτοιων διαφορών συχνά παραμένει ελάχιστα κατανοητή.

ΓΛΥΚΙΩΜΕΝΕΣ ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ

Εκτός από την αιμοσφαιρίνη και άλλες πρωτεΐνες μπορούν να γλυκιωθούν. Οι γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες είναι πρωτεΐνες ορού που έχουν αλλάξει οριστικά τη σύνθεσή τους όταν εκτίθενται χρονίως στη γλυκόζη και μετατρέπονται σε μη αναστρέψιμες κεταμίνες. Ο όρος γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες αναφέρεται σε πολλές πρωτεΐνες, με την αλβουμίνη να αποτελεί το 90%. Ο όρος γλυκοζυλιωμένη αλβουμίνη όπως είναι προφανές αναφέρεται αποκλειστικά σε αυτήν (Armbruster 1987). Οι γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες έχουν συσχετιστεί τόσο με μικρο- (Mukai, Yasuda et al. 2014, Selvin, Rawlings et al. 2014) όσο και με μακροαγγειακές επιπλοκές (Furusyo, Koga et al. 2013, Kondaveeti, D et al. 2013, Mukai, Yasuda et al. 2014) και θνησιμότητα σε άτομα με ΣΔ (Selvin, Rawlings et al. 2015). Αρκετές προοπτικές μελέτες έχουν αποδείξει τη χρησιμότητά τους για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο να αναπτύξουν μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές (Cohen, LeCaire et al. 2008, Nathan, McGee et al. 2014). Αποτελούν εξωκυττάρια πρωτεΐνες που παρέχουν μία ένδειξη της μέσης γλυκόζης των προηγούμενων 2-3 εβδομάδων δηλαδή του χρόνου ημιζωής τους και προτείνονται με αυτόν τον τρόπο ως ενδιάμεσοι δείκτες γλυκόζης. Ο ρυθμός γλυκοζυλίωσης τους δεν επηρεάζεται από τη διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων και ως εκ τούτου χρησιμοποιούνται σε συνθήκες στις οποίες η A1C δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη, όπως σε ασθενείς αιμοκάθαρσης, στους οποίους αρκετές μελέτες έχουν δείξει υπεροχή σε σύγκριση με το A1C (Freedman, Shihabi et al. 2010, Vos, Schollum et al. 2012) και στους οποίους και τα αυξημένα επίπεδα γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών αποτελούν παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάντα (CV), θνησιμότητα από όλες τις αιτίες και CV, ανεξάρτητα από άλλες μεταβλητές (Shafi, Sozio et al. 2013). Άλλες εκφάνσεις της χρησιμότητάς τους περιλαμβάνουν την αξιολόγηση της προηγούμενης ανταπόκρισης σε αλλαγές στη θεραπεία ή σε εγκυμοσύνη που επιπλέκεται από διαβήτη (Hashimoto, Osugi et al. 2010). Καθώς ο ρυθμός γλυκοζυλίωσης εξαρτάται από τον κύκλο εργασιών της πρωτεΐνης που μας ενδιαφέρει, οποιαδήποτε κατάσταση που επηρεάζει τον χρόνο ημιζωής της θα επηρεάσει με τη σειρά της και την τιμή ανεξάρτητα από τον έλεγχο της γλυκόζης. Κατά αυτόν τον τρόπο οι γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές σε σχέση με επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος το οποίο αποδίδεται σε ορισμένους μηχανισμούς όπως παρατεταμένος χρόνος ημιζωής της αλβουμίνης ορού που προέρχεται από μειωμένη ικανότητα σύνθεσης της αλβουμίνης in vivo και αυξημένη παραγωγή ανοσοσφαιρίνης σε ασθενείς με κίρρωση (Constanti, Simo et al. 1992) (οι σφαιρίνες τείνουν να αυξάνονται σε ασθενείς με κίρρωση και ηπατίτιδα, γεγονός από αποτελεί απότοκο της απομάκρυνσης των

βακτηριακών αντιγόνων στο αίμα της πυλαίας φλέβας από το ήπαρ στον λεμφικό ιστό, ο οποίος επάγει την παραγωγή ανοσοσφαιρίνης) (Triger and Wright 1973). Ωστόσο καθώς η συνθετική λειτουργία του ήπατος μειώνεται με την επιδείνωση της κίρρωσης, τα επίπεδα της αλβουμίνης πέφτουν και ως εκ τούτου σε ηπατική ανεπάρκεια καθώς η αλβουμίνη μειώνεται, οι γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες θα μειωθούν επίσης. Η γλυκοζυλιωμένη αλβουμίνη είναι χαμηλότερη σε σχέση με τα πραγματικά επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα σε καπνιστές (Koga, Saito et al. 2009), σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία (Koga, Murai et al. 2010), υπερουριχαιμία (Koga, Murai et al. 2010), και σε άνδρες με μη αλκοολική λιπώδη διήθηση ήπατος (NAFLD) (Koga, Murai et al. 2010), το τελευταίο ίσως δευτεροπαθές σε χρόνια μικροφλεγμονή, όπου η αύξηση του καταβολισμού λευκωματίνης, ιδιαίτερα σε παχύσαρκα άτομα, μειώνει τον χρόνο ημιζωής της λευκωματίνης, μειώνοντας τις γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες σε σχέση με τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα (Koga, Otsuki et al. 2007).

Οι συγκεντρώσεις των γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών είναι πιο πιθανό να επηρεαστούν από τις συγκεντρώσεις πρωτεϊνών και ουσιών χαμηλού μοριακού βάρους που συνυπάρχουν στο αίμα (π.χ. χολερυθρίνη, ουρικό οξύ) (Constanti, Simo et al. 1992), ενώ η γλυκοζυλιωμένη αλβουμίνη αντικατοπτρίζει την αναλογία της γλυκοζυλιωμένης αλβουμίνης προς την ολική λευκωματίνη ορού, εκφραζόμενη με μια αναλογία (%), ως αποτέλεσμα, οι αλλαγές στη συγκέντρωση των πρωτεϊνών ορού έχουν μικρότερη επίδραση στη γλυκοζυλιωμένη αλβουμίνη από ότι στις γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες.

Ένας σημαντικός περιορισμός στη χρήση των γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών είναι η έλλειψη εδραιωμένων κλινικών cut-points, τυποποίησης και δεδομένων για τη συχνότητα των μετρήσεων στην κλινική πράξη. Έχουν γίνει προσπάθειες για να στοιχειοθετηθούν τιμές παρόμοιες με της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (Juraschek, Steffes et al. 2012, Inoue, Tsujimoto et al. 2014, Jung, Hwang et al. 2014) ωστόσο οι κλινικοί στόχοι εξακολουθούν να είναι ασαφείς. Η γλυκόζη αποτελεί την κύρια πηγή ενέργειας και διαθέτει άφθονους μηχανισμούς ρύθμισης, επομένως πρέπει να γίνει κατανοητό ότι η γλυκαιμία είναι μια δυναμική διεργασία και ότι οι γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένης της HbA1c δεν μπορούν να αντικατοπτρίσουν αυτή τη δυναμική.

Οι ασθενείς με παρόμοια A1C μπορούν να έχουν πολύ διαφορετικά πρότυπα γλυκόζης, ποσοστά υπο- και υπεργλυκαιμίας και τέτοιες διακυμάνσεις έχουν αντίκτυπο στην A1C, ανάλογα με τη σοβαρότητά τους και δυστυχώς κλινικά μπορεί να μην είναι αναγνωρίσιμο από την τιμή της A1C ή του δείκτη μόνο (Kuenen, Borg et al. 2011). Έτσι ο αυτοέλεγχος των επιπέδων της γλυκόζης συνεχίζει να είναι ένα εργαλείο που συμπληρώνει οποιοδήποτε από τις διαθέσιμους βιοδείκτες ορού.

The glycation gap hypothesis

Η γλυκίωση των πρωτεϊνών είναι μια συνεχής, δυναμική διαδικασία που εξαρτάται από πολλούς παράγοντες πολλοί από τους οποίους έχουν αναγνωριστεί, υπάρχουν ωστόσο πολλοί άλλοι που δεν είναι κατανοητοί και πιθανόν να μην συνδέονται αποκλειστικά με την μέση γλυκαιμία. Το χάσμα γλυκόλυσης αναφέρεται στη διαφορά μεταξύ της HbA1c και της HbA1c που υπολογίζεται από τις γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες (Wright and Hirsch 2017).

1,5- ΑΝΥΔΡΟΓΛΟΥΣΙΤΟΛΗ (1,5 AG)

Η 1,5-AG είναι ένας μονοσακχαρίτης και πιο συγκεκριμένα η 1-δεοξυ μορφή της γλυκόζης. Όταν τα επίπεδα της γλυκόζης ξεπερνούν το νεφρικό κατώφλι απέκκρισης της, αποτρέπεται η επαναρρόφηση του 1,5-AG, οδηγώντας στην απέκκρισή του μειώνοντας κατά αυτόν τον τρόπο τα επίπεδα του στον ορό. Το 1,5-AG αντιπροσωπεύει έναν έλεγχο γλυκόζης κατά τις προηγούμενες 48 ώρες έως 2 εβδομάδες για αυτό και η συγκέντρωσή του είναι χρήσιμη κυρίως στην ανίχνευση της μεταγευματικής γλυκόζης (PPG), όπου χαμηλότερα επίπεδα προκύπτουν από peaks γλυκόζης πάνω από το νεφρικό κατώφλι και είναι ιδιαίτερα χρήσιμο σε ασθενείς με A1C <8% (Buse, Freeman et al. 2003). Αρνητική συσχέτιση βρέθηκε ανάμεσα στο 1,5AG και στον μακροπρόθεσμο κίνδυνο για την εμφάνιση μικροαγγειακών συμβαμάτων (Kim, Park et al. 2012, Selvin, Rawlings et al. 2014), ενώ βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (Fujiwara, Yoshida et al. 2015, Takahashi, Shimada et al. 2016) και θνησιμότητας σε διαβητικούς ασθενείς (Selvin, Rawlings et al. 2016). Παράλληλα η 1,5 AG βρέθηκε να αποτελεί έναν χρήσιμο δείκτη στην περίπτωση διαβητικών γυναικών που εγκυμονούν, συνδεδεμένη με την μέση γλυκαιμία, τη γλυκαιμική διακύμανση και την γλυκαιμική έκθεση γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, στις οποίες ο γλυκαιμικός έλεγχος εκτιμήθηκε από το σύστημα των CGMs (Nowak, Skurien et al. 2013). Τα χαμηλά επίπεδα της 1,5-AG παρουσιάζουν αρνητική συσχέτιση με το νεογνικό βάρος γέννησης (Delaney, Coley et al. 2015, Wright, Hirsch et al. 2015). Ο περιορισμός στη χρήση του συγκεκριμένου βιοδείκτη προέρχεται κυρίως από τη νεφρική λειτουργία και από παράγοντες που επηρεάζουν την νεφρική ουδό αποβολής της γλυκόζης (Balis, Tong et al. 2014). Η 1,5-AG δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε σοβαρές καταστάσεις υπεργλυκαιμίας και σε έντονη γλυκοζουρία (A1C >10%) (Pal, Farmer et al. 2010). Εκεί επί του παρόντος δεν υπάρχουν οδηγίες για το πόσο συχνά αυτός ο βιοδείκτης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην κλινική πράξη.

ΑΥΤΟΕΛΕΓΧΟΣ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΓΛΥΚΟΖΗΣ (SELF-MONITORING OF BLOOD GLUCOSE-SMBG)

Το SMBG είναι ένα ισχυρό εργαλείο που διατίθεται στους ασθενείς, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και την ασφάλεια του εκάστοτε συνταγογραφούμενου σχήματος. Για τους περισσότερους ασθενείς σε εντατικοποιημένα σχήματα ινσουλίνης, ο αυτοέλεγχος συστήνεται προγευματικά, μετά την κατανάλωση σνακ, πριν τον βραδινό ύπνο και περιστασιακά πριν την άσκηση και όταν υπάρχει υποψία υπογλυκαιμίας πριν ή μετά από δραστηριότητες όπως η οδήγηση (2017). Όπως είναι αναμενόμενο υπάρχει θετική συσχέτιση ανάμεσα στη συχνότητα του αυτοελέγχου και την βελτίωση της γλυκαιμίας (Miller, Beck et al. 2013).

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΟΥ ΕΞΑΓΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΑ SMBG

1) ΓΛΥΚΟΖΗ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ (FPG) ΚΑΙ ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΓΛΥΚΟΖΗ (PPG)

Η γλυκόζη νηστείας ορού και η μεταγευματική γλυκόζη 2 ώρες κατόπιν γεύματος, συστήνονται για την διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη (2017). Ιδίως η μετά από δυο ώρες μεταγευματική γλυκόζη φαίνεται να ανιχνεύει πολλές περιπτώσεις σακχαρώδους διαβήτη καθώς είναι από τα πιο πρώιμα σημεία διαταραγμένου γλυκαιμικού ελέγχου (Monnier, Colette et al. 2007). Τόσο η FPG όσο και η PPG, παρέχουν ένα στιγμιότυπο των τιμών της γλυκόζης με μια σχετική συνεισφορά αυτών στα αυξανόμενα επίπεδα της HbA1c (Monnier, Lapinski et al. 2003, Riddle, Umpierrez et al. 2011). Πολυάριθμες μελέτες συνδέουν την PPG με τα καρδιαγγειακά συμβάματα (Cavalot, Pagliarino et al. 2011, Standl, Schnell et al. 2011) και υπογραμμίζουν ότι στοχεύοντας την PPG και όχι την FPG, μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Raz, Ceriello et al. 2011), ενώ άλλες μελέτες δεν κατέγραψαν σημαντική διαφορά στα καρδιαγγειακά στοχεύοντας την PPG (Raz, Wilson et al. 2009). Εν κατακλείδι η μεταγευματική γλυκόζη είναι χρήσιμη για την καταγραφή των γλυκαιμικών peaks που οφείλονται στα γεύματα και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

2) Η ΕΞΙΣΩΣΗ ΤΗΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΟΥ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (THE GLYCEMIC RISK ASSESSMENT DIABETES EQUATION (GRADE))

Το GRADE score αναφέρεται στον βαθμό κινδύνου που σχετίζεται με ένα συγκεκριμένο προφίλ γλυκόζης. Λαμβάνεται με την βοήθεια του SMBG και ποσοτικοποιεί τόσο την υπερ-όσο και η υπογλυκαιμία, υπολογίζοντας το ποσοστό του χρόνου που ξοδεύεται σε συγκεκριμένα πλαίσια (% GRADE υπογλυκαιμία, % GRADE ευγλυκαιμία και % GRADE υπογλυκαιμία). Οι τιμές μικρότερες του 5 αντιστοιχούν σε ευγλυκαιμία (Hill, Hindmarsh et al. 2007).

Το μέσο ημερήσιο εύρος κινδύνου (ADRR) υπολογίζεται από δεδομένα SMBG διάρκειας ενός μήνα με ιδανικά τρεις έως πέντε αναγνώσεις την ημέρα. Τα δεδομένα γλυκόζης αίματος πρέπει να μετασχηματιστούν μαθηματικά για να δώσουν το κατάλληλο βάρος στην υπερ- και την υπογλυκαιμία και να μετατραπούν στις αντίστοιχες τιμές κινδύνου. Στη συνέχεια υλοποιούνται σε υπολογιστικό φύλλο ή λογισμικό και με βάση την κατανομή του ADRR, οι τιμές διαστρωματώνονται σε κατηγορίες κινδύνου: χαμηλού κινδύνου <20; μέτριου κινδύνου 20–40 και υψηλού κινδύνου, >40,72.

Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 (ΣΔ1), το ADRR έχει δείξει ότι συσχετίζονται θετικά με την ευαισθησία στην ινσουλίνη και αρνητικά με την απελευθέρωση επινεφρίνης, υποθέτοντας ότι η υψηλότερη ευαισθησία στην ινσουλίνη και η χαμηλότερη απόκριση επινεφρίνης κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας σχετίζονται με υψηλότερη GV (Pitsillides, Anderson et al. 2011). Σχετίστηκε επίσης με την HbA1c και παρουσιάστηκε αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα του C-πεπτιδίου, υποδηλώνοντας ότι η μειωμένη λειτουργία των β-κυττάρων συνοδεύεται από υψηλότερη γλυκαιμική διακύμανση (Kim, Kwon et al. 2011). Σε ενήλικες με ΣΔ2, τα προερχόμενα από CGMs ADRR scores σχετίστηκαν με το χρόνο που δαπανήθηκε κάτω από τον στόχο ενός συγκεκριμένου εύρους γλυκόζης (Kohnert, Vogt et al. 2009). Αρκετές μελέτες έχουν βρει ότι το ADRR είναι σχετικά μη ευαίσθητο στην αλλαγή θεραπείας όταν χρησιμοποιούνται real-time CGMs. Το ADRR φαίνεται να είναι ένας καλός δείκτης/προγνωστικός δείκτης για τις ακραίες τιμές γλυκόζης αλλά συντηρητικό μέτρο της γλυκαιμικής διακύμανσης, όπως συνοψίζεται από τους Patton et al (Patton and Clements 2013).

ΣΥΝΕΧΗΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Δραματικές αλλαγές που οφείλονται σε νέα τεχνολογικά μέσα συνεχίζουν να συμβαίνουν, καθιστώντας όλο και πιο σαφές ότι οι επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη δεν είναι μόνο αποτέλεσμα της υπεργλυκαιμίας αλλά και της υπογλυκαιμίας και της γλυκαιμικής διακύμανσης. Η συνεχής καταγραφή γλυκόζης (Continuous Glucose Monitoring-CGM) κατέστησε εμφανές ότι τα περιοδικώς χρησιμοποιούμενα στο παρελθόν metrics είναι ανεπαρκή για τη βέλτιστη διαχείριση της γλυκαιμίας στο ΣΔ και αυτό γιατί τα CGMs ξεπερνούν τους περιορισμούς που διαθέτουν τα προηγούμενα. Πολλά συστήματα CGM είναι επί του παρόντος διαθέσιμα και μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις διαφορετικές κατηγορίες, σε αυτά που κάνουν αναδρομική καταγραφή, σε πραγματικό χρόνο (real-time CGM) ή παρακολούθηση με flash-monitoring συστήματα.

Professional retrospective CGM- Επαγγελματικά Αναδρομικά CGMs

Η επαγγελματική αναδρομική CGM (PCGM) καταγραφή αναφέρεται στη χρήση ενός υποδόριου CGM που φοράει ο ασθενής, χωρίς ο ίδιος να δύναται να δει τα αποτελέσματα έως ότου ο πάροχος κατεβάσει και ελέγξει τα δεδομένα, με στόχο την προσαρμογή των δόσεων ινσουλίνης ή την αξιολόγηση των προτύπων και την παροχή εκπαίδευσης για την τροποποίηση της συμπεριφοράς των ασθενών. Σε εξωτερικούς ασθενείς, είναι ένα εργαλείο για τον εντοπισμό προτύπων ή/και μη αναγνωρισμένων με άλλο τρόπο αιτιών ανεπαρκούς ελέγχου της γλυκόζης και χρησιμοποιείται ιδίως για ασθενείς στους οποίους η προσωπική συνεχής καταγραφή και παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης δεν αποτελεί επιλογή. Αρκετές μελέτες εξέτασαν τον ρόλο των επαγγελματικών CGMs για τη βελτίωση της γλυκοζυλιωμένης και τα αποτελέσματα ήταν αντικρουόμενα. Δεν αναφέρθηκε βελτίωση της A1C, 7 μήνες μετά την παρέμβαση σε αναδρομική μελέτη που περιελάμβανε 102 ασθενείς με T1 και T2DM (Pepper, Steinsapir et al. 2012). Άλλοι ανέφεραν βελτίωση της A1C σε υπεργλυκαιμικούς ασθενείς με T1DM (Patrascioiu, Quirós et al. 2014) και με T1 και ΣΔ2

(Leinung, Nardacci et al. 2013) και σε ασθενείς με ΣΔ2, που έχουν κυρίως υπογλυκαιμία (Patrascioiu, Quirós et al. 2014). Στην ίδια μελέτη, δεν υπήρξε καμία αλλαγή της A1C σε ασθενείς που παρουσίαζαν κυμαινόμενα επίπεδα γλυκόζης με οποιαδήποτε μορφή DM και αν είχαν (Leinung, Nardacci et al. 2013). Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ή κλινικές οδηγίες σχετικά με τις ενδείξεις για αυτήν την τεχνολογία. Προηγούμενες αναδρομικές μελέτες περιλάμβαναν υπο- και υπεργλυκαιμία (Leinung, Nardacci et al. 2013) σε συνδυασμό με την γλυκαιμική διακύμανση (Patrascioiu, Quirós et al. 2014) ως λόγους για τους παρόχους υγείας να συνταγογραφήσουν τη συγκεκριμένη τεχνολογία στους ασθενείς τους.

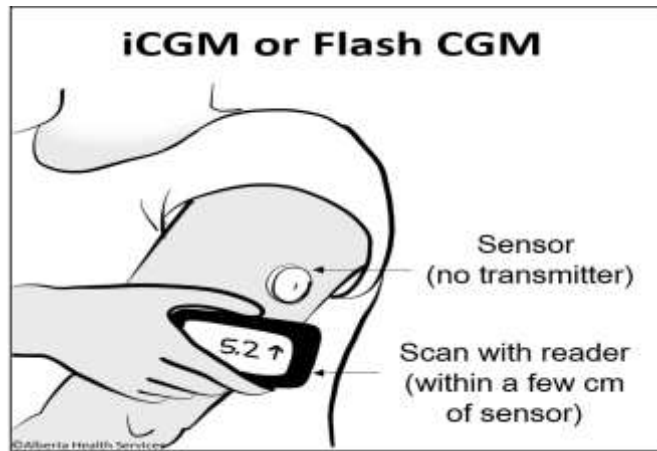
Προσωπικά GCMs (Personal CGMs)

Σε αντίθεση με μια στατική εικόνα (έξι έως οκτώ καταγραφές γλυκόζης την ημέρα), η real-time καταγραφή της γλυκόζης, η καταγραφή δηλαδή των γλυκαιμικών επιπέδων σε πραγματικό χρόνο, δίνει τη δυνατότητα στους ασθενείς να παρεμβαίνουν όταν αλλάζουν οι τιμές της γλυκόζης ταχέως και να αποτρέψουν τις διακυμάνσεις της γλυκόζης και την έκθεση σε υπερ- και/ή υπογλυκαιμία. Τα Personal CGMs επιτρέπουν την αναδρομική ανάλυση ολοκληρωμένων γλυκαιμικών προφίλ, από ασθενείς στο σπίτι ή/και από παρόχους υγείας στην κλινική ή εξ αποστάσεως, διευκολύνοντας μια εξατομικευμένη προσέγγιση στο ΣΔ. Ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος, τα ποσοστά υπογλυκαιμίας και η ικανοποίηση των ασθενών έχουν αποδειχθεί με τη χρήση CGM. Παρά τα παραπάνω πλεονεκτήματα, το CGM εξακολουθεί να υποχρησιμοποιείται με το κόστος της συσκευής και των προμηθειών, την έλλειψη ή την περιορισμένη ασφάλιση και τις αντιλήψεις των ασθενών και παρόχων να διαδραματίζουν κάποιον ανασταλτικό ρόλο. Επιπρόσθετα η έλλειψη εξοικείωσης του κλινικού γιατρού αποτελεί εμπόδιο σε πολλά στάδια της διαδικασίας: περιορισμένες γνώσεις σχετικά με την υποψηφιότητα για τοποθέτηση CGM, την τεχνολογία, το λογισμικό που απαιτείται στην κλινική και χρόνος για την λήψη, την ερμηνεία και την παροχή εκπαίδευσης και ανατροφοδότησης στους ασθενείς (Wright and Hirsch 2017).

Flash continuous glucose monitoring (FCGM) system- Σύστημα παρακολούθησης της γλυκόζης με τεχνολογία Flash

Η καταγραφή της γλυκόζης με το σύστημα Flash είναι ένα βαθμονομημένο εργοστασιακά διάμεσο σύστημα παρακολούθησης της γλυκόζης, διαθέσιμο επί του παρόντος για επαγγελματική χρήση αλλά και ως ένα σύστημα προσωπικής παρακολούθησης που προορίζεται να υποκαταστήσει το SMBG. Το FCGM χρησιμοποιεί ένα ενσύρματο ένζυμο οξειδάσης της γλυκόζης συνακίνητο σε έναν ηλεκτροχημικό αισθητήρα, που φοριέται στο πίσω μέρος του βραχίονα για έως και 14 ημέρες. Σαρώνοντας τον αισθητήρα, οι ασθενείς λαμβάνουν μια καταγραφή σε πραγματικό χρόνο, έχοντας τη δυνατότητα καταγραφών ανά λεπτό. Τα δεδομένα μεταφέρονται από τον αισθητήρα στην μνήμη και αποθηκεύονται αυτόματα κάθε 15 λεπτά επιτρέποντας την εμφάνιση τάσεων για τις προηγούμενες 8 ώρες στην οθόνη, τον ρυθμό και την κατεύθυνση της γλυκόζης. Το FCGM

δεν έχει συναγερμούς. Τα δεδομένα μπορούν να μεταφορτώνονται για τη λήψη συνοπτικών αναφορών για προσωπική αναθεώρηση ή να αποστέλλονται στους αντίστοιχους κλινικούς ιατρούς που επιβλέπουν τον ασθενή.



Εικόνα 10: To Flash CGM

Πηγή: Wright LA, Hirsch IB. Metrics Beyond Hemoglobin A1C in Diabetes Management: Time in Range, Hypoglycemia, and Other Parameters. *Diabetes technology & therapeutics*. 2017;19(S2):S16-s26.

Το FCGM είναι ακριβές, με αναφερόμενη συνολική μέση απόλυτη σχετική διαφορά (MARD) 11,4% για τα αποτελέσματα του αισθητήρα και σταθερό για 14 ημέρες χρήσης σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς γλυκόζης από αίμα τριχοειδούς και δεν επηρεάζονται από τον δείκτη μάζας σώματος, την ηλικία, τον τύπο ΣΔ, την κλινική κατάσταση, τη χορήγηση ινσουλίνης ή την A1C (Bailey, Bode et al. 2015).

Η χρήση του FCGM έχει συσχετιστεί με βελτίωση των επιπέδων γλυκόζης σε αρρυθμιστικούς σακχαροδιαβητικούς και τύπου 1 και τύπου 2, με το αποτέλεσμα του βελτιωμένου γλυκαιμικού ελέγχου να διατηρείται για έως και 24 εβδομάδες χρήσης της συσκευής (Ish-Shalom, Wainstein et al. 2016).

Σε καλά ρυθμισμένους ασθενείς με ΣΔ1, η χρήση του FCGM μείωσε το χρόνο που δαπανάται σε υπογλυκαιμία κατά 38% στους 6 μήνες (ομάδα παρέμβασης) έναντι των controls (SMBG) (Bolinder, Antuna et al. 2016).

Τα οφέλη στη μείωση της υπογλυκαιμίας με τη χρήση FCGM έχουν διαπιστωθεί σε ασθενείς με ΣΔ1 και ΣΔ2 οι οποίοι λαμβάνουν ινσουλινοθεραπεία. Σε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς τύπου 2 με ηλικία μικρότερη των 65 ετών το FCGM μειώνει την HbA1c, ενώ παράλληλα μειώνει και τον χρόνο παραμονής στην υπογλυκαιμία κατά 43%, 53% και 64% σε εύρη <70 mg/dL, <55 mg/dL και <45 mg/dL, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ασθενείς με SMBG. Η νυχτερινή και η ημερήσια υπογλυκαιμία μειώθηκαν κατά 54% και 31%, αντίστοιχα. Είναι ενδιαφέρον σε αυτή τη μελέτη, των 224 τυχαιοποιημένων συμμετεχόντων, σε άτομα

ηλικίας >65 χρόνια, το FCGM δεν μείωσε την A1C, σε σύγκριση με τον ομάδα ελέγχου (SMBG), ωστόσο, ο χρόνος στην υπογλυκαιμία μειώθηκε κατά 56% στους χρήστες FCGM (Haak, Hanaire et al. 2017). Μια άμεση διασταυρούμενη σύγκριση του CGM (Dexcom G4 Platinum) και FCGM έδειξαν ότι τα προφίλ γλυκόζης και MARD σε εξωτερικούς ασθενείς με ΣΔ1 για έως και 14 ημέρες ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο αισθητήρων και καμία σημαντική διαφορά δεν ανιχνεύθηκε στην εκτίμηση των κλινικών διαγνωστικών παραμέτρων (Bonora, Maran et al. 2016). Το FCGM έχει συσχετιστεί θετικά με τη θεραπεία, την ικανοποίηση των ασθενών και την ποιότητα ζωής (Dover, Stimson et al. 2017).

Το παρακάτω σχήμα δίνει ένα καλό παράδειγμα για το πώς το FCGM μπορεί να επηρεάσει τη θεραπεία ΣΔ. Σε 60χρονη Αφροαμερικανή γυναίκα με ΣΔ2 υπό θεραπεία με μετφορμίνη και σουλφονουλουρία, η A1C ήταν 8,1% και ελέγχοντας τις ημερησίως την μέση τιμή της γλυκόζης της ήταν 132 mg/dL. Αυτές οι καταγραφές έγειραν την υποψία για υψηλότερη από την υπολογιζόμενη από τα CGMs, A1C. Το FCGM έδειξε μέσο όρο γλυκόζης 143 mg/dL και εκτιμώμενο A1C της τάξης του 6,6%. Αυτός ο βαθμός διαφοράς δεν είναι ασυνήθιστος στους Αφροαμερικανούς με το FCGM να επιβεβαιώνει τη διαφορά μεταξύ των πραγματικών επιπέδων γλυκαιμίας και της A1C.



Εικόνα 11: Χρήση FCGM σε μία 60χρονη αφροαμερικανή με ψευδώς αυξημένη γλυκοζηλιωμένη αιμοσφαιρίνη 8,1%.

Πηγή: Wright LA, Hirsch IB. Metrics Beyond Hemoglobin A1C in Diabetes Management: Time in Range, Hypoglycemia, and Other Parameters. *Diabetes technology & therapeutics*. 2017;19(S2):S16-s26.

ΜΕΤΡΗΣΗ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗΣ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗΣ

Η διαθεσιμότητα παρακολούθησης της γλυκόζης, ειδικά η συνεχής παρακολούθηση της γλυκόζης (CGM). απέκτησαν σημαντική αξία για την καταγραφή της γλυκαιμικής διακύμανσης, ενώ η HbA1c που χρησιμοποιείται μεμονωμένα μπορεί να είναι παραπλανητική (Beck, Connor et al. 2017). Η βραχυπρόθεσμη γλυκαιμική μεταβλητότητα σποτελεί αυξανόμενη ανησυχία για τους επαγγελματίες υγείας που αποσκοπούν στην αποτροπή των υπερβολικών διακυμάνσεων της γλυκόζης, διότι οι υπεργλυκαιμίες και οι υπογλυκαιμίες, επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών (Hoey, Aanstoot et al. 2001). Η βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη γλυκαιμική μεταβλητότητα φαίνεται επίσης να σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση σοβαρής υπογλυκαιμίας, η οποία με τη σειρά της συνδέεται με καρδιαγγειακές επιπλοκές και γενική θνησιμότητα (Zinman, Marso et al. 2018). Ωστόσο, οριστικά στοιχεία για το ρόλο της γλυκαιμικής μεταβλητότητας στη γένεση και τη σοβαρότητα των επιπλοκών σε άτομα με διαβήτη είναι σπάνια σε σύγκριση με τα στοιχεία για τις αρνητικές επιπτώσεις της γλυκόζης, όπως αξιολογείται από την HbA1c (Zoungas, Arima et al. 2017).

Η γλυκαιμική διακύμανση συνήθως ορίζεται από τη μέτρηση των διακυμάνσεων της γλυκόζης ή άλλες συναφείς παραμέτρους της ομοιόστασης της γλυκόζης σε ένα δεδομένο χρονικό διάστημα. Αυτή η περιγραφή καλύπτει δύο κυρίαρχες κατηγορίες μετρήσεων: βραχυπρόθεσμη γλυκαιμική μεταβλητότητα, που αντιπροσωπεύεται τόσο από γλυκαιμική μεταβλητότητα εντός ημέρας όσο και μεταξύ ημερών, και από μακροπρόθεσμη γλυκαιμική μεταβλητότητα, με βάση σειριακούς προσδιορισμούς για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα χρονική περίοδο, που συνήθως περιλαμβάνει HbA1c, αλλά μερικές φορές και σειριακές μετρήσεις FPG και μεταγευματικής γλυκόζης (PPG). Για πολλά χρόνια, η βραχυπρόθεσμη γλυκαιμική μεταβλητότητα υπολογίζονταν από την αυτο-παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος (SMBG), αλλά αυτή η μέθοδος προοδευτικά αντικαταστάθηκε τα τελευταία χρόνια από CGM (Danne, Nimri et al. 2017). Η SMBG, στην καλύτερη περίπτωση, παρέχει ένα συντομευμένο προφίλ ημερήσιας γλυκόζης αίματος, ενώ το CGM, με ενδιάμεσες μετρήσεις γλυκόζης σε διαστήματα 5 λεπτών, παρέχει μια πιο ολοκληρωμένη καταγραφή, που καλύπτει τόσο την ημέρα όσο και τη νύχτα, και θεωρείται ως η καλύτερη μέθοδος για την αξιολόγηση της βραχυπρόθεσμης γλυκαιμικής μεταβλητότητας (Danne, Nimri et al. 2017). Ο Fleisher και συνεργάτες (Fleischer, Cichosz et al. 2017) επίσης ανέφεραν κακή συσχέτιση ($R^2=0.26$, $p<0.05$) μεταξύ του μέσου πλάτους της γλυκαιμικής εκδρομής (MAGE) προερχόμενου από δοκιμές SMBG και MAGE που υπολογίζεται από το CGM. Ωστόσο, το SMBG μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό των δύο βασικών συστατικών της βραχυπρόθεσμης γλυκαιμικής μεταβλητότητας—δηλαδή την εντός της ημέρας και μεταξύ ημερών γλυκαιμικής μεταβλητότητα.

Παραδοσιακά μέτρα της γλυκαιμικής μεταβλητότητας εντός της ημέρας μπορεί να περιλαμβάνει το SD, το παράγωγο συντελεστή διακύμανσης (CV), ή και τα δύο. Όταν υπολογίζεται ο μέσος όρος κάθε ημερήσιας SD ή CV, ο μέσος όρος της ημερήσιας γλυκαιμικής μεταβλητότητας κατά την αναφερόμενη χρονική περίοδο μπορεί να εκτιμηθεί επίσης (Kovatchev 2017). Μια άλλη μέθοδος είναι ο υπολογισμός του SD από το μέσο όρο γλυκόζης, η οποία αναφέρεται ως το ημερήσιο SD κατά μέσο όρο.

Η μονάδα που θεωρείται η καλύτερη για την εκτίμηση της γλυκαιμικής διακύμανσης μεταξύ ημερών είναι ο μέσος όρος των ημερήσιων διαφορών (MODD) (Rodbard 2009), που αναφέρθηκε στις αρχές 1970 από τον Molnar και τους συνεργάτες του (Molnar, Taylor et al. 1972). Ο υπολογισμός γίνεται με βάση τον υπολογισμό της απόλυτης διαφοράς μεταξύ δύο τιμών γλυκόζης που μετρώνται την ίδια ώρα εντός διαστήματος 24 ωρών—μια υψηλή

βαθμολογία MODD είναι ενδεικτική μεγάλης γλυκαιμικής μεταβλητότητας μεταξύ των ημερών. Αυτή η μέτρηση δεν μπορεί να προσδιοριστεί με τις διαθέσιμες συσκευές CGM και έτσι απαιτεί επιπλέον υπολογισμούς.

Μια άλλη παράμετρος γλυκαιμικής μεταβλητότητας είναι η εξάπλωση των δεδομένων γλυκόζης σε δεδομένα χρονικά σημεία για πολλές διαδοχικές ημέρες. Αυτή η παράμετρος χρησιμοποιείται από το σύστημα παρακολούθησης FreeStyle Libre (Abbott, Abbott Park, IL, ΗΠΑ), το οποίο υπολογίζει το μέσο γλυκαιμικό προφίλ για μια καθορισμένη περίοδο 14 ημερών και αναφέρει τα αποτελέσματα ως IQRs (Garg and Akturk 2017). Ένα υψηλό IQR υποδηλώνει ψηλή διακύμανση γλυκόζης μεταξύ των ημερών (Kovatchev 2017).

Ο δεύτερος τύπος γλυκαιμικής μεταβλητότητας, δηλαδή η μακροπρόθεσμη γλυκαιμική μεταβλητότητα, συνήθως βασίζεται σε μετρήσεις από επίσκεψη σε επίσκεψη της HbA1c, FPG ή PPG, με τον μετέπειτα υπολογισμό του SD και CV (Gorst, Kwok et al. 2015). Η μακροπρόθεσμη γλυκαιμική μεταβλητότητα είναι εν μέρει μια αντανάκλαση της υπεργλυκαιμίας επειδή η μετρηση μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας συσχετίζεται είτε με μέση συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα ($r=0.73$)⁷ ή με μέση HbA1c ($r=0.55$) (Kilpatrick, Rigby et al. 2008). Αυτός ο ορισμός της μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας είναι πιθανό να είναι ένας γενικός όρος που περιλαμβάνει διαφορετικές έννοιες και ορισμούς (Noyes, Soto-Pedre et al. 2018). Η έλλειψη συνοχής των τρόπων μέτρησης της βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης γλυκαιμικής διακύμανσης αποτελεί ένα από τα κύρια προβλήματα στη συσχέτιση των δύο αυτών οντοτήτων.

Μετρητές	Υπολογισμός	Επεξήγηση	Πλεονεκτήματα και περιορισμοί
SD της μέσης γλυκαιμικής συγκέντρωσης	Από την τυπική απόκλιση του μέσου	Βραχυπρόθεσμη διακύμανση εντός της μέρας	Κλασικός τρόπος μέτρησης για μεγάλο αριθμό δεδομένων όπως όταν πρόκειται για CGM
CV γλυκόζης	%: $(SD \div \text{mean glucose}) \times 100$	Βραχυπρόθεσμη διακύμανση εντός της μέρας	Εύκολος υπολογισμός από το SD
MAGE	Μέση διαφορά από μέγιστα και ελάχιστα	Βραχυπρόθεσμη διακύμανση εντός της μέρας	Μετρά τις πιο μεγάλες διακυμάνσεις της γλυκόζης. Εύκολος υπολογισμός. Δεν μετريέται άμεσα από CGM
MODD	Εικοσιτετράωρη μέση διαφορά μεταξύ δύο τιμών που μετριοούνται την ίδια χρονική στιγμή	Βραχυπρόθεσμη διακύμανση εντός της μέρας	Δεν μετريέται άμεσα από CGM

CONGA	Περιλαμβάνει τη διάρκεια και τον βαθμό των γλυκαιμικών διακυμάνσεων	Βραχυπρόθεσμη διακύμανση εντός της μέρας	Περίπλοκος υπολογισμός
ADRR	Άθροισμα των καθημερινών υψηλότερων ρίσκων για υπογλυκαιμία και υπεργλυκαιμία	Συνδιασμός εντός της μέρας και μεταξύ ημερών γλυκαιμικής διακύμανσης	Περίπλοκος υπολογισμός
LBGI and HBGI	Λογαριθμική μετατροπή	Ρίσκο για πρόβλεψη υπογλυκαιμίας και υπεργλυκαιμίας	Περίπλοκος υπολογισμός
MAG	Διαφοροποιήσεις της γλυκόζης	Βραχυπρόθεσμη διακύμανση εντός της μέρας	Περίπλοκος υπολογισμός
IQR of AGP	Κατανομή των γλυκαιμικών δεδομένων μιας χρονικής στιγμής με μη παραμετρικά στατιστικά	Ερευνά των συγχρονισμό των γλυκαιμικών μοτίβων από μέρα σε μέρα	Αναφέρεται άμεσα από το Abbott FreeStyle Libre
Visit to visit changes	Μέτρα γλυκαιμικής διακύμανσης από επίσκεψη σε επίσκεψη	Μακροπρόθεσμη διακύμανση στην ομοιόσταση της γλυκόζης	Ετερογενείς μετρήσεις
CGM=continuous glucose monitoring. CV=coefficient of variation. MAGE=mean amplitude of glycaemic excursions. MODD=mean of daily differences. CONGA=continuous overlapping net glycaemic action. ADRR=average daily risk range. LBGI=low blood glucose index. HBGI=high blood glucose index. MAG=mean absolute glucose variation. AGP=averaged glycaemic profile over several consecutive days (14 days with the Abbott FreeStyle Libre). FPG=fasting plasma glucose			

Πίνακας 2: Τρόποι μέτρησης γλυκαιμικής διακύμανσης

Πηγή: Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. The lancet Diabetes & endocrinology. 2019;7(3):221-30.

Πριν από το 2015, αρκετές μελέτες είχαν δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ γλυκαιμικής μεταβλητότητας και διαβητικών επιπλοκών, τόσο μακροαγγειακών όσο και μικροαγγειακών (Frontoni, Di Bartolo et al. 2013). Από το 2015, νέα στοιχεία έχουν επίσης προκύψει προς υποστήριξη της γλυκαιμικής μεταβλητότητα ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για συνολική θνησιμότητα και θάνατο λόγω καρδιαγγειακής νόσου τόσο σε διαβήτη τύπου 1 όσο και σε τύπου 2 (Skriver, Sandbæk et al. 2015, Bonke, Donnachie et al. 2016). Η γλυκαιμική μεταβλητότητα αύξησε τα επαναλαμβανόμενα καρδιαγγειακά συμβάντα και τη θνησιμότητα σε άτομα με διαβήτη μετά από επεισόδια οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (Yoon, Sunwoo et al. 2017). Η αυξημένη γλυκαιμική μεταβλητότητα σχετίστηκε

σημαντικά με το καρδιαγγειακό κίνδυνο τόσο φυσιολογικές όσο και υπεργλυκαιμικές ομάδες. Επιπλέον, σε μια μελέτη του 2018, υπήρξε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της μακροχρόνιας γλυκαιμικής μεταβλητότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς ηλικίας 70 ετών και άνω με διαβήτη (Forbes, Murrills et al. 2018). Ιδιαίτερα, η γλυκαιμική μεταβλητότητα εντός της ημέρας που αξιολογήθηκε από το CGM συσχετίστηκε με καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με καλά ελεγχόμενο διαβήτη όπως αξιολογήθηκε με βάση την HbA1c (Tang, Li et al. 2016). Αυτά τα δεδομένα συμφωνούν με στοιχεία που υποδεικνύουν ότι η βραχυπρόθεσμη γλυκαιμική μεταβλητότητα μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τη σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας σε άτομα με ή χωρίς διαβήτη (Gohbara, Hibi et al. 2016), σχετίζεται με υποκλινική στεφανιαία αθηροσκλήρωση (Yang, Kang et al. 2015) και επιδρά στην επιμήκυνση του διαστήματος QT (Sertbas, Ozdemir et al. 2017). Η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα της HbA1c έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής (Gu, Fan et al. 2017) και επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας (Gu, Fan et al. 2018). Επιπλέον, μειώνοντας τη γλυκαιμική μεταβλητότητα με ινσουλίνη μέσω συνεχούς ή υποδόριας έγχυσης συνοδεύεται από αύξηση κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 (Maiorino, Casciano et al. 2016). Μακροπρόθεσμη γλυκαιμική μεταβλητότητα (HbA1c) στον διαβήτη τύπου 2 έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαβητικής νεφροπάθειας (Yang, Li et al. 2015). Συσχέτιση μεταξύ της μακροπρόθεσμης γλυκαιμικής μεταβλητότητας (HbA1c) σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια έχει αναφερθεί σε ορισμένες μελέτες (Virk, Donaghue et al. 2016). Η γλυκαιμική μεταβλητότητα προκαλεί επίσης έσω αισθητήρια νευροπάθεια αμφιβληστροειδούς σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 (Stem, Dunbar et al. 2016). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ βραχυπρόθεσμης ή μακροπρόθεσμης γλυκαιμικής μεταβλητότητας και εξέλιξης μικροαγγειακών επιπλοκών στον διαβήτη τύπου 1 στη κλινική δοκιμή DCCT (Lachin, Bebu et al. 2017).

Η γλυκαιμική μεταβλητότητα φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για διαβητική νευροπάθεια σε άτομα με διαβήτη τύπου 2, όχι μόνο ως προς τον νευροεκφυλισμό του αμφιβληστροειδούς (Picconi, Parravano et al. 2017), αλλά και σε πολυνευροπάθεια και καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια (Jun, Jin et al. 2015). Μειωμένη καρδιακή αυτόνομη ρύθμιση είναι εμφανής σε γυναίκες με διαβήτη τύπου 2 και υψηλή γλυκαιμική μεταβλητότητα (Fleischer, Lebech Cichosz et al. 2015).

Υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για την αναδυόμενη συσχέτιση μεταξύ γλυκαιμικής μεταβλητότητας και μείωσης γνωστικής λειτουργίας (Rawlings, Sharrett et al. 2017). Η μεταβλητότητα της HbA1c φαίνεται να προβλέπει συμπτώματα κατάθλιψης σε άτομα με μέση ηλικία των 72 ετών (SD 4,63 ετών) με διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου εμφάνισης της νόσου του Άλτσχάιμερ (Li, Yang et al. 2017). Επαναλαμβανόμενη γλυκαιμική μεταβλητότητα στον εγκέφαλο έχει επίσης προταθεί για πιθανή παραγωγή σχετικής εγκεφαλικής υπογλυκαιμίας (Wheeler, Dempsey et al. 2017), που μπορεί να προκαλέσει νευρογλυκοπενία με περαιτέρω διαταραχή της εγκεφαλικής ροής αίματος, οδηγώντας σε ένα επαναλαμβανόμενο πρότυπο υπογλυκαιμίας, άγνοιας υπογλυκαιμίας και σχετιζόμενης νευροπαθολογίας με γνωστική δυσλειτουργία.

Αν και στοιχεία υποδηλώνουν έναν πιθανό ρόλο της γλυκαιμικής μεταβλητότητας στις επιπλοκές του διαβήτη, ορισμένες μελέτες είχαν αντικρουόμενα ευρήματα. Ερευνητές από το DCCT (Lachin, Bebu et al. 2017) αξιολόγησαν τη συσχέτιση γλυκαιμικής μεταβλητότητας εντός και μεταξύ τρίμηνου προφίλ γλυκόζης επτά σημείων με την ανάπτυξη και την εξέλιξη της αμφιβληστροειδοπάθειας, της νεφροπάθειας, και καρδιαγγειακής αυτόνομης νευροπάθειας. Τα υπολογιζόμενα μετρά περιλάμβαναν τον μέσο όρο μεταβλητότητας εντός της ημέρας και τον ενημερωμένο μέσο όρο (με την πάροδο του χρόνου) του SD και του MAGE, καθώς και τις εντός της ημέρας, μεταξύ ημέρας και συνολικές διακυμάνσεις. Κανένα

μέτρο της μεταβλητότητας εντός της ημέρας δεν συσχετίστηκε με οποιαδήποτε ανεπιθύμητη έκβαση, όταν προσαρμόζεται για τη μέση συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα. Σε μια προηγούμενη ανάλυση του DCCT στην οποία η γλυκαιμική μεταβλητότητα αξιολογήθηκε ως παράγοντας κινδύνου για επιπλοκές του διαβήτη, τα αποτελέσματα ήταν κυρίως αρνητικά, με τη μεταβλητότητα της HbA1c να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αμφιβληστροειδοπάθειας (Nathan, McGee et al. 2014). Οι περιορισμοί αυτής της μελέτης περιλαμβάνουν την εξάρτηση από προφίλ SMBG επτά σημείων σε τριμηνιαία διαστήματα για να αντιπροσωπεύουν τη μέση συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα και τη μεταβλητότητα πάνω στο χρόνο (Nathan, McGee et al. 2014). Τέτοιες σπάνιες μετρήσεις μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένες μετρήσεις γλυκαιμικής μεταβλητότητας.

Επιπρόσθετα, η γλυκαιμική μεταβλητότητα φαίνεται επίσης να έχει επίδραση σε άτομα χωρίς διαβήτη. Έχει αναφερθεί ως παράγοντα κινδύνου για χειρότερη έκβαση σε αρκετές οξείες καταστάσεις, αν και, όταν διορθώνονται για άλλους συγχυτικούς παραγόντες, αυτή η συσχέτιση μπορεί να χαθεί (Eslami, van Hooijdonk et al. 2017). Ωστόσο, τα ευρήματα μιας μελέτης υποδηλώνουν ότι η γλυκαιμική μεταβλητότητα παραμένει παράγοντας κινδύνου για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα νοσηλείας και αυξημένη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη θνησιμότητα σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς, ακόμη και κατά τη διόρθωση για πολλές συγχυτικές μεταβλητές, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρότητας της ασθένειας, της μέσης γλυκόζης στο αίμα, τη συχνότητα μέτρησης γλυκόζης αίματος, και έχοντας τουλάχιστον ένα σοβαρό επεισόδιο υπογλυκαιμίας (<2.22 mmol/L, ή <40 mg/dL, συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα) (Akiron, Diker-Cohen et al. 2017). Η γλυκαιμική μεταβλητότητα φαίνεται επίσης να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρού καρδιαγγειακού επεισοδίου στις 30 ημέρες μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (Xia, Xu et al. 2017), χειρουργείο καρδιακής βαλβίδας (Bardia, Khabbaz et al. 2017) και ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (Wu, Ding et al. 2018). Έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας γενικού πληθυσμού (Wang, Liu et al. 2017). Μεταβλητότητα από επίσκεψη σε επίσκεψη του FPG, που ορίζεται ως ο συντελεστής διακύμανσης τριών τιμών του FPG μετρούμενα σε εξεταστικές περιόδους, συνδέεται έντονα με θνησιμότητα σε άτομα χωρίς διαβήτη στη μονάδα εντατικής θεραπείας, αλλά λιγότερο σε ασθενείς με διαβήτη (Krinsley, Maurer et al. 2017). Ομοίως, ένα φτωχότερο λειτουργικό αποτέλεσμα 30 ημερών μετά από οξεία ενδοεγκεφαλική αιμορραγία αναφέρθηκε σε εκείνα τα άτομα χωρίς διαβήτη και αυξημένη γλυκαιμική μεταβλητότητα σε σύγκριση με εκείνα με μικρή γλυκαιμική μεταβλητότητα (Wu, Ding et al. 2018).

Μεταξύ των ατόμων με διαβήτη στην εντατική, η αύξηση της γλυκαιμικής μεταβλητότητας δεν συσχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα μεταξύ ασθενών με HbA1c περισσότερο από 8,5% (ή 69 mmol/mol) (Plummer, Finnis et al. 2016). Η υπογλυκαιμία συσχετίστηκε με θνησιμότητα, αλλά προηγούμενη έκθεση σε υπεργλυκαιμία είχε μικρότερη επίδραση σε αυτή τη συσχέτιση. Η προηγούμενη έκθεση σε υπεργλυκαιμία μπορεί να λειτουργήσει ως παράγοντας προετοιμασίας, ελαχιστοποιώντας την επίδραση της γλυκαιμικής μεταβλητότητας.

Είναι σημαντικό να γίνουν μακροπρόθεσμες μελέτες για την παροχή απαραίτητων αποδεικτικών στοιχείων για την ωφέλιμη επίδραση της μείωσης της βραχυπρόθεσμης γλυκαιμικής μεταβλητότητας εκβάσεις, όπως η ανάπτυξη και η πρόοδος μικροαγγειακών και μακροαγγειακών παθήσεων. Σε όλες τις μελέτες που στοχεύουν στη μείωση του γλυκαιμικής μεταβλητότητας ή μεταγευματικών διακυμάνσεων που έχουν αναφερθεί μέχρι στιγμής, η ομάδα που δοκιμάστηκε και η ομάδα σύγκρισης έλαβαν φαρμακολογικές παρεμβάσεις με διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα, αλλά πάντα με τουλάχιστον μία προετοιμασία με ινσουλίνη και στις δύο ομάδες. Για παράδειγμα, η μελέτη HEART2 (Raz, Wilson et al. 2009) σχεδιάστηκε αρχικά για να απαντήσει εάν ο έλεγχος της βασικής ή της

γευματικής υπεργλυκαιμίας ήταν το καλύτερο για μείωση των καρδιαγγειακών εκβάσεων σε ασθενείς με κακώς ελεγχόμενος διαβήτη τύπου 2. Οι ασθενείς χωρίστηκαν είτε σε βασική στρατηγική ινσουλίνης είτε σε σχήμα ινσουλίνης με τρεις ημερήσιες ενέσεις ταχείας δράσης ινσουλίνης πριν από τα γεύματα. Στο τέλος της μελέτης, αναφέρθηκε ένα παρόμοιο αποτέλεσμα στη μειωτική επίδραση της υπεργλυκαιμίας. Μία μικρή μείωση της μεταγευματικής διακύμανσης επιτεύχθηκε με τη γευματική ινσουλίνη σε σύγκριση με τη βασική ινσουλίνη. Οι μικρές διαφορές μπορεί να εξηγήσουν γιατί αυτή η μελέτη δεν μπόρεσε να δώσει πειστικά αποτελέσματα όσον αφορά καρδιαγγειακά αποτελέσματα όταν τα δύο σχήματα ινσουλίνης συγκρίθηκαν. Ωστόσο, σε μια εκ των υστέρων ανάλυση, μία ευεργετική επίδραση στη μείωση της PPG αναφέρθηκε στα άτομα ηλικίας άνω των 65,7 ετών και άτομα με μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη (Raz, Ceriello et al. 2011).

Η ίδια παρατήρηση μπορεί να εφαρμοστεί και στη FLAT-SUGAR μελέτη (2016), η οποία σχεδιάστηκε για να ελέγξει εάν μία πρόσθετη θεραπεία με εξενατίδη σε ένα συνεχιζόμενο σχήμα βασικής ινσουλίνης μπορεί να μειώσει τη βραχυπρόθεσμη γλυκαιμική μεταβλητότητα και να βελτιώσει τους δείκτες καρδιομεταβολικού κινδύνου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που χρειάζονται ινσουλίνη και έχουν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η λευκωματουρία, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η ιντερλευκίνη 6 ορού και ηπροσταγλανδίνη ούρων F2α ήταν παρόμοια για τις δύο στρατηγικές θεραπείας. Η ομαδική μέση αλλαγή του CV από την αρχική τιμή διέφερε μόνο κατά 2,87% ($p=0,047$) όταν ασθενείς που έλαβαν πρόσθετη θεραπεία με εξενατίδη συγκρίθηκαν με αυτούς που δεν το έκαναν. Αυτό εγείρει το ερώτημα εάν μια τόσο μικρή διαφορά μπορεί να επηρεάσει τους δείκτες του καρδιομεταβολικού κινδύνου. Επιπλέον, η διάρκεια της μελέτης ήταν πολύ σύντομη και οι δύο ομάδες έλαβαν θεραπεία με ινσουλίνη. Η ινσουλίνη έχει ανασταλτική δράση στη φλεγμονή, θρόμβωση και ενεργοποίηση οξειδωτικού στρες (Monnier, Colette et al. 2010), επομένως το πιθανό όφελος από τη μείωση της γλυκαιμικής μεταβλητότητας ή των μεταγευματικών διακυμάνσεων μπορεί να μην είναι εμφανής λόγω της κυρίαρχης απόκρισης σε ινσουλίνη. Μια άλλη δυσκολία έγκειται στο γεγονός ότι οι περισσότερες αντιδιαβητικές θεραπείες ασκούν τα αποτελέσματά τους στο σάκχαρο του αίματος μέσω ταυτόχρονης μείωσης και της υπεργλυκαιμίας και της γλυκαιμικής μεταβλητότητας (2016). Η ιδανική τυχαιοποιημένη δοκιμή παρέμβασης για τον έλεγχο της συγκεκριμένης επίδρασης της μείωσης της γλυκαιμικής μεταβλητότητας στους δείκτες καρδιομεταβολικού κινδύνου (και σε κλινικά καρδιαγγειακά αποτελέσματα) θα πρέπει να αποφύγει τη χρήση ινσουλινοθεραπείας στις ομάδες σύγκρισης και να στοχεύει στην επίτευξη παρόμοιου βαθμού υπεργλυκαιμίας σε αυτά τα άτομα με ή χωρίς βελτίωση της γλυκαιμικής μεταβλητότητας. Μια άλλη σημαντική πρόκληση για μελέτες για τη μείωση της γλυκαιμικής μεταβλητότητας είναι η δυσκολία στη διασφάλιση ότι οι συμμετέχοντες μπορούν να χρησιμοποιούν το CGM για παρατεταμένη χρονική περίοδο. Ως εκ τούτου, το αν τέτοιες δοκιμές είναι τεχνικά, οικονομικά και ηθικά εφικτές είναι αμφισβητήσιμο. Για όλους αυτούς τους λόγους, πειράματα in vitro σε κύτταρα ή in vivo πειραματικές μελέτες σε ζώα και ανθρώπους παρέχουν σήμερα τη καλύτερη ευκαιρία για διερεύνηση των πιθανών επιβλαβών ρόλων της ασυνήθιστα υψηλής γλυκαιμικής μεταβλητότητας.

Η επίτευξη σχεδόν φυσιολογικής συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα είναι βασικός στόχος της διαχείρισης του διαβήτη. Αυτός ο στόχος έχει αναλυθεί από μελέτες παρατήρησης, επιδημιολογικές και παρεμβατικές μελέτες που επιβεβαιώνουν τη συσχέτιση μεταξύ υπεργλυκαιμίας και καρδιαγγειακών επεισοδίων, πρόωρου θανάτου και μικροαγγειακών επιπλοκών (Standl, Schnell et al. 2017).

Δυστυχώς, η διατήρηση της νορμογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια του διαβήτη, ενώ προσπαθεί παράλληλα γίνεται προσπάθεια να αποφευχθεί η υπογλυκαιμία, αποτελεί σημαντική πρόκληση για τους ασθενείς (Gimenez, Tannen et al. 2018). Το 2000, οι

ερευνητές της μελέτης ACCORD (Gerstein, Miller et al. 2008) έδειξαν ότι η προσπάθεια επίτευξης ενός γλυκαιμικού στόχου που ήταν επίσης αυστηρή (HbA1c <6%, 42 mmol/mol) σε συνδιασμό με εντατική θεραπεία είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη συχνότητα υπογλυκαιμίας, αν και αυτή η αύξηση δεν ήταν αιτιολογική σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιακού θανάτου. Στην κλινική πρακτική, η αρχή πρέπει να είναι η επίτευξη του καλύτερου δυνατού γλυκαιμικού ελέγχου, περιορίζοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Ωστόσο, μια τέτοια στρατηγική θα αυξήσει τον κίνδυνο μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών, ιδιαίτερα όταν εφαρμόζεται σε νεότερους ασθενείς με μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης. Οι κλινικοί γιατροί πρέπει επίσης να γνωρίζουν ότι η υπερβολική βραχυπρόθεσμη γλυκαιμική μεταβλητότητα, ακόμη και όταν έχει επιτευχθεί ο στόχος HbA1c, μπορεί να συμβάλει στον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας. Αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται όταν ο μέσος όρος της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα είναι χαμηλή ή εάν υπάρχουν μεγάλες αποκλίσεις γύρω από τις μέσες συγκεντρώσεις γλυκόζης (Kilpatrick, Rigby et al. 2007), υποδηλώνοντας την ανάγκη για βραχυπρόθεσμη μείωση της γλυκαιμικής μεταβλητότητας. Ο ρόλος των οξέων διακυμάνσεων της γλυκόζης ως παράγοντα κινδύνου για υπογλυκαιμία έχει αποδειχθεί πλήρως μόνο με τεχνολογία CGM. Σε μια μελέτη σε ασθενείς με τύπου 2 διαβήτη που λάμβαναν από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα, ινσουλίνη ή και τα δύο, η μέση συγκέντρωση γλυκόζης και SD ήταν οι καλύτερες μεταβλητές για την πρόβλεψη της ασυμπτωματικής υπογλυκαιμίας (Monnier, Wojtuszczyz et al. 2011). Περιστατικά ασυμπτωματικής υπογλυκαιμίας (διάμεση τιμή γλυκόζης <3.1 mmol/L ή <56 mg/dL) συσχετίστηκε αρνητικά με μέση συγκέντρωση γλυκόζης και θετικά σχετίζεται με βραχυπρόθεσμη γλυκαιμική μεταβλητότητα, όπως αντιπροσωπεύεται από το SD (Monnier, Wojtuszczyz et al. 2011). Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν σε μια ανάλυση 828 ημερήσιων γλυκαιμικών προφίλ ασθενών (CGM) σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, διαβήτη τύπου 2 που θεραπεύτηκε με ινσουλίνη και μη ινσουλινοθεραπευόμενος διαβήτη τύπου 2 (Monnier, Colette et al. 2016). Οι τρεις ομάδες χωρίστηκαν περαιτέρω σε τρεις υποομάδες με βάση μέσες τιμές γλυκόζης 24 ωρών (<8.3 mmol/L [<150 mg/dL], 8.3–10.0 mmol/L [150 – 180 mg/dL] ή >10 mmol/L [>180 mg/dL]). Σε κάθε υποσύνολο, η συχνότητα των υπογλυκαιμικών επεισοδίων (διάμεσες τιμές γλυκόζης <3.1 mmol/L ή <56 mg/dL) συγκρίθηκε σύμφωνα με το εάν η γλυκαιμική μεταβλητότητα εντός της ημέρας (SD) ήταν πάνω ή κάτω από τη μέση SD σε κάθε επιλεγμένη υποομάδα, η οποία ήταν 60 mg/dL (3,3 mmol/L) για διαβήτη τύπου 1, 50 mg/dL (2,8 mmol/L) για τον τύπο 2 που έχει υποστεί αγωγή με ινσουλίνη και 30 mg/dL (1,7 mmol/L) για ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που δεν αντιμετωπίζεται με ινσουλίνη. Η συχνότητα των υπογλυκαιμικών επεισοδίων όταν ταξινομείται με φθίνουσα σειρά ήταν ο διαβήτη τύπου 1, στη συνέχεια ο διαβήτη τύπου 2 που υποβάλλεται σε θεραπεία με ινσουλίνη και μετά ο διαβήτη τύπου 2 που δεν έχει υποβληθεί σε αγωγή με ινσουλίνη. Σε κάθε κατηγορία διαβήτη, η συχνότητα των υπογλυκαιμικών επεισοδίων αυξήθηκε με τη μείωση των μέσων τιμών γλυκόζης. Σε κάθε υποομάδα, η συχνότητα των υπογλυκαιμικών επεισοδίων αυξήθηκε σημαντικά όταν η γλυκαιμική διακύμανση υπερέβη τη μέση τιμή SD, που αντιπροσωπεύει αυξημένο κίνδυνο για υπογλυκαιμία. Σε παρόμοιο μικτό πληθυσμό ατόμων με διαβήτη σε μια άλλη μελέτη, η συχνότητα εμφάνισης των υπογλυκαιμικών επεισοδίων ήταν τρεις έως έξι φορές μεγαλύτερη σε ασθενείς με CV εντός της ημέρας άνω του 36% (αναφέρεται ως ασταθής διαβήτη) παρά σε υποομάδα με CV 36% ή λιγότερο (θεωρείται σταθερό), ανεξάρτητα από το τύπος διαβήτη ή θεραπεία με από του στόματος φάρμακα ή ινσουλίνη (Monnier, Colette et al. 2017). Οι μέσες συγκεντρώσεις γλυκόζης ήταν παρόμοιες σε όλες τις υποομάδες της μελέτης (διαβήτη τύπου 1, διαβήτη τύπου 2 που αντιμετωπίστηκε με από του στόματος φάρμακα [συμπεριλαμβανομένων των σουλφονουριών], και του διαβήτη τύπου 2 που αντιμετωπίζονται με ινσουλίνη), επιβεβαιώνοντας ότι η γλυκαιμική μεταβλητότητα εντός της ημέρας έχει ένα σημαντικό ρόλο σε σχέση με τη συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Υπάρχουν πολλές πιθανές μέθοδοι μείωσης γλυκαιμικής μεταβλητότητας στην κλινική πράξη, με χρήση φαρμακολογικών και μη εργαλείων. Ευρήματα από τη δοκιμή HygroCOMPaSS αναφέρουν ότι η εκπαίδευση στην αποφυγή χαμηλών επιπέδων γλυκόζης για ενήλικες ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 που έχουν συχνή σοβαρή υπογλυκαιμία και διαταραχές στην επίγνωση της υπογλυκαιμίας θα μπορούσε να μειώσει τη γλυκαιμική διακύμανση (Tan, Little et al. 2016). Επιπλέον, σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 ή μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, μέτρια σωματική άσκηση έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη γλυκαιμική μεταβλητότητα και μειώνει το οξειδωτικό στρες (Farabi, Carley et al. 2015). Συνδυασμός CGM με κατάλληλη εκπαίδευση φαίνεται να είναι μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική για βελτίωση γλυκαιμικού ελέγχου και γλυκαιμικής μεταβλητότητας (Beck, Riddlesworth et al. 2017). Στη δοκιμή DIAMOND (Beck, Riddlesworth et al. 2017), σε σύγκριση με τη συνήθη φροντίδα, η χρήση του CGM σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 οδήγησε σε βελτίωση τόσο της HbA1c (-0,6%) όσο και της γλυκαιμικής μεταβλητότητας (CV -4%) από παρόμοια βασική τιμή 42%. Σε μια ανασκόπηση του 2017, ο Rodbard (Rodbard 2017) ανέφερε ότι το CGM έχει ευεργετικές επιδράσεις στον μεταβολικό έλεγχο (μειωμένος κίνδυνος υπογλυκαιμίας και υπεργλυκαιμίας, μειωμένη γλυκαιμική μεταβλητότητα, μέση συγκέντρωση γλυκόζης και τιμές HbA1c) τόσο στον διαβήτη τύπου 1 όσο και στον διαβήτη τύπου 2 και σε διάφορα θεραπευτικά σχήματα με ινσουλίνη (είτε πολλαπλές ημερήσιες ενέσεις είτε συνεχής υποδόρια έγχυση ινσουλίνης).

Χρήση φαρμάκων που μειώνουν τη γλυκόζη για την επίτευξη φυσιολογικής ή σχεδόν φυσιολογικής HbA1c χωρίς αύξηση του κινδύνου υπογλυκαιμίας είναι ζωτικής σημασίας για τη σωστή διαχείριση του διαβήτη, ιδιαίτερα κατά τα αρχικά στάδια του διαβήτη τύπου 2 όταν η δυσγλυκαιμία περιορίζεται στο φαινομενο αυγής ή μη φυσιολογικές μεταγευματικές διακυμάνσεις (Monnier, Colette et al. 2015). Μια εκ των υστέρων ανάλυση της μελέτης OPTIMA, στην οποία τα προφίλ CGM αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με τύπου 2 διαβήτη που λάμβαναν DPP-4 ανασταλικά φάρμακα σιταγλιπτίνη ή βιλνταγλιπτίνη (ως πρόσθετες θεραπείες με μετφορμίνη), έδειξε ότι οι αναστολείς DPP-4 πέτυχε μείωση της γλυκαιμικής μεταβλητότητας. 96 Παρόμοιες επιδράσεις έχουν επίσης αναφερθεί με αναστολείς SGLT2 σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 (Famulla, Pieber et al. 2017, Rodbard, Peters et al. 2017).

Όταν τα από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα δεν καταφέρουν να επιτύχουν ή να διατηρούν ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, είναι συχνά απαραίτητο να εισαχθούν ενέσιμες θεραπείες, όπως βασική ινσουλίνη ή αγωνιστές υποδοχέα πεπτιδίου-1 (GLP-1) τύπου γλυκαγόνης (2018). Σε μία τυχαιοποιημένη δοκιμή, η προσθήκη εξενατίδης μία φορά την εβδομάδα μαζί με μετφορμίνη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 βελτίωσε τον έλεγχο της γλυκόζης, με σημαντική μείωση της FPG, PPG των δύο ωρών, και της γλυκαιμικής μεταβλητότητας, και αύξησε το χρόνο που διανύεται σε φυσιολογική γλυκαιμία, ενώ μειώνεται ο χρόνος που αφιερώνεται σε υπογλυκαιμία (Frías, Nakhle et al. 2017). Ομοίως, σε μια συγκεντρωτική δοκιμαστική ανάλυση (Umpierrez, O'Neal et al. 2017), η προσθήκη λιξισενατίδης στη βασική ινσουλινοθεραπεία μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας και γλυκαιμικής μεταβλητότητας. Όταν ινσουλίνη glargine 100 U/ml συγκρίθηκε με ινσουλίνη glargine 300 U/ml σε μία τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη δοκιμή σε ασθενείς με τύπου 2 διαβήτη, η βραχυπρόθεσμη γλυκαιμική μεταβλητότητα δεν διέφερε μεταξύ των θεραπειών, εκτός από το ότι το MODD είναι χαμηλότερο με 300 U/ml παρά με 100 U/ml (Iuchi, Sakamoto et al. 2017).

Στη δοκιμή DEVOTE (Marso, McGuire et al. 2017), η καρδιαγγειακή ασφάλεια της ινσουλίνης degludec συγκρίθηκε με την ινσουλίνη glargine 100 U/ml σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που είχαν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι θεραπείες οδήγησαν σε

παρόμοιο γλυκαιμικό έλεγχο (HbA1c) και το degludec ήταν μη κατώτερο σε σχέση με glargine όσον αφορά το πρωτοπαθές καρδιαγγειακό αποτέλεσμα. Συγκεκριμένα, η ινσουλίνη degludec μείωσε τα επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας κατά 40% και της νυχτερινής σοβαρής υπογλυκαιμίας κατά 53%. Σε μια εκ των υστέρων ανάλυση αυτής της δοκιμής (DEVOTE 2) (Zinman, Marso et al. 2018), υψηλότερη μεταβλητότητα FPG μεταξύ ημερών συσχετίστηκε με αυξημένους κινδύνους σοβαρής υπογλυκαιμίας και θνησιμότητας από κάθε αιτία.

Όταν το συμπλήρωμα βασικής ινσουλίνης είναι ανεπαρκής στον διαβήτη τύπου 2, υπάρχουν δύο ακόμη επιλογές διαθέσιμες: η προσθήκη αγωνιστή υποδοχέα GLP-1 ή ανάλογο ινσουλίνης βραχείας δράσης. Υπάρχουν δύο τυχαιοποιημένες μελέτες, η δοκιμή FLAT-SUGAR (2016) και η AWARD-4 υπομελέτη (Jendle, Testa et al. 2016), που έχουν αξιολογήσει την επίδραση της βασικής ινσουλίνης σε συνδυασμό με έναν αγωνιστή υποδοχέα GLP-1 στην υπεργλυκαιμία και τη γλυκαιμική διακύμανση. Η δοκιμή FLAT-SUGAR ήταν μια τυχαιοποιημένη δοκιμή 26 εβδομάδων συγκρίνοντας ένα σχήμα εφάπαξ δόσης βασικής ινσουλίνης και βραχείας δράσης αγωνιστή υποδοχέα GLP-1 εξενατίδη, το οποίο ενίεται δύο φορές την ημέρα πριν από τα μεγαλύτερα γεύματα. Αυτή η θεραπευτική στρατηγική είχε ως αποτέλεσμα μειωμένη βραχυπρόθεσμη γλυκαιμική μεταβλητότητα, αν και η βελτίωση της HbA1c ήταν παρόμοια και στις δύο θεραπευτικές ομάδες.

Στην υπομελέτη AWARD-4 (Jendle, Testa et al. 2016), η οποία έγινε σε περίοδο 26 εβδομάδων και παρατάθηκε σε 52 εβδομάδες, η γλυκαιμική μεταβλητότητα μεταξύ των ημερών ήταν ελαφρά αλλά μειώθηκε σημαντικά με το GLP-1 μία φορά την εβδομάδα συν γευματική ινσουλίνη lispro, σε σύγκριση με σχήμα εφάπαξ δόσης βασικής ινσουλίνης glargine U100 συν γευματική lispro. Ωστόσο, τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, γιατί αν εντοπίστηκαν οι υποομάδες πριν ή μετά από τυχαιοποίηση του συνολικού πληθυσμού της δοκιμής AWARD-4 δεν είναι σαφές (Blonde, Jendle et al. 2015). Ωστόσο, βελτιώσεις στην υπεργλυκαιμία (ποσοστό των συμμετεχόντων εντός ενός εύρους στόχου γλυκόζης 3,9–9,0 mmol/L), γλυκαιμικής μεταβλητότητας και κινδύνου υπογλυκαιμίας αναφέρθηκαν όταν συνδυασμός βασικής ινσουλίνης degludec και GLP-1 συγκρίθηκε με οποιοδήποτε από τα δύο φάρμακα μόνο (King, Philis-Tsimikas et al. 2017).

Συνοπτικά η διαχείριση του διαβήτη τύπου 2 χρησιμοποιώντας ρυθμιστές ινκρετίνης (αναστολείς DPP-4) σε πρώιμο στάδιο της νόσου, ή μιμητικά ινκρετινών (υποδοχέας GLP-1 αγωνιστές) σε μεταγενέστερο στάδιο, μπορεί να μειώσει την υπεργλυκαιμία και τη γλυκαιμική μεταβλητότητα χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Η προσθήκη της ινσουλίνης εξαιρετικά μακράς δράσης (π.χ. ινσουλίνη degludec, glargine 300 U/ml) μπορεί επίσης να μειώσει τη γλυκαιμική μεταβλητότητα (Haahr and Heise 2014).

ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΤΟ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΑΠΟ ΣΥΝΕΧΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗ ΕΝΑΝΤΙ ΥΓΙΩΝ ΑΤΟΜΩΝ: ΜΙΑ ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ-ΜΑΡΤΥΡΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο προδιαβήτης, ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την υπεργλυκαιμία που δεν πληροί τα επίσημα κριτήρια για τον διαβήτη, χαρακτηρίζεται από την παρουσία μειωμένης γλυκόζης νηστείας (IFG) ή/και μειωμένης ανοχής γλυκόζης (IGT) και/ή HbA1c 5,7–6,4% (2021). Καθώς ο προδιαβήτης δεν θα πρέπει να θεωρείται ως κλινική οντότητα από μόνος του, αλλά μάλλον ως ένας παράγοντας για αυξημένο κίνδυνο διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου (CVD), θα ήταν χρήσιμο να αντληθούν περισσότερες πληροφορίες για το γλυκαιμικό προφίλ από τη συνεχή παρακολούθηση της γλυκόζης (CGM) (2021, 2021). Επί του παρόντος, οι τυπικές μετρήσεις για το CGM ισχύουν για εκείνους τους ασθενείς με διαβήτη, αλλά οι αντίστοιχες πληροφορίες για τα προδιαβητικά άτομα είναι σπάνιες (Borg, Kuenen et al. 2010, Hanefeld, Sulk et al. 2014, Rodriguez-Segade, Rodriguez et al. 2018, Dimova, Chakarova et al. 2020, Sofizadeh, Pehrsson et al. 2020).

Υπάρχουν τρεις τύποι CGM: real-time CGM (rtCGM), intermittently scanned CGM (isCGM) και επαγγελματικό CGM (professional CGM) (Longo and Sperling 2019). Τα rtCGM μεταδίδουν συνεχώς δεδομένα γλυκόζης σε έναν προσωπικό δέκτη, smartphone, smartwatch ή άλλη συμβατή συσκευή και μπορούν να ειδοποιήσουν το άτομο που τα φοράει για άνοδο ή πτώση των επιπέδων γλυκόζης. Τα isCGM δεν παρέχουν ειδοποιήσεις και ο αισθητήρας πρέπει να σκαναριστεί ώστε να παραλάβει τα στοιχεία του ο ασθενής, όπου του παρέχονται αναδρομικά δεδομένα γλυκόζης από οχατώρου. Η Αμερικάνικη Εταιρία Διαβήτη (ADA's) δηλώνει ότι τα rtCGM, τα οποία μεταδίδουν συνεχώς δεδομένα γλυκόζης σε δέκτη ή άλλη συμβατή συσκευή, μπορούν να είναι χρήσιμα για ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 που απέτυχαν στην επίτευξη γλυκαιμικών στόχων και ασθενείς με άγνοια υπογλυκαιμίας ή συχνά επεισόδια υπογλυκαιμίας. Αυτές οι οδηγίες προτείνουν επίσης ότι τα isCGM είναι ένα αποδεκτό υποκατάστατο για την αυτο-παρακολούθηση της γλυκόζης στο αίμα (SMBG) για ενήλικες με διαβήτη που χρειάζονται συχνή παρακολούθηση της γλυκόζης (2019).

Το επαγγελματικό CGM περιλαμβάνει ασθενείς που φορούν μια συσκευή CGM που παρέχεται από την κλινική του παρόχου υγειονομικής περίθαλψης για σύντομο χρονικό διάστημα (έως 2 εβδομάδες). Οι ασθενείς επιστρέφουν τον αισθητήρα και τον εξοπλισμό στην κλινική και τα δεδομένα κατεβαίνουν και αναλύονται. Το επαγγελματικό CGM μπορεί να είναι ένα χρήσιμο εργαλείο διδασκαλίας ασθενών και μπορεί να παρέχει σημαντικά δεδομένα για την αναγνώριση προτύπων και τις προσαρμογές της δόσης ινσουλίνης. Αυτή η παρέμβαση έχει αποδειχθεί ότι βοηθά τους ασθενείς να επιτύχουν τους γλυκαιμικούς στόχους τους, να βελτιώσουν τη σωματική δραστηριότητα και να προάγουν άλλες θετικές αλλαγές συμπεριφοράς (Allen, Fain et al. 2008, Sierra, Shah et al. 2018).

Μεταξύ των διαφόρων συσκευών CGM, το επαγγελματικό CGM παρέχει αναδρομικά (τυφλά ή μη) δεδομένα για ανάλυση και χρησιμοποιούνται κυρίως για τον εντοπισμό προτύπων υπο- και υπερ-γλυκαιμίας (2021). Ως εκ τούτου, είναι χρήσιμα για την περιγραφή του γλυκαιμικού προφίλ των προδιαβητικών ή νορμογλυκαιμικών πληθυσμών, χωρίς στοχευμένη τροποποίηση συμπεριφοράς, όπως μπορεί να γίνει με συσκευές real-time CGM, όπου η πραγματική (real-time) τιμή γλυκόζης μπορεί να αναγνωσθεί από το άτομο που το φοράει.

Στόχος μας είναι να αξιολογήσουμε τη διαφορά των προφίλ γλυκόζης μεταξύ προδιαβητικών και ταιριασμένων νορμογλυκαιμικών ατόμων, καθώς και την διαφορά στην απόκρισή τους κατόπιν μιας από του στόματος δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης 75 g (OGTT).

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο εξωτερικό ιατρείο διαβήτη του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Οι συμμετέχοντες έδωσαν γραπτή συγκατάθεση και η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Άτομα από το γενικό πληθυσμό που συμμετείχαν στη Μελέτη Υγείας της Ηπείρου (EHS) >18 ετών με επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG) 100-124 mg/dL ήταν κατάλληλα και ταξινομήθηκαν ως προδιαβητικά, ενώ αυτά που ταιριάστηκαν για ηλικία, φύλο και δείκτη μάζας σώματος (BMI) με FPG <100 mg/dL και HbA1c <5,7% ταξινομήθηκαν ως νορμογλυκαιμικά. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν η τρέχουσα εγκυμοσύνη, η γνωστική δυσλειτουργία και οποιαδήποτε ασθένεια που δυσχεραίνει τη χρήση του CGM, η χρήση φαρμάκων που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τα επίπεδα γλυκόζης και η τρέχουσα χρήση αισθητήρα CGM. Τα επιλέξιμα υποσύνολα συμμετεχόντων έλαβαν οδηγίες να χρησιμοποιούν CGM για 2 εβδομάδες. Το Envision™ Pro, Medtronic, επιλέχθηκε ως το επαγγελματικό CGM, το οποίο επιτρέπει την πρόσβαση στα δεδομένα αναδρομικά.

Το πρωί της 2ης ημέρας, πραγματοποιήθηκε 75 g OGTT σε όλους τους συμμετέχοντες κατά τη διάρκεια της νηστείας. Όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν οδηγίες να ακολουθήσουν το ίδιο μοτίβο πρόσληψης τροφής με βάση μια δίαιτα που περιείχε ένα συγκεκριμένο δημοφιλές φαγητό για κάθε μέρα, έτσι ώστε το ταιριαστό ζευγάρι να είχε το ίδιο μοτίβο διατροφής για την αντίστοιχη ημέρα.

Τα πρωτεύοντα αποτελέσματα ήταν ποσοστά του χρόνου που διανύθηκαν σε υπογλυκαιμία (<54 ή <70 mg/dL), φυσιολογική γλυκόζη (70-180 mg/dL) και υπεργλυκαιμία (>180 ή >250 mg/dL) κατά την περίοδο της μελέτης. Η νορμογλυκαιμία εξετάστηκε περαιτέρω μόνο κατά τις καθημερινές (06:00-23:59) και τις νυχτερινές (00:00-05:59) ώρες. Η συνολική και η αυξητική επιφάνεια κάτω από την καμπύλη γλυκόζης (AUC) υπολογίστηκαν ξεκινώντας από το χρονικό σημείο κατά το οποίο πραγματοποιήθηκε η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από του στόματος (OGTT) έως και τέσσερις και δύο ώρες αργότερα. Η μέση διάμεση γλυκόζη (συνολικά, μόνο κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας) υπολογίστηκε ως μέτρο του συνολικού επιπέδου γλυκαιμίας. Η μεταβλητότητα της γλυκόζης απεικονίστηκε με τον υπολογισμό του συντελεστή διακύμανσης (CV), της τυπικής απόκλισης και του μέσου πλάτους των εκδρομών γλυκόζης (MAGE). Τα δευτερεύοντα αποτελέσματα ήταν ο αριθμός των ζευγών σε υπο-, φυσιολογική και υπεργλυκαιμία, ο αριθμός των ημερών που φορούσε τον καταγραφέα και ο αριθμός των ημερών με διαθέσιμες μετρήσεις γλυκόζης

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων και όλα τα αποτελέσματα μετά τη φάση συνεχούς παρακολούθησης της γλυκόζης συνοψίστηκαν συνολικά και ανά υποομάδα χρησιμοποιώντας διάμεσους, ελάχιστες και μέγιστες τιμές για συνεχείς μεταβλητές και ποσοστά για κατηγορικές μεταβλητές. Το τεστ με κατάταξη προσήμου Wilcoxon και το μέσο p-test McNemar χρησιμοποιήθηκαν για την ανίχνευση τυχόν διαφορών μεταξύ ταιριασμένων ζευγών. Θεωρήσαμε το μέσο p-test McNemar μια πιο βολική εναλλακτική από την ακριβή δοκιμή McNemar, κυρίως λόγω της καλύτερης απόδοσης του πρώτου σε μελέτες με μικρά μεγέθη δείγματος (Fagerland, Lydersen et al. 2013). Λαμβάνοντας υπόψη το υψηλό ποσοστό χρόνου που δαπανάται στο εύρος γλυκόζης 70-180 mg/dL τόσο για τους

προδιαβητικούς όσο και για τους φυσιολογικούς συμμετέχοντες, επαναπροσδιορίσαμε τη «νορμογλυκαιμία» χρησιμοποιώντας τις περιοχές 70-125, 126-180, 70-140 και 141- 180 mg/dL και υπολογίστηκαν εκ νέου όλα τα φυσιολογικά γλυκαιμικά αποτελέσματα για το συνολικό δείγμα και για κάθε υποομάδα επίσης. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκαν πολλαπλά μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης για τη διερεύνηση των διαφορών σε όλα τα αποτελέσματα μεταξύ προδιαβητικών και φυσιολογικών συμμετεχόντων. Τα μοντέλα προσαρμόστηκαν για συνεχή ηλικία, φύλο και δείκτη μάζας σώματος. Τα τυπικά σφάλματα υπολογίστηκαν επιτρέποντας τη συσχέτιση εντός της ομάδας (Clustered Sandwich Estimator) αφού υπήρχε υποψία μη ανεξαρτησίας των συμμετεχόντων που προέκυψε από ταίριασμα. Όλες οι αναλύσεις διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας STATA v14.0 και Rstudio v1.3.1073 (πακέτο «iglu»).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά 36 συμμετέχοντες (22 γυναίκες) με μέση ηλικία 51 ετών και BMI 26,4 kg/m² σχημάτισαν 18 ταιριαστά ζευγάρια. Όπως αναμενόταν, η FPG και η HbA_{1c} ήταν αυξημένες στα προδιαβητικά άτομα σε σύγκριση με τα νορμογλυκαιμικά άτομα (Πίνακας 1).

Σημαντικές διαφορές ήταν εμφανείς για τον χρόνο που αφιερώνεται στη φυσιολογική γλυκόζη (24ωρη, ημερήσια ή νυχτερινή TIR 70-180 mg/dl), καθώς και για την ήπια υπεργλυκαιμία (TAR>180 mg/dl) και τη μέση διάμεση γλυκόζη (24- ώρα, ημερήσια ή νυχτερινή) μεταξύ προδιαβητικών σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα. Αντίθετα, δεν βρήκαμε διαφορές για σοβαρή υπεργλυκαιμία (TAR>250 mg/dl) και για οποιοδήποτε επίπεδο υπογλυκαιμίας (TBR<70 ή TBR<54 mg/dl). Βρέθηκαν σημαντικές διαφορές που ευνοούν τη νορμογλυκαιμική ομάδα σε σύγκριση με την προδιαβητική ομάδα για οποιονδήποτε δείκτη γλυκαιμικής μεταβλητότητας όπως CV, SD γλυκόζης και MAGE (Πίνακας 2, 7). Όλα αυτά τα ευρήματα ενυψήθησαν (και παρέμειναν σημαντικά) με εναλλακτικά όρια για τη νορμογλυκαιμία (TIR 70-125 mg/dl ή TIR 70-140 mg/dl), (Πίνακες 5,7).

Όταν συγκρίναμε το γλυκαιμικό προφίλ μετά την OGTT, βρήκαμε ότι η AUC ήταν σημαντικά χαμηλότερη στη φυσιολογική σε σύγκριση με την προδιαβητική ομάδα (συνολική και αυξητική για τις 2 ώρες και συνολικά για τις 4 ώρες μετά την OGTT), (Σχήματα 1,2, Πίνακες 2, 7).

Στην εικόνα 3 δείχνει πώς κυμαίνονται τα επίπεδα γλυκόζης σε ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης αυτών των μη διαβητικών ατόμων: μετά την OGTT παρατηρούμε την κορυφή σε 1 ώρα, ακολουθούμενη από την αποκατάσταση προς τις βασικές τιμές μεταξύ 2-3 ωρών. Επιπλέον, η εικόνα 4 δείχνει πώς το γλυκαιμικό προφίλ διαφέρει μεταξύ των προδιαβητικών σε σύγκριση με τα φυσιολογικά γλυκαιμικά άτομα: ιδίως οι διαφορές στα επίπεδα γλυκόζης είναι μεγαλύτερες όταν χορηγείται ένα γλυκαιμικό φορτίο όπως το OGTT.

Πίνακας 1: Συνολικά και ανά υποομάδα περιγραφικά χαρακτηριστικά στην αρχή της μελέτης

	Total (N=36)	Pre-diabetics (N=18)	Normal (N=18)	P-value‡
Gender (female)				
N(%) of subjects	22 (61.1)	11 (61.1)	11 (61.1)	NA

Age

N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	
Median (Min-Max)	51.4 (31.3-76.3)	53.7 (31.3-76.3)	49.4 (37.0-74.3)	0.9479

Body mass index

N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	
Median (Min-Max)	26.4 (21.8-36.9)	26.1 (23.2-36.9)	26.9 (21.8-33.5)	0.777

Glucose

N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	
Median (Min-Max)	92.0 (72.0-112.0)	105.0 (91.0-112.0)	85.5 (72.0-93.0)	0.0002

Hemoglobin A1c

N(%) of subjects	34 (94.4)	17 (94.4)	17 (94.4)	
Median (Min-Max)	5.6 (5.1-6.5)	5.8 (5.1-6.5)	5.4 (5.1-5.8)	0.0048

Cholesterol

N(%) of subjects	33 (91.7)	16 (88.9)	17 (94.4)	
Median (Min-Max)	216.0 (168.0-285.0)	216.0 (168.0-261.0)	216.0 (176.0-285.0)	0.532

High-density lipoprotein cholesterol

N(%) of subjects	33 (91.7)	16 (88.9)	17 (94.4)	
Median (Min-Max)	55.0 (38.0-88.0)	55.0 (38.0-88.0)	56.0 (41.0-75.0)	0.6491

Low-density lipoprotein cholesterol

N(%) of subjects	32 (88.9)	16 (88.9)	16 (88.9)	
Median (Min-Max)	139.0 (100.0-211.0)	131.0 (102.0-178.0)	146.0 (100.0-211.0)	0.5935

Triglycerides

N(%) of subjects	33 (91.7)	16 (88.9)	17 (94.4)	
Median (Min-Max)	93.0 (54.0-289.0)	97.5 (60.0-289.0)	93.0 (54.0-185.0)	1

Serum glutamic oxaloacetic transaminase

N(%) of subjects	33 (91.7)	16 (88.9)	17 (94.4)	
Median (Min-Max)	23.0 (13.0-46.0)	23.0 (13.0-46.0)	24.0 (18.0-35.0)	0.3769

Serum glutamic pyruvic transaminase

N(%) of subjects	33 (91.7)	16 (88.9)	17 (94.4)	
Median (Min-Max)	21.0 (7.0-43.0)	22.0 (7.0-43.0)	20.0 (15.0-38.0)	0.2667

Gamma-glutamyltransferase

N(%) of subjects	33 (91.7)	16 (88.9)	17 (94.4)	
------------------	-----------	-----------	-----------	--

Median (Min-Max)	17.0 (11.0-98.0)	22.5 (11.0-98.0)	17.0 (11.0-61.0)	0.3481
Alkaline phosphatase				
N(%) of subjects	33 (91.7)	16 (88.9)	17 (94.4)	
Median (Min-Max)	61.0 (34.0-91.0)	59.0 (36.0-91.0)	63.0 (34.0-87.0)	0.6905
Insulin				
N(%) of subjects	34 (94.4)	17 (94.4)	17 (94.4)	
Median (Min-Max)	8.3 (2.2-19.9)	9.3 (2.2-19.9)	8.1 (3.2-11.2)	0.3259
Apolipoprotein A1				
N(%) of subjects	26 (72.2)	9 (50.0)	17 (94.4)	
Median (Min-Max)	160.5 (120.0-201.0)	169.0 (137.0-201.0)	157.0 (120.0-186.0)	0.3135
Apolipoprotein B				
N(%) of subjects	26 (72.2)	9 (50.0)	17 (94.4)	
Median (Min-Max)	92.6 (66.7-135.0)	91.8 (66.7-115.0)	95.4 (70.8-135.0)	0.5147
Urine creatinine				
N(%) of subjects	29 (80.6)	13 (72.2)	16 (88.9)	
Median (Min-Max)	177.0 (30.0-333.0)	176.0 (30.0-258.0)	179.5 (35.0-333.0)	0.9687

NA; not applicable

‡P-value from Wilcoxon sign-ranked test

Πίνακας 2: Γλυκαιμικές εκβάσεις συνολικά και ανά υπο-ομάδα μετά από την συνεχή καταγραφή γλυκόζης

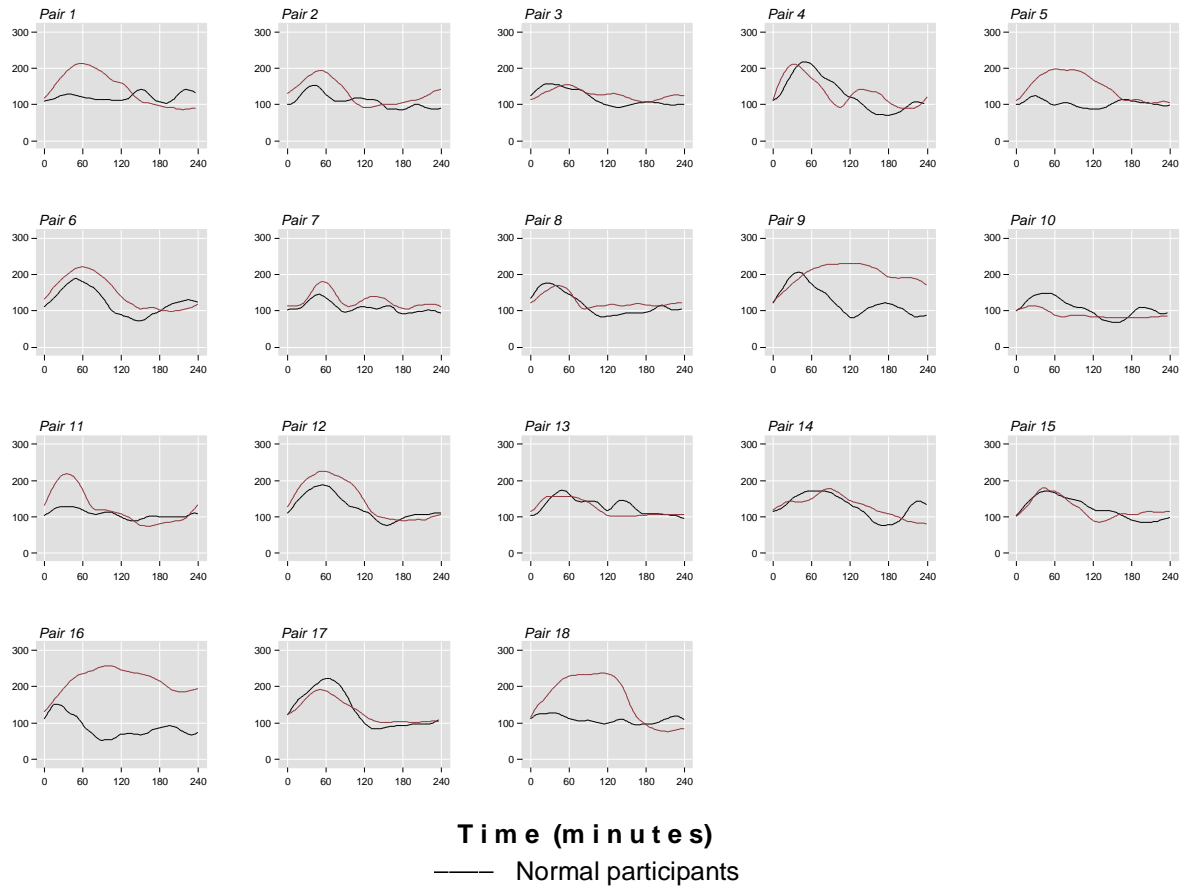
	Total (N=36)	Pre-diabetics (N=18)	Normal (N=18)	P-value‡
Days wearing the monitor				
N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	
Median (Min-Max)	8.0 (2.0-10.0)	8.0 (5.0-10.0)	8.0 (2.0-8.0)	0.0811
Days with available glucose measurements				
N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	
Median (Min-Max)	6.8 (1.2-9.0)	6.9 (1.6-9.0)	6.7 (1.2-7.0)	0.5135
% of time with hypoglycemia <54 mg/dL				
N(%) of subjects	3 (8.3)	2 (11.1)	1 (5.6)	

Median (Min-Max)	0.0 (0.0-0.9)	0.0 (0.0-0.9)	0.0 (0.0-0.8)	0.5642
% of time with hypoglycemia <70 mg/dL				
N(%) of subjects	10 (27.8)	6 (33.3)	4 (22.2)	
Median (Min-Max)	0.0 (0.0-12.9)	0.0 (0.0-6.3)	0.0 (0.0-12.9)	0.3736
% of time with normoglycemia 70-180 mg/dL				
N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	
Median (Min-Max)	99.6 (73.2-100.0)	98.5 (73.2-100.0)	99.9 (87.1-100.0)	0.013
% of time with daily normoglycemia 70-180 mg/dL				
N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	
Median (Min-Max)	99.6 (74.6-100.0)	98.9 (74.6-100.0)	99.9 (83.5-100.0)	0.0273
% of time with nocturnal normoglycemia 70-180 mg/dL				
N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	
Median (Min-Max)	100.0 (69.0-100.0)	100.0 (69.0-100.0)	100.0 (100.0-100.0)	0.0087
% of time with hyperglycemia >180 mg/dL				
N(%) of subjects	18 (50.0)	12 (66.7)	6 (33.3)	
Median (Min-Max)	0.1 (0.0-26.8)	0.4 (0.0-26.8)	0.0 (0.0-1.2)	0.0062
% of time with hyperglycemia >250 mg/dL				
N(%) of subjects	1 (2.8)	1 (5.6)	0 (0.0)	
Median (Min-Max)	0.0 (0.0-1.2)	0.0 (0.0-1.2)	0.0 (0.0-0.0)	0.3173
Total area under the glucose curve (4-hour post OGTT)*				
N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	
Median (Min-Max)	30495.0 (20895.0-52035.0)	31466.3 (21038.0-52035.0)	28597.8 (20895.0-32010.5)	0.0043
Incremental AUC (4-hour post OGTT)				
N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	

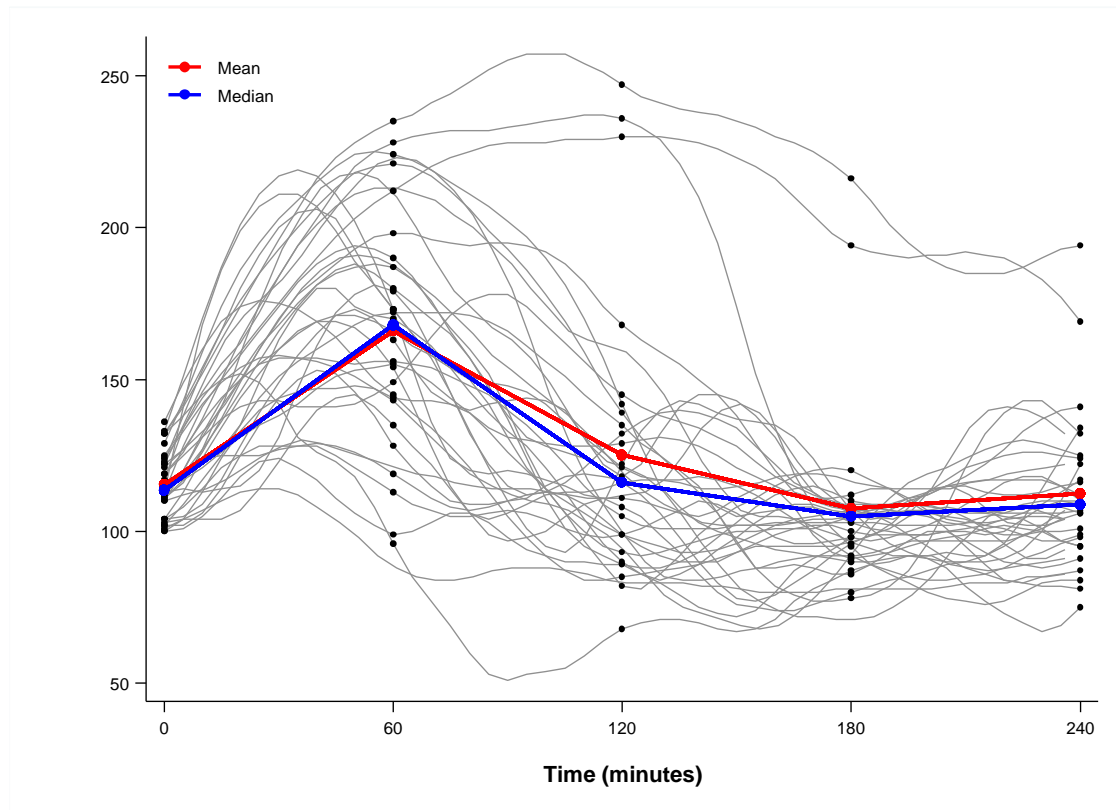
Median (Min-Max)	4439.4 (385.5-20358.3)	5028.8 (385.5-20358.3)	3030.7 (764.6-7184.6)	0.0642
Total area under the glucose curve (2-hour post OGTT)*				
N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	
Median (Min-Max)	17682.5 (11193.0-26467.5)	18615.3 (11193.0-26467.5)	16370.0 (11672.5-20825.5)	0.0347
Incremental AUC (2-hour post OGTT)				
N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	
Median (Min-Max)	4162.8 (385.5-10871.3)	4666.5 (385.5-10871.3)	2792.7 (668.3-7061.2)	0.0429
Mean interstitial glucose				
N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	
Median (Min-Max)	110.2 (93.2-155.4)	113.8 (93.2-155.4)	108.8 (93.5-115.5)	0.0038
Daily mean interstitial glucose				
N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	
Median (Min-Max)	110.7 (91.4-155.3)	115.7 (91.4-155.3)	109.2 (91.6-115.4)	0.0033
Nocturnal mean interstitial glucose				
N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	
Median (Min-Max)	107.6 (97.7-159.5)	112.8 (97.7-159.5)	105.6 (98.6-125.2)	0.0025
Coefficient of variation				
N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	
Median (Min-Max)	13.8 (7.7-23.4)	15.2 (9.6-23.4)	11.9 (7.7-19.8)	0.0156
Standard deviation (mg/dL)				
N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	
Median (Min-Max)	15.6 (8.1-36.4)	16.2 (11.0-36.4)	12.9 (8.1-22.0)	0.0057
Mean amplitude of glycemic excursions				
N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	
Median (Min-Max)	40.1 (22.8-105.2)	44.3 (27.7-105.2)	33.3 (22.8-51.8)	0.0043

*Calculated using the trapezoidal rule

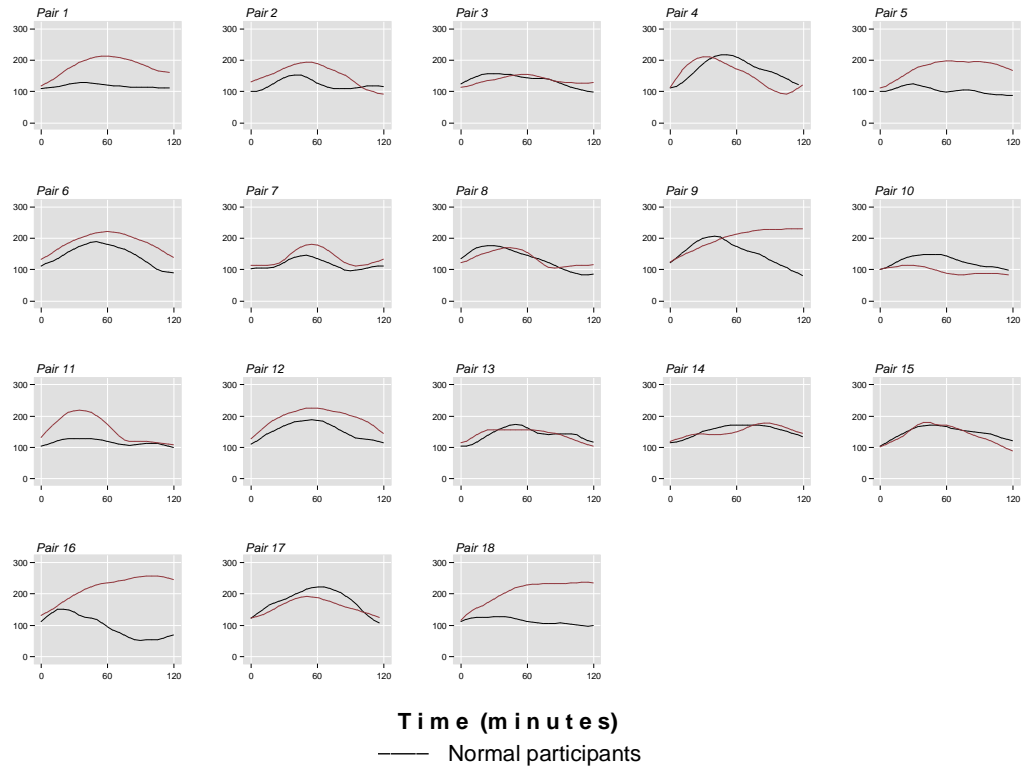
Εικόνα 1: Καμπύλες γλυκόζης ανά ζεύγος μέχρι 4 ώρες μετά από το τεστ ανοχής στη γλυκόζη (OGTT). Ο άξονας Y δείχνει τις μετρήσεις γλυκόζης και ο άξονας X δεόχνει τον χρόνο σε λεπτά. Οι μαύρες και οι κόκκινες γραμμές αφορούν φυσιολογικούς και προ-διαβητικούς συμμετέχοντες αντίστοιχα.



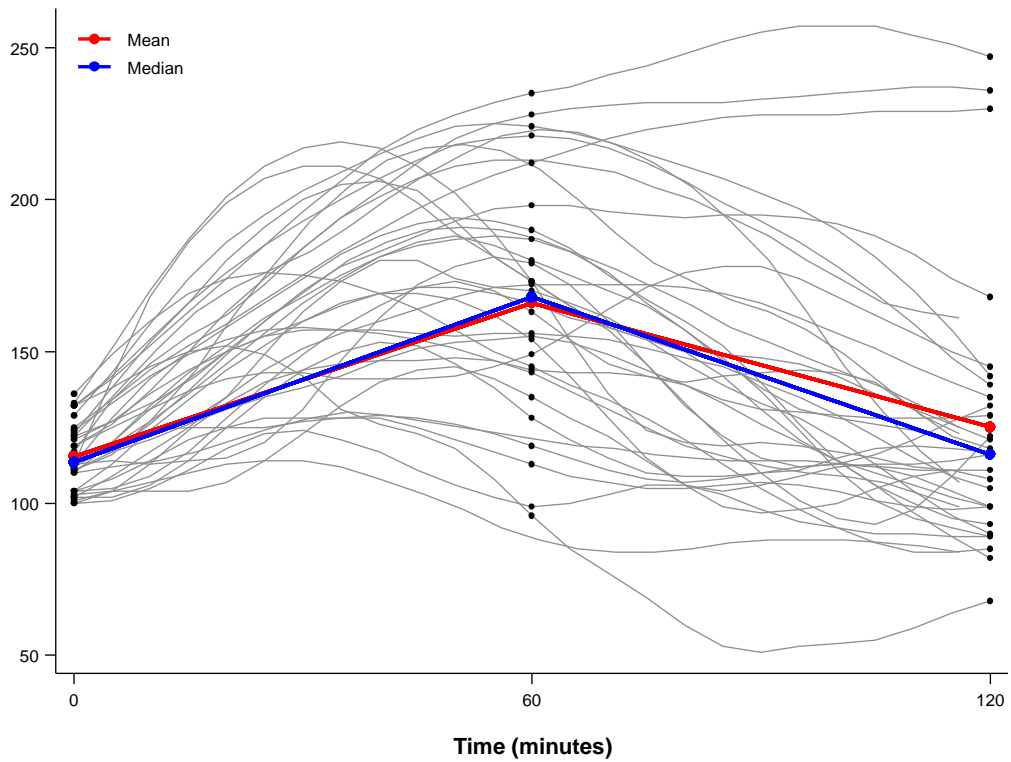
Εικόνα 2: Καμπύλες γλυκόζης μέχρι 4 ώρες μετά από τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT). Ο άξονας Y δείχνει τις μετρήσεις γλυκόζης και ο άξονας X δεόχνει τον χρόνο σε λεπτά. Οι μαύρες και οι κόκκινες γραμμές αφορούν αντίστοιχα τις μέσες και διάμεσες τιμές γλυκόζης όταν έγινε η δοκιμασία, καθώς και 1,2,3, και 4 ώρες μετά.



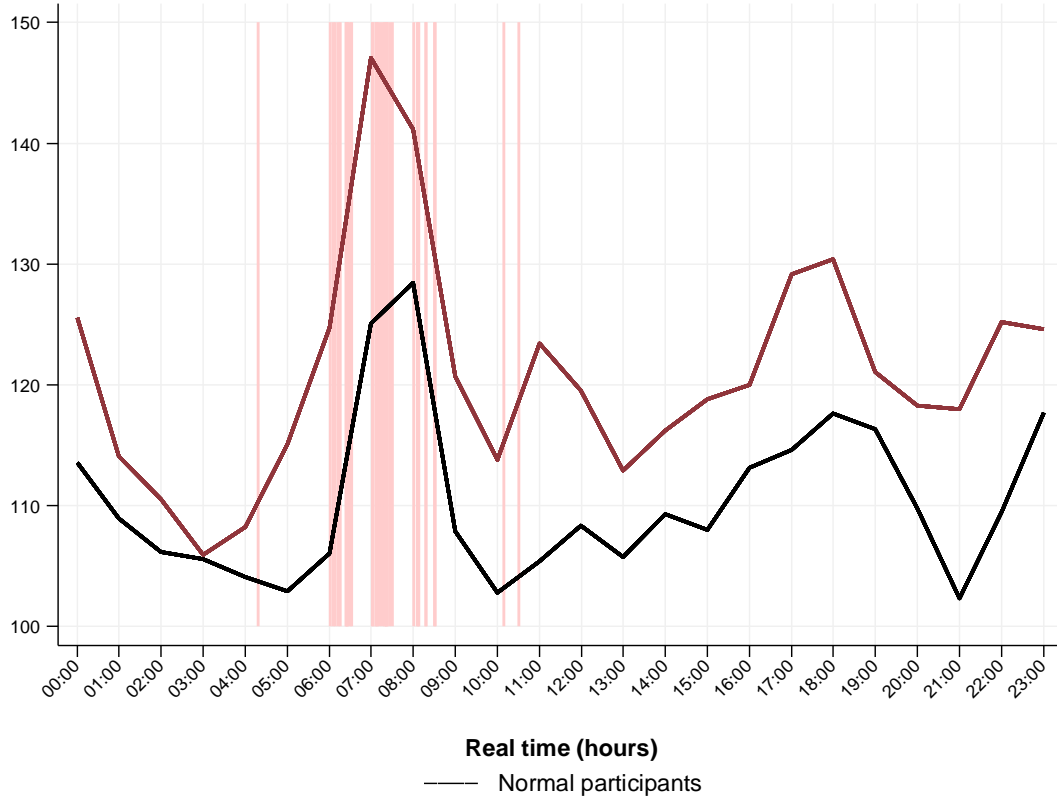
Εικόνα 3: Οι καμπύλες γλυκόζης ανά ζεύγος μέχρι 2 ώρες μετά από τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT). Ο άξονας Y δείχνει τις μετρήσεις γλυκόζης και ο άξονας X δεόχνει τον χρόνο σε λεπτά. Οι μαύρες και οι κόκκινες γραμμές αφορούν φυσιολογικούς και προ-διαβητικούς συμμετέχοντες αντίστοιχα.



Εικόνα 4: Καμπύλες γλυκόζης μέχρι 4 ώρες μετά από τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT). Ο άξονας Y δείχνει τις μετρήσεις γλυκόζης και ο άξονας X δεόχνει τον χρόνο σε λεπτά. Οι μαύρες και οι κόκκινες γραμμές αφορούν αντίστοιχα τις μέσες και διάμεσες τιμές γλυκόζης όταν έγινε η δοκιμασία, καθώς και 1 και 2 ώρες μετά.



Εικόνα 5: Διάμεση γλυκόζη στη 2^η μέρα. Ο άξονας των Y δείχνει τις διάμεσες μετρήσεις γλυκόζης. Ο άξονας των X δείχνει πραγματικό χρόνο σε ώρες. Οι κάθετες ροζ γραμμές αφορούν τα χρονικά σημεία που έγινε η δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη. Οι μαύρες και οι κόκκινες γραμμές αφορούν διάμεσες μετρήσεις γλυκόζης φυσιολογικών και προδιαβητικών ατόμων αντίστοιχα.



Πίνακας 3: Χρονικές διαφορές σε λεπτά μεταξύ συνεχόμενων μετρήσεων γλυκόζης.

	N (%)
4.433333	1 (0.0)
5	60,081 (99.7)
6	203 (0.3)
6.466667	1 (0.0)
8.566667	1 (0.0)
10	1 (0.0)
30	1 (0.0)
65	1 (0.0)
Total	60,290

Πίνακας 4: Κατανομή των τιμών γλυκόζης που λείπουν

	No. of participants	No. of times	Contributing % on missingness
Unknown cause of missingness	36	7,243	84.9
Self-reported cause of missingness	36	1,293	15.1
Having a meal	36	960	11.2
Small size	35	472	5.5
Medium size	34	215	2.5
Large size	29	124	1.5
Unknown size	23	149	1.7
Intake of carbohydrates	0	0	0.0
Medication use	6	36	0.4
Physical activity	24	112	1.3
Light	14	53	0.6
Moderate	16	32	0.4
Vigorous	6	15	0.2
Unknown	7	12	0.1
Waking up	28	208	2.4
Falling asleep	30	226	2.6

Πίνακας 5: Νορμογλυκαιμικά αποτελέσματα συνολικά αφού εφαρμόσουμε διαφορετικά εύρη γλυκόζης συνολικά και ανά υποομάδα.

	Total (N=36)	Pre-diabetics (N=18)	Normal (N=18)	P-value‡
% of time with normoglycemia 70-125 mg/dL				
N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	
Median (Min-Max)	87.2 (14.7-99.0)	82.2 (14.7-93.4)	90.6 (66.6-99.0)	0.0025
% of time with daily normoglycemia 70-125 mg/dL				
N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	
Median (Min-Max)	85.8 (19.8-98.8)	78.5 (19.8-91.5)	88.3 (73.4-98.8)	0.0057
% of time with nocturnal normoglycemia 70-125 mg/dL				
N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	
Median (Min-Max)	94.4 (0.2-100.0)	88.1 (0.2-100.0)	99.6 (38.9-100.0)	0.0007
% of time with normoglycemia 126-180 mg/dL				
N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	
Median (Min-Max)	11.6 (0.2-74.4)	17.6 (0.2-74.4)	8.9 (1.0-29.0)	0.0018
% of time with daily normoglycemia 126-180 mg/dL				
N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	
Median (Min-Max)	12.8 (0.3-72.5)	20.4 (0.3-72.5)	11.3 (1.2-21.0)	0.005
% of time with nocturnal normoglycemia 126-180 mg/dL				
N(%) of subjects	26 (72.2)	16 (88.9)	10 (55.6)	
Median (Min-Max)	5.3 (0.0-79.8)	11.9 (0.0-79.8)	0.4 (0.0-61.1)	0.0061
% of time with normoglycemia 70-140 mg/dL				
N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	
Median (Min-Max)	95.9 (41.6-100.0)	93.2 (41.6-97.8)	96.8 (87.1-100.0)	0.0123

% of time with daily normoglycemia 70-140 mg/dL

N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	
Median (Min-Max)	95.4 (42.0-100.0)	92.1 (42.0-98.6)	95.8 (83.5-100.0)	0.0176

% of time with nocturnal normoglycemia 70-140 mg/dL

N(%) of subjects	36 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	
Median (Min-Max)	99.6 (25.8-100.0)	96.8 (25.8-100.0)	100.0 (94.0-100.0)	0.0047

% of time with normoglycemia 141-180 mg/dL

N(%) of subjects	32 (88.9)	17 (94.4)	15 (83.3)	
Median (Min-Max)	3.4 (0.0-44.2)	5.0 (0.0-44.2)	2.8 (0.0-6.6)	0.0084

% of time with daily normoglycemia 141-180 mg/dL

N(%) of subjects	32 (88.9)	17 (94.4)	15 (83.3)	
Median (Min-Max)	4.0 (0.0-40.7)	6.0 (0.0-40.7)	3.7 (0.0-6.8)	0.0123

% of time with nocturnal normoglycemia 141-180 mg/dL

N(%) of subjects	18 (50.0)	13 (72.2)	5 (27.8)	
Median (Min-Max)	0.1 (0.0-54.2)	2.0 (0.0-54.2)	0.0 (0.0-6.0)	0.0081

‡P-value from Wilcoxon sign-ranked test

Πίνακας 6: Συχνότητα (N) και ποσοστό (%) των ζευγών ανά γλυκαιμικό αποτέλεσμα.

	Both	Pre-diabetic only	Normal only	None	P-value‡
Pairs with hypoglycemia <54 mg/dL	0 (0.0)	2 (11.1)	1 (5.6)	15 (83.3)	0.625
Pairs with hypoglycemia <70 mg/dL	1 (5.6)	5 (27.8)	3 (16.7)	9 (50.0)	0.5078
Pairs with normoglycemia 70-180 mg/dL	18 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Pairs with daily normoglycemia 70-180 mg/dL	18 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Pairs with nocturnal normoglycemia 70-180 mg/dL	18 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Pairs with hyperglycemia >180 mg/dL	5 (27.8)	7 (38.9)	1 (5.6)	5 (27.8)	0.0391
Pairs with hyperglycemia >250 mg/dL	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	17 (94.4)	0.5
Pairs with normoglycemia 70-125 mg/dL	18 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Pairs with daily normoglycemia 70-125 mg/dL	18 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Pairs with nocturnal normoglycemia 70-125 mg/dL	18 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Pairs with normoglycemia 126-180 mg/dL	18 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Pairs with daily normoglycemia 126-180 mg/dL	18 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Pairs with nocturnal normoglycemia 126-180 mg/dL	9 (50.0)	7 (38.9)	1 (5.6)	1 (5.6)	0.0391
Pairs with normoglycemia 70-140 mg/dL	18 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Pairs with daily normoglycemia 70-140 mg/dL	18 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Pairs with nocturnal normoglycemia 70-140 mg/dL	18 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Pairs with normoglycemia 141-180 mg/dL	14 (77.8)	3 (16.7)	1 (5.6)	0 (0.0)	0.375
Pairs with daily normoglycemia 141-180 mg/dL	14 (77.8)	3 (16.7)	1 (5.6)	0 (0.0)	0.375
Pairs with nocturnal normoglycemia 141-180 mg/dL	5 (27.8)	8 (44.4)	0 (0.0)	5 (27.8)	0.0039

NA; not applicable

‡P-value from McNemar mid p-test

Πίνακας 7: Μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης που συγκρίνουν όλες τις εκβάσεις μεταξύ προ-διαβητικών και φυσιολογικών συμμετεχόντων.

	Beta (95% CI)	P-value
% of time with hypoglycemia <54 mg/dL	0.0 (-0.1, 0.2)	0.8934
% of time with hypoglycemia <70 mg/dL	-0.4 (-2.3, 1.5)	0.6888
% of time with normoglycemia 70-180 mg/dL	-3.1 (-6.9, 0.7)	0.1009
% of time with daily normoglycemia 70-180 mg/dL	-2.7 (-6.6, 1.3)	0.1693
% of time with nocturnal normoglycemia 70-180 mg/dL	-4.6 (-8.9, -0.3)	0.0391
% of time with hyperglycemia >180 mg/dL	3.5 (-0.1, 7.1)	0.0562
% of time with hyperglycemia >250 mg/dL	0.1 (-0.1, 0.2)	0.3524
% of time with normoglycemia 70-125 mg/dL	-17.3 (-28.2, -6.3)	0.0039
% of time with daily normoglycemia 70-125 mg/dL	-16.5 (-27.3, -5.7)	0.0051
% of time with nocturnal normoglycemia 70-125 mg/dL	-19.5 (-32.4, -6.6)	0.0054
% of time with normoglycemia 126-180 mg/dL	14.2 (5.4, 22.9)	0.0033
% of time with daily normoglycemia 126-180 mg/dL	13.8 (5.3, 22.4)	0.0033
% of time with nocturnal normoglycemia 126-180 mg/dL	14.9 (3.1, 26.8)	0.0167
% of time with normoglycemia 70-140 mg/dL	-11.4 (-20.5, -2.3)	0.0174
% of time with daily normoglycemia 70-140 mg/dL	-11.3 (-20.2, -2.4)	0.016
% of time with nocturnal normoglycemia 70-140 mg/dL	-11.5 (-22.5, -0.5)	0.041
% of time with normoglycemia 141-180 mg/dL	8.3 (2.2, 14.3)	0.0108
% of time with daily normoglycemia 141-180 mg/dL	8.6 (2.6, 14.6)	0.0073
% of time with nocturnal normoglycemia 141-180 mg/dL	7.0 (-0.2, 14.1)	0.0555
Mean interstitial glucose	10.8 (3.6, 18.1)	0.0058
Daily mean interstitial glucose	10.8 (3.6, 18.0)	0.0057
Nocturnal mean interstitial glucose	10.5 (2.3, 18.7)	0.0156
Total AUC (4-hour post OGTT)*	5723.6 (1706.7, 9740.6)	0.0079
Incremental AUC (4-hour post OGTT)	3435.3 (415.3, 6455.3)	0.0281
Total AUC (2-hour post OGTT)*	3380.5 (962.5, 5798.5)	0.009
Incremental AUC (2-hour post OGTT)	2200.4 (294.6, 4106.2)	0.0261
Coefficient of variation	3.5 (1.0, 6.0)	0.0096
Standard deviation (mg/dL)	5.8 (2.6, 9.1)	0.0016
MAGE	17.0 (7.3, 26.8)	0.0018

AUC; area under the curve, CI; confidence interval, MAGE; mean amplitude of glucose excursions

All models were adjusted for age, gender and body mass index

Standard errors were computed allowing for intragroup (matched pairs) correlation

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτήν την ανάλυση ταιριασμένων ζευγών μελετήσαμε τα γλυκαιμικά προφίλ των νορμογλυκαιμικών και προδιαβητικών ατόμων με βάση αναλυτικά δεδομένα που παρέχονται από επαγγελματικό CGM. Διαπιστώσαμε ότι ο προδιαβητικός πληθυσμός διαφέρει σημαντικά ως προς το χρόνο που αφιερώνεται σε ήπια υπεργλυκαιμία κατά τη διάρκεια του συνήθους τρόπου ζωής, καθώς και όταν πραγματοποιήθηκε η OGTT, και ότι η μεταβλητότητα της γλυκόζης είναι μεγαλύτερη σε αυτήν την ομάδα σε σύγκριση με τα φυσιολογικά γλυκαιμικά άτομα.

Σήμερα, τα στοιχεία που αναφέρουν τα προφίλ γλυκόζης των προδιαβητικών, καθώς και των νορμογλυκαιμικών ατόμων είναι εξαιρετικά περιορισμένα. Προηγούμενες δημοσιεύσεις που χρησιμοποιούν CGM έχουν δείξει κάποιες διαφορές μεταξύ αυτών των 2 πληθυσμών σε διάφορες μετρήσεις CGM συμπεριλαμβανομένων των δεικτών γλυκαιμικής μεταβλητότητας όπως CV και MAGe, καθώς και TIR, αλλά κυρίως για ένα εύρος γλυκόζης 70-140 mg/dL. Αναλυτικά, τα δεδομένα CGM σε φυσιολογικά γλυκαιμικά άτομα έδειξαν ότι το 91% του χρόνου που αφιερώθηκε σε TIR 70-144 mg/dL, ενώ το 3% (43 λεπτά) δαπανήθηκε σε TBR < 70 mg/dL και το υπόλοιπο 6% σε TAR > 145 mg/dL (Sofizadeh, Pehrsson et al. 2020). Ομοίως, στη μελέτη ADAG συμπεριλαμβανομένων υγιών ατόμων με επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας ≤ 97 mg/dL και HbA1c < 6,5%, σχεδόν όλοι (93%) οι συμμετέχοντες ξεπέρασαν τα επίπεδα γλυκόζης > 140 mg/dL για διάμεσο χρόνο 31 λεπτών και το 25 % της συνολικής κοόρτης παρουσίασε επίπεδα γλυκόζης > 140 mg/dL για > 75 λεπτά/ημέρα (Dimova, Chakarova et al. 2020). Όσον αφορά τα προδιαβητικά άτομα, σε μια μελέτη που περιελάμβανε συμμετέχοντες με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη, τα άτομα με IFG πέρασαν το 2% (29 λεπτά) του χρόνου τους σε επίπεδα γλυκόζης > 140 mg/dL σε σύγκριση με το 1% (15 λεπτά) των φυσιολογικών γλυκαιμικών ατόμων (Hanefeld, Sulk et al. 2014). Σε μια άλλη μελέτη, τα μέσα επίπεδα γλυκόζης 24 ωρών και ημέρας, αλλά όχι τα νυχτερινά, καθώς και η AUC για επίπεδα γλυκόζης > 140 mg/dL ήταν σημαντικά υψηλότερα στους προδιαβητικούς συγκριτικά με φυσιολογικά γλυκαιμικά άτομα, με μέσο χρόνο αφιερωμένης > 140 mg/dL 82. min στη νορμογλυκαιμική σε σύγκριση με 187 λεπτά στην προδιαβητική ομάδα (Rodriguez-Segade, Rodriguez et al. 2018). Στη μελέτη AEGIS το ποσοστό του χρόνου με επίπεδα γλυκόζης > 140 mg/dL σε έναν ισπανικό πληθυσμό ήταν 3,6% (52 λεπτά) σε προδιαβητικά έναντι 1,2% (17 λεπτά) σε φυσιολογικά γλυκαιμικά άτομα (Madhu, Muduli et al. 2013). Τέλος, σε νοσηλεύομενους με σταθερό πρόγραμμα διατροφής, παχύσαρκους, συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με διαβήτη τύπου 2, οι ομάδες IFG και IGT πέρασαν 9,7 ώρες και 9,9 ώρες, αντίστοιχα, για περικοπή γλυκόζης > 140 mg/dL, σε σύγκριση με 3,2 ώρες στη νορμογλυκαιμική ομάδα και 2,1 και 2,9 ώρες για επίπεδα γλυκόζης > 200 mg/dL, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 1,3 ώρες για την ομάδα φυσιολογικής γλυκόζης (Barua, Sabharwal et al. 2021). Σε αντίθεση με τις παραπάνω αναφορές, το TIR 70-140 mg/dL ή TBR < 70 mg/dL δεν διέφερε μεταξύ των προδιαβητικών σε σύγκριση με τα νορμογλυκαιμικά λατίνα άτομα (Chakarova, Dimova et al. 2019). Επιπλέον, οι μετρήσεις γλυκαιμικής μεταβλητότητας όπως η SD γλυκόζης και η MAGe ήταν υψηλότερες στα προδιαβητικά άτομα σε σύγκριση με τα φυσιολογικά γλυκαιμικά άτομα (Hasson, Freedson et al. 2010, Chakarova, Dimova et al. 2019).

Στη μελέτη μας επιβεβαιώνουμε τα παραπάνω ευρήματα περισσότερο χρόνου (μέσος όρος 51 λεπτά/ημέρα) για την προδιαβητική δαπάνη σε ήπια υπεργλυκαιμία (>140 mg/dL) σε σύγκριση με την ομάδα με νορμογλυκαιμία. Επιπλέον, διαπιστώσαμε ότι οι προδιαβητικοί αφιέρωσαν περισσότερα από 21 λεπτά/ημέρα (μέσος όρος, 50 λεπτά/ημέρα κατά μέσο όρο) σε υπεργλυκαιμία που ορίζεται ως >180 mg/dL σε σύγκριση με τα

φυσιολογικά γλυκαιμικά άτομα, κάτι που έχει επιπτώσεις όταν πραγματοποιούμε τυχαία μετρήσεις γλυκόζης για διαγνωστικά λαμβάνοντας υπόψη ότι τα τυχαία υψηλά επίπεδα γλυκόζης εξακολουθούν να είναι ένα από τα κριτήρια για τη διάγνωση του διαβήτη. Από την άλλη πλευρά, τα ευρήματά μας δείχνουν ξεκάθαρα ότι υπάρχει μια συνέχεια μεταξύ των νορμογλυκαιμικών με επίπεδα γλυκόζης κοντά στο ανώτερο φυσιολογικό εύρος, των προδιαβητικών με επίπεδα γλυκόζης κοντά στο ανώτερο φυσιολογικό εύρος και των διαβητικών με επίπεδα γλυκόζης κοντά στο κατώτερο φυσιολογικό εύρος, υπονοώντας ότι οι τιμές αποκοπής που χρησιμοποιούμε (<100 mg/dL, 100-125 mg/dL, >126 mg/dL) είναι χρήσιμες αλλά όχι απαραίτητα ακριβείς για την ταξινόμηση ενός υποκειμένου ως φυσιολογικού γλυκαιμικού, προδιαβητικού ή διαβητικού και πιθανώς είναι περαιτέρω αξιολόγηση χρειάζεται με περισσότερα αναλυτικά εργαλεία όπως το CGM σε οριακές περιπτώσεις. Επιπρόσθετα δείχνουμε ότι σε άτομα με νορμογλυκαιμικά άτομα οι τιμές γλυκόζης μπορεί να ξεπεράσουν τα 140 mg/dL κατά τη διάρκεια της ημέρας, αλλά ποτέ κατά τη διάρκεια της νύχτας. Δεν βρέθηκαν διαφορές για κανένα όριο υπογλυκαιμίας (<70 ή <54 mg/dL), καθώς και για την έντονη υπεργλυκαιμία (>180 mg/dL).

Κατά την εκτέλεση του OGTT παρατηρούμε μια σημαντική διαφορά στο γλυκαιμικό προφίλ μεταξύ των 2 ομάδων, η οποία παραμένει για συνολική περίοδο 4 ωρών, δείχνοντας ότι η αποκατάσταση των τιμών γλυκόζης στο φυσιολογικό είναι δύσκολη και χρονοβόρα μετά από υψηλό φορτίο υδατανθράκων σε τα προδιαβητικά άτομα. Επιπλέον, το γλυκαιμικό προφίλ για ολόκληρο τον πληθυσμό μετά την OGTT δείχνει ότι οι υψηλότερες τιμές γλυκόζης είναι την πρώτη ώρα με γρήγορη αποκατάσταση προς τις βασικές τιμές τις επόμενες 2 ώρες, κάτι που έχει επιπτώσεις όταν χρησιμοποιούμε το OGTT ως διαγνωστικό εργαλείο για τον προδιαβήτη ή σακχαρώδη διαβήτη και δείχνει τη σημασία του σωστού χρονισμού της μέτρησης της γλυκόζης του ορού που επί του παρόντος διαρκεί 2 ώρες μετά τη χορήγηση 75 g γλυκόζης από το στόμα. Οποιαδήποτε διαφορά σε αυτό το χρονικό σημείο μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη ερμηνεία του OGTT. Από όσο γνωρίζουμε, εκεί Δεν υπάρχουν αναφορές που να αξιολογούν το γλυκαιμικό προφίλ μετά από φορτίο γλυκόζης σε προδιαβητικά ή φυσιολογικά γλυκαιμικά άτομα. Σε έναν επιλεγμένο πληθυσμό νορμογλυκαιμικών, ανθεκτικών στην ινσουλίνη γυναικών, η OGTT έδειξε μέγιστα επίπεδα γλυκόζης μεταξύ 30-90 λεπτών μετά την εκτέλεση της δοκιμής, όπως ήταν επίσης εμφανές στη μελέτη μας (Hall, Perelman et al. 2018). Τέλος, όλες οι τυπικές μετρήσεις της μεταβλητότητας της γλυκόζης όπως η CV, η SD γλυκόζης και η MAGE διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των 2 ομάδων, πράγμα που σημαίνει ότι οι διακυμάνσεις των επιπέδων γλυκόζης είναι εμφανείς ακόμη και σε αυτήν την ομάδα προδιαβητικών ατόμων και θα πρέπει πιθανώς να ληφθούν υπόψη για οριακά περιπτώσεις νορμογλυκαιμικών σε προδιαβητικούς. Ως εκ τούτου, έχει αναφερθεί ότι συγκεκριμένοι τύποι γλυκαιμικών αποκρίσεων (γλυκότυποι) που ενσωματώνουν δεδομένα CGM, κλινικά χαρακτηριστικά, βιοχημικές παραμέτρους, γονότυπο, μικροβίωμα, παρακολούθηση δραστηριότητας και ύπνου και ανταπόκριση σε τυποποιημένα γεύματα μπορεί να αποκαλύψουν διαφορετικά μοτίβα απορρόθμισης της γλυκόζης και εξατομικευμένα δίαιτες για την αποκατάσταση του γλυκαιμικού προφίλ (Fagerland, Lydersen et al. 2013, Berry, Valdes et al. 2020, Ben-Yacov, Godneva et al. 2021).

Ένας περιορισμός της μελέτης μας είναι ότι ο προδιαβήτης διαγνώστηκε με βάση την IFG και την HbA1c, ενώ η OGTT πραγματοποιήθηκε τους τελευταίους 6 μήνες. Μια άλλη OGTT στον έλεγχο του πληθυσμού ήταν δύσκολο να πραγματοποιηθεί, καθώς έπρεπε να επαναλάβουμε μια OGTT τη 2η ημέρα της χρήσης CGM, κάτι που πιθανώς θα αποθάρρυνε τους συμμετέχοντες και θα αύξανε το ποσοστό εγκατάλειψης. Μεταξύ των δυνατών πλεονεκτημάτων της μελέτης μας είναι ότι, σε αντίθεση με τις προηγούμενες δημοσιευμένες εργασίες, οι συμμετέχοντες επιλέχθηκαν από τον γενικό πληθυσμό χωρίς συγκεκριμένο προδιαβητικό παράγοντα όπως η παχυσαρκία ή οι συγγενείς με διαβήτη

πρώτου βαθμού. Επιπλέον, οι προδιαβητικοί συμμετέχοντες ταιριάστηκαν ως προς την ηλικία, το φύλο και τον BMI με τα νορμογλυκαιμικά άτομα, έτσι ώστε να μην βρούμε σημαντικές διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά, όπως παρατηρείται συχνά σε προηγούμενες αναφορές. Τέλος, σχεδόν όλοι οι συμμετέχοντες φόρεσαν το CGM για την προγραμματισμένη ώρα και ακολούθησαν τις οδηγίες για να εκτελέσουν το τυποποιημένο OGTT των 75 g, το οποίο πρόσθεσε πολύτιμα τις σχετικές πληροφορίες CGM και διαφοροποιεί τη μελέτη μας από προηγούμενες δημοσιεύσεις.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα προδιαβητικά άτομα έχουν διαφορετικά προφίλ γλυκόζης σε σύγκριση με τα νορμογλυκαιμικά άτομα. Τείνουν να περνούν περισσότερο χρόνο στην ήπια-μέτρια υπεργλυκαιμία, έχουν διαφορετική απόκριση κατά την εκτέλεση ενός OGTT και παρουσιάζουν μεγαλύτερη μεταβλητότητα των επιπέδων γλυκόζης τους. Το CGM μπορεί να είναι χρήσιμο σε άτομα με οριακές τιμές γλυκόζης μεταξύ νορμογλυκαιμίας, προδιαβήτη ή διαβήτη για ακριβέστερη αναταξινόμηση, καθώς οι τρέχουσες τιμές αποκοπής γλυκόζης δεν μπορούν να είναι πάντα ακριβείς, λαμβάνοντας υπόψη ότι τα επίπεδα γλυκόζης αποτελούν συνέχεια και δεν αντιπροσωπεύουν αυστηρά μια κατηγορική τιμή.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΕΛΛΗΝΙΚΑ

Χρήση συστημάτων συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGM) για τη παρακολούθηση του γλυκαιμικού προφίλ ατόμων με προδιαβήτη: Μία Μελέτη Ασθενών-Μαρτύρων

Φίλης Παναγιώτης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ, ΣΚΟΠΟΣ: Το γλυκαιμικό προφίλ των ατόμων με προδιαβήτη με χρήση συνεχούς παρακολούθησης της γλυκόζης (CGM) είναι άγνωστα, καθώς τα δεδομένα από CGM αφορούν κυρίως ασθενείς με διαβήτη. Στόχος μας είναι να αξιολογήσουμε τη διαφορά των προφίλ CGM μεταξύ ατόμων με προδιαβήτη και νορμογλυκαιμικών ατόμων, καθώς και την απόκρισή τους στην από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (OGTT).

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Άτομα με προδιαβήτη με κοινά χαρακτηριστικά για την ηλικία, το φύλο και τον δείκτη μάζας σώματος (BMI) με νορμογλυκαιμικά άτομα μελετήθηκαν με επαγγελματικό CGM (Envision™ Pro, Medtronic) για 2 εβδομάδες. Το πρωί της 2ης ημέρας πραγματοποιήθηκε OGTT με 75g γλυκόζης σε όλους τους συμμετέχοντες σε κατάσταση νηστείας. Τα άτομα με γλυκόζη νηστείας 100-124 mg/dL ή HbA1c 5,7-6,4% ταξινομήθηκαν ως προδιαβητικά, ενώ οι συμμετέχοντες με γλυκόζη νηστείας <100 mg/dL και HbA1c <5,7% κατηγοριοποιήθηκαν ως ευγλυκαιμικά. Τα κύρια καταληκτικά σημεία ήταν τα ποσοστά μετρήσεων γλυκόζης κάτω από το εύρος (TBR; <54 ή <70 mg/dL), στο φυσιολογικό εύρος (TIR; 70-180 mg/dL) και πάνω από το εύρος φυσιολογικών τιμών γλυκόζης (TAR; >180 ή >250 mg/dL). Οι AUC υπολογίστηκαν μεταξύ της αρχής του OGTT έως 2-4 ώρες αργότερα. Η μεταβλητότητα της γλυκόζης αξιολογήθηκε με τον συντελεστή διακύμανσης (CV), την τυπική απόκλιση (SD) και το μέσο εύρος της γλυκαιμικής μεταβλητότητας (MAGE). Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν τα Wilcoxon sign-ranked test, McNemar mid p-test και multiple linear regression models.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: 36 συμμετέχοντες (μέση ηλικία 51 έτη, διάμεσο BMI 26,4 kg/m²) σχημάτισαν 18 ζευγάρια. Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν για το χρόνο που διανύεται στα φυσιολογικά όρια γλυκόζης (24ωρη, ημερήσια ή νυχτερινή TIR 70-180 mg/dl, διάμεσος 24ώρου 98,5% έναντι 99,9%, $p = 0,013$), για ήπια υπεργλυκαιμία (TAR>180 mg/dl, 0,4% έναντι 0%, $p = 0,0062$) καθώς και για τη μέση τιμή γλυκόζης (24ωρη, ημερήσια ή νυχτερινή, 113,8 έναντι 108,8 mg/dL, $p = 0,0038$) στα προδιαβητικά σε σύγκριση με τα ευγλυκαιμικά άτομα. Αυτές οι διαφορές παρέμειναν στατιστικά σημαντικές και σε διαφορετικό εύρος γλυκόζης (TIR 70-125 mg/dl ή 70-140 mg/dl). Στατιστικά σημαντικές διαφορές που ευνοούν τους νορμογλυκαιμικούς σε σύγκριση με τους προδιαβητικούς παρατηρήθηκαν για οποιονδήποτε δείκτη γλυκαιμικής μεταβλητότητας όπως CV (μέση τιμή 15,2% έναντι 11,9%, $p = 0,0156$), SD γλυκόζης (διάμεση τιμή 16,2 έναντι 12,9 mg/dL, $p = 0,0057$), και MAGE (διάμεσος 44,3 έναντι 33,3 mg/dL, $p = 0,0043$). Μετά το OGTT, η AUC ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε φυσιολογικά άτομα σε σύγκριση με τους προδιαβητικούς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα άτομα με προδιαβήτη έχουν διαφορετικό προφίλ γλυκόζης σε σύγκριση με τα ευγλυκαιμικά. Το CGM μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο για την πιο ακριβή επαναταξινόμηση σε άτομα με οριακές τιμές γλυκόζης μεταξύ νορμογλυκαιμίας, προδιαβήτη ή διαβήτη.

ENGLISH ABSTRACT**Difference on glucose profile from Continuous Glucose Monitoring in people with prediabetes vs. normoglycemic individuals: a matched-pair analysis****Filis Panagiotis**

Background and aims: The glycemic profile of prediabetes, a borderline condition with blood glucose levels higher than normal but not enough to be officially diagnosed as diabetes, derived by continuous glucose monitoring (CGM) is currently unknown. We evaluate the difference of CGM profiles between individuals with prediabetes and matched normoglycemic individuals, including the response to oral glucose tolerance test (OGTT).

Materials and methods: Participants with prediabetes matched for age, sex and body mass index (BMI) with normoglycemic individuals were selected from an ongoing cohort study in Greece. Participants were ≥ 18 years, without known history of diabetes, no history of severe cardiovascular, liver, kidney, or pancreas diseases. Individuals with FPG levels between 100-124 mg/dL or HbA1c 5.7-6.4% were classified as prediabetes group, whereas participants with FPG < 100 mg/dL and HbA1c $< 5.7\%$ were categorized as normoglycemic. They were instructed to use professional CGM (Envision™ Pro, Medtronic; access to data retrospectively) for two weeks. In the morning of the 2nd day, a 75g OGTT was performed during fasting state. The primary outcomes were percentages of glucose readings below range (TBR; < 54 or < 70 mg/dL), in range (TIR; 70-180 mg/dL) and above range (TAR; > 180 or > 250 mg/dL). Total and incremental areas under the glucose curve (AUC) were calculated between the beginning of the OGTT until two to four hours later. Glucose variability was depicted by the coefficient of variation (CV), standard deviation (SD) and mean amplitude of glucose excursions (MAGE). Wilcoxon sign-ranked test and McNemar mid p-test were employed to detect any differences between matched pairs. Multiple linear regression models were employed to investigate the differences on all outcomes between pre-diabetic and normal participants.

Results: A total of 36 participants (median age 51 years; median BMI 26.4 kg/m²) formed 18 matched pairs. Statistically significant differences were observed for 24-hour TIR (median 98.5% vs. 99.9%, $p = 0.013$), TAR > 180 mg/dl (0.4% vs. 0%, $p = 0.0062$), and 24-hour mean interstitial glucose (113.8 vs. 108.8 mg/dL, $p = 0.0038$) between individuals with prediabetes compared to normoglycemic participants. Similarly, there was a statistically significant difference both in daytime and nocturnal percentages of TIR between people with prediabetes and normoglycemic participants ($p=0.0273$, $p=0.0087$, respectively). Statistically significant differences favoring the normoglycemic group were found for glycemic variability indexes (median CV 15.2% vs. 11.9%, $p = 0.0156$; median MAGE 44.3 vs. 33.3 mg/dL, $p = 0.0043$). Only 10 participants (6 in the prediabetes and 4 in the normoglycemic group) had glucose readings below 70 mg/dL and even fewer had below 54 mg/dL (3 overall; 2 individuals with prediabetes, 1 normoglycemic). In contrast, over 60% of participants with prediabetes had glucose readings greater than 180 mg/dL. Following OGTT, the AUC was significantly lower in normoglycemic compared to the prediabetes group (median 18615.3 vs. 16370.0, $p = 0.0347$ for total and 4666.5 vs. 2792.7, $p = 0.0429$ for incremental 2-hour post OGTT).

Conclusion: Our study highlights the different glucose profiles of people with prediabetes compared to normoglycemic individuals. CGM might be helpful in individuals with borderline glucose values for a more accurate classification.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- (1998). "Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group." Lancet **352**(9131): 837-853.
- (2008). "Prevalence of the metabolic syndrome among a racially/ethnically diverse group of U.S. eighth-grade adolescents and associations with fasting insulin and homeostasis model assessment of insulin resistance levels." Diabetes Care **31**(10): 2020-2025.
- (2014). "Diagnosis and classification of diabetes mellitus." Diabetes Care **37** Suppl 1: S81-90.
- (2014). "Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline." Diabetes Res Clin Pract **103**(3): 341-363.
- (2016). "Glucose Variability in a 26-Week Randomized Comparison of Mealtime Treatment With Rapid-Acting Insulin Versus GLP-1 Agonist in Participants With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk." Diabetes Care **39**(6): 973-981.
- (2017). "Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions." Diabetes Care **40**(Suppl 1): S4-s5.
- (2018). "8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018." Diabetes Care **41**(Suppl 1): S73-s85.
- (2018). "Metabolic Contrasts Between Youth and Adults With Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes: I. Observations Using the Hyperglycemic Clamp." Diabetes Care **41**(8): 1696-1706.
- (2019). "7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2019." Diabetes Care **42**(Suppl 1): S71-s80.
- (2021). "2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021." Diabetes Care **44**(Suppl 1): S15-s33.
- (2021). "3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021." Diabetes Care **44**(Suppl 1): S34-s39.
- (2021). "7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2021." Diabetes Care **44**(Suppl 1): S85-s99.
- (2021). "13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2021." Diabetes Care **44**(Suppl 1): S180-s199.
- Afshin, A., M. H. Forouzanfar, M. B. Reitsma, P. Sur, K. Estep, A. Lee, L. Marczak, A. H. Mokdad, M. Moradi-Lakeh, M. Naghavi, J. S. Salama, T. Vos, K. H. Abate, C. Abbafati, M. B. Ahmed, Z. Al-Aly, A. Alkerwi, R. Al-Raddadi, A. T. Amare, A. Amberbir, A. K. Amegah, E. Amini, S. M. Amrock, R. M. Anjana, J. Ärnlöv, H. Asayesh, A. Banerjee, A. Barac, E. Baye, D. A. and C. J. L. Murray (2017). "Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years." N Engl J Med **377**(1): 13-27.
- Ahlqvist, E., P. Storm, A. Kärjämäki, M. Martinell, M. Dorkhan, A. Carlsson, P. Vikman, R. B. Prasad, D. M. Aly, P. Almgren, Y. Wessman, N. Shaat, P. Spégel, H. Mulder, E. Lindholm, O. Melander, O. Hansson, U. Malmqvist, Å. Lernmark, K. Lahti, T. Forsén, T. Tuomi, A. H. Rosengren and L. Groop (2018). "Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables." Lancet Diabetes Endocrinol **6**(5): 361-369.

- Akirov, A., T. Diker-Cohen, H. Masri-Iraqi and I. Shimon (2017). "High Glucose Variability Increases Mortality Risk in Hospitalized Patients." J Clin Endocrinol Metab **102**(7): 2230-2241.
- Allen, N. A., J. A. Fain, B. Braun and S. R. Chipkin (2008). "Continuous glucose monitoring counseling improves physical activity behaviors of individuals with type 2 diabetes: A randomized clinical trial." Diabetes Res Clin Pract **80**(3): 371-379.
- Alqahtani, A. R., B. Antonisamy, H. Alamri, M. Elahmedi and V. A. Zimmerman (2012). "Laparoscopic sleeve gastrectomy in 108 obese children and adolescents aged 5 to 21 years." Ann Surg **256**(2): 266-273.
- Anderson, M. S. and J. A. Bluestone (2005). "The NOD mouse: a model of immune dysregulation." Annu Rev Immunol **23**: 447-485.
- Andes, L. J., Y. J. Cheng, D. B. Rolka, E. W. Gregg and G. Imperatore (2020). "Prevalence of Prediabetes Among Adolescents and Young Adults in the United States, 2005-2016." JAMA Pediatr **174**(2): e194498.
- Angi, A. and F. Chiarelli (2020). "Obesity and Diabetes: A Sword of Damocles for Future Generations." Biomedicines **8**(11).
- Arif, S., V. B. Gibson, V. Nguyen, P. J. Bingley, J. A. Todd, C. Guy, D. B. Dunger, C. M. Dayan, J. Powrie, A. Lorenc and M. Peakman (2017). " β -cell specific T-lymphocyte response has a distinct inflammatory phenotype in children with Type 1 diabetes compared with adults." Diabet Med **34**(3): 419-425.
- Armbruster, D. A. (1987). "Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness." Clin Chem **33**(12): 2153-2163.
- Arslanian, S., F. Bacha, M. Grey, M. D. Marcus, N. H. White and P. Zeitler (2018). "Evaluation and Management of Youth-Onset Type 2 Diabetes: A Position Statement by the American Diabetes Association." Diabetes Care **41**(12): 2648-2668.
- Arslanian, S., J. Y. Kim, A. Nasr, F. Bacha, H. Tfayli, S. Lee and F. G. S. Toledo (2018). "Insulin sensitivity across the lifespan from obese adolescents to obese adults with impaired glucose tolerance: Who is worse off?" Pediatr Diabetes **19**(2): 205-211.
- Aschner, P. (2017). "New IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care." Diabetes Res Clin Pract **132**: 169-170.
- Atkinson, M. A. (2012). "The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes." Cold Spring Harb Perspect Med **2**(11).
- Atkinson, M. A., G. S. Eisenbarth and A. W. Michels (2014). "Type 1 diabetes." Lancet **383**(9911): 69-82.
- Atkinson, M. A. and R. Gianani (2009). "The pancreas in human type 1 diabetes: providing new answers to age-old questions." Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes **16**(4): 279-285.
- Bach, J. F. (1994). "Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease." Endocr Rev **15**(4): 516-542.
- Bacha, F., N. Gungor, S. Lee and S. A. Arslanian (2009). "In vivo insulin sensitivity and secretion in obese youth: what are the differences between normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes?" Diabetes Care **32**(1): 100-105.
- Bailey, T., B. W. Bode, M. P. Christiansen, L. J. Klaff and S. Alva (2015). "The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System." Diabetes Technol Ther **17**(11): 787-794.
- Balis, D. A., C. Tong and G. Meininger (2014). "Effect of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, on measurement of serum 1,5-anhydroglucitol." J Diabetes **6**(4): 378-380.
- Bardia, A., K. Khabbaz, A. Mueller, P. Mathur, V. Novack, D. Talmor and B. Subramaniam (2017). "The Association Between Preoperative Hemoglobin A1C and

Postoperative Glycemic Variability on 30-Day Major Adverse Outcomes Following Isolated Cardiac Valvular Surgery." *Anesth Analg* **124**(1): 16-22.

- Barrett, J. C., D. G. Clayton, P. Concannon, B. Akolkar, J. D. Cooper, H. A. Erlich, C. Julier, G. Morahan, J. Nerup, C. Nierras, V. Plagnol, F. Pociot, H. Schuilenburg, D. J. Smyth, H. Stevens, J. A. Todd, N. M. Walker and S. S. Rich (2009). "Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes." *Nat Genet* **41**(6): 703-707.
- Barua, S., A. Sabharwal, N. Glantz, C. Conneely, A. Larez, W. Bevier and D. Kerr (2021). "Dysglycemia in adults at risk for or living with non-insulin treated type 2 diabetes: Insights from continuous glucose monitoring." *EClinicalMedicine* **35**: 100853.
- Bassols, J., J. M. Martínez-Calcerrada, I. Osiniri, F. Díaz-Roldán, S. Xargay-Torrent, B. Mas-Parés, E. Dorado-Ceballos, A. Prats-Puig, G. Carreras-Badosa, F. de Zegher, L. Ibáñez and A. López-Bermejo (2019). "Effects of metformin administration on endocrine-metabolic parameters, visceral adiposity and cardiovascular risk factors in children with obesity and risk markers for metabolic syndrome: A pilot study." *PLoS One* **14**(12): e0226303.
- Basu, S., P. Yoffe, N. Hills and R. H. Lustig (2013). "The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data." *PLoS One* **8**(2): e57873.
- Beck, R. W., C. G. Connor, D. M. Mullen, D. M. Wesley and R. M. Bergenstal (2017). "The Fallacy of Average: How Using HbA(1c) Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading." *Diabetes Care* **40**(8): 994-999.
- Beck, R. W., T. Riddlesworth, K. Ruedy, A. Ahmann, R. Bergenstal, S. Haller, C. Kollman, D. Kruger, J. B. McGill, W. Polonsky, E. Toschi, H. Wolpert and D. Price (2017). "Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial." *Jama* **317**(4): 371-378.
- Bedi, O., S. Aggarwal, N. Trehanpati, G. Ramakrishna and P. Krishan (2019). "Molecular and Pathological Events Involved in the Pathogenesis of Diabetes-Associated Nonalcoholic Fatty Liver Disease." *J Clin Exp Hepatol* **9**(5): 607-618.
- Bell, L. M., K. Watts, A. Siafarikas, A. Thompson, N. Ratnam, M. Bulsara, J. Finn, G. O'Driscoll, D. J. Green, T. W. Jones and E. A. Davis (2007). "Exercise alone reduces insulin resistance in obese children independently of changes in body composition." *J Clin Endocrinol Metab* **92**(11): 4230-4235.
- Ben-Yacov, O., A. Godneva, M. Rein, S. Shilo, D. Kolobkov, N. Koren, N. Cohen Dolev, T. Travinsky Shmul, B. C. Wolf, N. Kosower, K. Sagiv, M. Lotan-Pompan, N. Zmora, A. Weinberger, E. Elinav and E. Segal (2021). "Personalized Postprandial Glucose Response-Targeting Diet Versus Mediterranean Diet for Glycemic Control in Prediabetes." *Diabetes Care* **44**(9): 1980-1991.
- Bergman, M., M. Manco, G. Sesti, R. Dankner, M. Pareek, R. Jagannathan, A. Chetrit, M. Abdul-Ghani, M. Buysschaert, M. H. Olsen, P. M. Nilsson, J. L. Medina, J. Roth, L. Groop, S. Del Prato, I. Raz and A. Ceriello (2018). "Petition to replace current OGTT criteria for diagnosing prediabetes with the 1-hour post-load plasma glucose ≥ 155 mg/dl (8.6 mmol/L)." *Diabetes Res Clin Pract* **146**: 18-33.
- Berkowitz, R. I., T. A. Wadden, A. M. Tershakovec and J. L. Cronquist (2003). "Behavior therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity: a randomized controlled trial." *Jama* **289**(14): 1805-1812.
- Berry, S. E., A. M. Valdes, D. A. Drew, F. Asnicar, M. Mazidi, J. Wolf, J. Capdevila, G. Hadjigeorgiou, R. Davies, H. Al Khatib, C. Bonnett, S. Ganesh, E. Bakker, D. Hart, M. Mangino, J. Merino, I. Linenberg, P. Wyatt, J. M. Ordovas, C. D. Gardner, L. M.

- Delahanty, A. T. Chan, N. Segata, P. W. Franks and T. D. Spector (2020). "Human postprandial responses to food and potential for precision nutrition." *Nat Med* **26**(6): 964-973.
- Bjornstad, P., K. L. Drews, S. Caprio, R. Gubitosi-Klug, D. M. Nathan, B. Tesfaldet, J. Tryggestad, N. H. White and P. Zeitler (2021). "Long-Term Complications in Youth-Onset Type 2 Diabetes." *N Engl J Med* **385**(5): 416-426.
 - Blonde, L., J. Jendle, J. Gross, V. Woo, H. Jiang, J. L. Fahrback and Z. Milicevic (2015). "Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study." *Lancet* **385**(9982): 2057-2066.
 - Blundell, J. E., R. J. Stubbs, D. A. Hughes, S. Whybrow and N. A. King (2003). "Cross talk between physical activity and appetite control: does physical activity stimulate appetite?" *Proc Nutr Soc* **62**(3): 651-661.
 - Bolinder, J., R. Antuna, P. Geelhoed-Duijvestijn, J. Kröger and R. Weitgasser (2016). "Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial." *Lancet* **388**(10057): 2254-2263.
 - Bonke, F. C., E. Donnachie, A. Schneider and M. Mehring (2016). "Association of the average rate of change in HbA1c with severe adverse events: a longitudinal evaluation of audit data from the Bavarian Disease Management Program for patients with type 2 diabetes mellitus." *Diabetologia* **59**(2): 286-293.
 - Bonora, B., A. Maran, S. Ciciliot, A. Avogaro and G. P. Fadini (2016). "Head-to-head comparison between flash and continuous glucose monitoring systems in outpatients with type 1 diabetes." *J Endocrinol Invest* **39**(12): 1391-1399.
 - Borg, R., J. C. Kuenen, B. Carstensen, H. Zheng, D. M. Nathan, R. J. Heine, J. Nerup, K. Borch-Johnsen and D. R. Witte (2010). "Real-life glycaemic profiles in non-diabetic individuals with low fasting glucose and normal HbA1c: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study." *Diabetologia* **53**(8): 1608-1611.
 - Bottini, N., L. Musumeci, A. Alonso, S. Rahmouni, K. Nika, M. Rostamkhani, J. MacMurray, G. F. Meloni, P. Lucarelli, M. Pellecchia, G. S. Eisenbarth, D. Comings and T. Mustelin (2004). "A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes." *Nat Genet* **36**(4): 337-338.
 - Bullock, A. and K. Sheff (2017). "Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012." *N Engl J Med* **377**(3): 301.
 - Buse, J. B., J. L. Freeman, S. V. Edelman, L. Jovanovic and J. B. McGill (2003). "Serum 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark): a short-term glycemic marker." *Diabetes Technol Ther* **5**(3): 355-363.
 - Cali, A. M., B. M. Pierpont, S. E. Taksali, K. Allen, M. M. Shaw, M. Savoye and S. Caprio (2011). "Rosiglitazone improves glucose metabolism in obese adolescents with impaired glucose tolerance: a pilot study." *Obesity (Silver Spring)* **19**(1): 94-99.
 - Casagrande, S. S., A. Menke, B. Linder, S. K. Osganian and C. C. Cowie (2018). "Cardiovascular risk factors in adolescents with prediabetes." *Diabet Med*.
 - Cavalot, F., A. Pagliarino, M. Valle, L. Di Martino, K. Bonomo, P. Massucco, G. Anfossi and M. Trovati (2011). "Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study." *Diabetes Care* **34**(10): 2237-2243.
 - Cefalu, W. T., J. B. Buse, J. Tuomilehto, G. A. Fleming, E. Ferrannini, H. C. Gerstein, P. H. Bennett, A. Ramachandran, I. Raz, J. Rosenstock and S. E. Kahn (2016). "Update and Next Steps for Real-World Translation of Interventions for Type 2 Diabetes Prevention: Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum." *Diabetes Care* **39**(7): 1186-1201.

- Chakarova, N., R. Dimova, G. Grozeva and T. Tankova (2019). "Assessment of glucose variability in subjects with prediabetes." *Diabetes Res Clin Pract* **151**: 56-64.
- Cherubini, V., J. M. Grimsman, K. Åkesson, N. H. Birkebæk, O. Cinek, K. Dovč, R. Gesuita, J. W. Gregory, R. Hanas, S. E. Hofer, R. W. Holl, C. Jefferies, G. Joner, B. R. King, E. J. Mayer-Davis, A. S. Peña, B. Rami-Merhar, U. Schierloh, T. Skrivarhaug, Z. Sumnik, J. Svensson, J. T. Warner, N. Bratina and D. Dabelea (2020). "Temporal trends in diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes between 2006 and 2016: results from 13 countries in three continents." *Diabetologia* **63**(8): 1530-1541.
- Cnop, M., S. Toivonen, M. Igoillo-Esteve and P. Salpea (2017). "Endoplasmic reticulum stress and eIF2 α phosphorylation: The Achilles heel of pancreatic β cells." *Mol Metab* **6**(9): 1024-1039.
- Cohen, R. M., T. J. LeCaire, C. J. Lindsell, E. P. Smith and D. J. D'Alessio (2008). "Relationship of prospective GHb to glycated serum proteins in incident diabetic retinopathy: implications of the glycation gap for mechanism of risk prediction." *Diabetes Care* **31**(1): 151-153.
- Concannon, P., H. A. Erlich, C. Julier, G. Morahan, J. Nerup, F. Pociot, J. A. Todd and S. S. Rich (2005). "Type 1 diabetes: evidence for susceptibility loci from four genome-wide linkage scans in 1,435 multiplex families." *Diabetes* **54**(10): 2995-3001.
- Constanti, C., J. M. Simo, J. Joven and J. Camps (1992). "Serum fructosamine concentration in patients with nephrotic syndrome and with cirrhosis of the liver: the influence of hypoalbuminaemia and hypergammaglobulinaemia." *Ann Clin Biochem* **29 (Pt 4)**: 437-442.
- Craig, M. E., C. Jefferies, D. Dabelea, N. Balde, A. Seth and K. C. Donaghue (2014). "ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents." *Pediatr Diabetes* **15 Suppl 20**: 4-17.
- Dabelea, D., R. A. Bell, R. B. D'Agostino, Jr., G. Imperatore, J. M. Johansen, B. Linder, L. L. Liu, B. Loots, S. Marcovina, E. J. Mayer-Davis, D. J. Pettitt and B. Waitzfelder (2007). "Incidence of diabetes in youth in the United States." *Jama* **297**(24): 2716-2724.
- Danne, T., R. Nimri, T. Battelino, R. M. Bergenstal, K. L. Close, J. H. DeVries, S. Garg, L. Heinemann, I. Hirsch, S. A. Amiel, R. Beck, E. Bosi, B. Buckingham, C. Cobelli, E. Dassau, F. J. Doyle, 3rd, S. Heller, R. Hovorka, W. Jia, T. Jones, O. Kordonouri, B. Kovatchev, A. Kowalski, L. Laffel, D. Maahs, H. R. Murphy, K. Nørgaard, C. G. Parkin, E. Renard, B. Saboo, M. Scharf, W. V. Tamborlane, S. A. Weinzimer and M. Phillip (2017). "International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring." *Diabetes Care* **40**(12): 1631-1640.
- Davis, J. N., K. E. Alexander, E. E. Ventura, C. M. Toledo-Corral and M. I. Goran (2009). "Inverse relation between dietary fiber intake and visceral adiposity in overweight Latino youth." *Am J Clin Nutr* **90**(5): 1160-1166.
- DeBoer, M. D. (2013). "Obesity, systemic inflammation, and increased risk for cardiovascular disease and diabetes among adolescents: a need for screening tools to target interventions." *Nutrition* **29**(2): 379-386.
- DeBoer, M. D. (2019). "Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents." *Nutrients* **11**(8).
- Delaney, S. S., R. Y. Coley and Z. Brown (2015). "1,5-Anhydroglucitol: a new predictor of neonatal birth weight in diabetic pregnancies." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **189**: 55-58.

- Dimova, R., N. Chakarova, G. Grozeva and T. Tankova (2020). "Evaluation of the relationship between cardiac autonomic function and glucose variability and HOMA-IR in prediabetes." Diab Vasc Dis Res **17**(5): 1479164120958619.
- Dingle, E. and P. C. Brar (2017). "Prediabetes in Obese Adolescents." Clin Pediatr (Phila) **56**(2): 115-116.
- Dotta, F., S. Censini, A. G. van Halteren, L. Marselli, M. Masini, S. Dionisi, F. Mosca, U. Boggi, A. O. Muda, S. Del Prato, J. F. Elliott, A. Covacci, R. Rappuoli, B. O. Roep and P. Marchetti (2007). "Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulinitis in recent-onset type 1 diabetic patients." Proc Natl Acad Sci U S A **104**(12): 5115-5120.
- Dover, A. R., R. H. Stimson, N. N. Zammit and F. W. Gibb (2017). "Flash Glucose Monitoring Improves Outcomes in a Type 1 Diabetes Clinic." J Diabetes Sci Technol **11**(2): 442-443.
- Eisenbarth, G. S. (2004). "Type 1 diabetes: molecular, cellular and clinical immunology." Adv Exp Med Biol **552**: 306-310.
- Eslami, S., R. van Hooijdonk, F. van Braam Houckgeest, J. P. van der Sluijs, P. E. Spronk, M. J. Schultz and A. Abu-Hanna For The Tight Glucose Control Group Investigators (2017). "The association between glucose variability and mortality." Neth J Med **75**(7): 311-312.
- Fagerland, M. W., S. Lydersen and P. Laake (2013). "The McNemar test for binary matched-pairs data: mid-p and asymptotic are better than exact conditional." BMC Med Res Methodol **13**: 91.
- Famulla, S., T. R. Pieber, J. Eilbracht, D. Neubacher, N. Soleymanlou, H. J. Woerle, U. C. Broedl and S. Kaspers (2017). "Glucose Exposure and Variability with Empagliflozin as Adjunct to Insulin in Patients with Type 1 Diabetes: Continuous Glucose Monitoring Data from a 4-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial (EASE-1)." Diabetes Technol Ther **19**(1): 49-60.
- Farabi, S. S., D. W. Carley, D. Smith and L. Quinn (2015). "Impact of exercise on diurnal and nocturnal markers of glycaemic variability and oxidative stress in obese individuals with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance." Diab Vasc Dis Res **12**(5): 381-385.
- Fazeli Farsani, S., M. P. van der Aa, M. M. van der Vorst, C. A. Knibbe and A. de Boer (2013). "Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches." Diabetologia **56**(7): 1471-1488.
- Fedewa, M. V., N. H. Gist, E. M. Evans and R. K. Dishman (2014). "Exercise and insulin resistance in youth: a meta-analysis." Pediatrics **133**(1): e163-174.
- Ferreira, R. J., T. Nogueira, V. Dias da Silva, M. Liñan Pinto, J. Sousa, A. M. Pereira, P. J. Nogueira, R. Borrego, A. Raposo, J. Martins, M. Onofre, A. Marques, A. Rodrigues, A. Quitério and A. Pereira (2020). "A school-based intervention for a better future: study protocol of Sintra Grows Healthy." BMC Public Health **20**(1): 1615.
- Fetita, L. S., E. Sobngwi, P. Serradas, F. Calvo and J. F. Gautier (2006). "Consequences of fetal exposure to maternal diabetes in offspring." J Clin Endocrinol Metab **91**(10): 3718-3724.
- Finck, B. N. (2018). "Targeting Metabolism, Insulin Resistance, and Diabetes to Treat Nonalcoholic Steatohepatitis." Diabetes **67**(12): 2485-2493.
- Flannick, J., S. Johansson and P. R. Njølstad (2016). "Common and rare forms of diabetes mellitus: towards a continuum of diabetes subtypes." Nat Rev Endocrinol **12**(7): 394-406.
- Fleischer, J., S. L. Cichosz and T. K. Hansen (2017). "Comment on Lachin et al. Association of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes With Progression of

Microvascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2017;40:777-783." *Diabetes Care* **40**(11): e164.

- Fleischer, J., S. Lebech Cichosz, P. Hoeyem, E. Laugesen, P. Loegstrup Poulsen, J. Sandahl Christiansen, L. Tarnow and T. K. Hansen (2015). "Glycemic variability is associated with reduced cardiac autonomic modulation in women with type 2 diabetes." *Diabetes Care* **38**(4): 682-688.
- Flint, A., A. Raben, A. Astrup and J. J. Holst (1998). "Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans." *J Clin Invest* **101**(3): 515-520.
- Forbes, A., T. Murrells, H. Mulnier and A. J. Sinclair (2018). "Mean HbA(1c), HbA(1c) variability, and mortality in people with diabetes aged 70 years and older: a retrospective cohort study." *Lancet Diabetes Endocrinol* **6**(6): 476-486.
- Foulis, A. K., M. McGill and M. A. Farquharson (1991). "Insulinitis in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in man--macrophages, lymphocytes, and interferon-gamma containing cells." *J Pathol* **165**(2): 97-103.
- Freedman, B. I., Z. K. Shihabi, L. Andries, C. Y. Cardona, T. P. Peacock, J. R. Byers, G. B. Russell, R. J. Stratta and A. J. Bleyer (2010). "Relationship between assays of glycemia in diabetic subjects with advanced chronic kidney disease." *Am J Nephrol* **31**(5): 375-379.
- Frías, J. P., S. Nakhle, J. A. Ruggles, S. Zhuplatov, E. Klein, R. Zhou and P. Strange (2017). "Exenatide once weekly improved 24-hour glucose control and reduced glycaemic variability in metformin-treated participants with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial." *Diabetes Obes Metab* **19**(1): 40-48.
- Frontoni, S., P. Di Bartolo, A. Avogaro, E. Bosi, G. Paolisso and A. Ceriello (2013). "Glucose variability: An emerging target for the treatment of diabetes mellitus." *Diabetes Res Clin Pract* **102**(2): 86-95.
- Fujiwara, T., M. Yoshida, H. Yamada, T. Tsukui, T. Nakamura, K. Sakakura, H. Wada, K. Arao, T. Katayama, H. Funayama, Y. Sugawara, T. Mitsuhashi, M. Kakei, S. Momomura and J. Ako (2015). "Lower 1,5-anhydroglucitol is associated with de novo coronary artery disease in patients at high cardiovascular risk." *Heart Vessels* **30**(4): 469-476.
- Furusyo, N., T. Koga, M. Ai, S. Otokozaawa, T. Kohzuma, H. Ikezaki, E. J. Schaefer and J. Hayashi (2013). "Plasma glycated albumin level and atherosclerosis: results from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS)." *Int J Cardiol* **167**(5): 2066-2072.
- Galderisi, A., C. Giannini, R. Weiss, G. Kim, V. Shabanova, N. Santoro, B. Pierpont, M. Savoye and S. Caprio (2018). "Trajectories of changes in glucose tolerance in a multiethnic cohort of obese youths: an observational prospective analysis." *Lancet Child Adolesc Health* **2**(10): 726-735.
- Galderisi, A., D. Polidori, R. Weiss, C. Giannini, B. Pierpont, D. Tricò and S. Caprio (2019). "Lower Insulin Clearance Parallels a Reduced Insulin Sensitivity in Obese Youths and Is Associated With a Decline in β -Cell Function Over Time." *Diabetes* **68**(11): 2074-2084.
- Garg, S. K. and H. K. Akturk (2017). "Flash Glucose Monitoring: The Future Is Here." *Diabetes Technol Ther* **19**(S2): S1-s3.
- Gerstein, H. C., M. E. Miller, R. P. Byington, D. C. Goff, Jr., J. T. Bigger, J. B. Buse, W. C. Cushman, S. Genuth, F. Ismail-Beigi, R. H. Grimm, Jr., J. L. Probstfield, D. G. Simons-Morton and W. T. Friedewald (2008). "Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes." *N Engl J Med* **358**(24): 2545-2559.
- Gimenez, M., A. J. Tannen, M. Reddy, V. Moscardo, I. Conget and N. Oliver (2018). "Revisiting the Relationships Between Measures of Glycemic Control and

- Hypoglycemia in Continuous Glucose Monitoring Data Sets." *Diabetes Care* **41**(2): 326-332.
- Gohbara, M., K. Hibi, T. Mitsuhashi, N. Maejima, N. Iwahashi, S. Kataoka, E. Akiyama, K. Tsukahara, M. Kosuge, T. Ebina, S. Umemura and K. Kimura (2016). "Glycemic Variability on Continuous Glucose Monitoring System Correlates With Non-Culprit Vessel Coronary Plaque Vulnerability in Patients With First-Episode Acute Coronary Syndrome - Optical Coherence Tomography Study." *Circ J* **80**(1): 202-210.
 - Goran, M. I., G. Q. Shaibi, M. J. Weigensberg, J. N. Davis and M. L. Cruz (2006). "Deterioration of insulin sensitivity and beta-cell function in overweight Hispanic children during pubertal transition: a longitudinal assessment." *Int J Pediatr Obes* **1**(3): 139-145.
 - Gorst, C., C. S. Kwok, S. Aslam, I. Buchan, E. Kontopantelis, P. K. Myint, G. Heatlie, Y. Loke, M. K. Rutter and M. A. Mamas (2015). "Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis." *Diabetes Care* **38**(12): 2354-2369.
 - Gregg, E. W., Y. Li, J. Wang, N. R. Burrows, M. K. Ali, D. Rolka, D. E. Williams and L. Geiss (2014). "Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010." *N Engl J Med* **370**(16): 1514-1523.
 - Gremlich, S., R. Roduit and B. Thorens (1997). "Dexamethasone induces posttranslational degradation of GLUT2 and inhibition of insulin secretion in isolated pancreatic beta cells. Comparison with the effects of fatty acids." *J Biol Chem* **272**(6): 3216-3222.
 - Gu, J., Y. Q. Fan, J. F. Zhang and C. Q. Wang (2017). "Impact of long-term glycemic variability on development of atrial fibrillation in type 2 diabetic patients." *Anatol J Cardiol* **18**(6): 410-416.
 - Gu, J., Y. Q. Fan, J. F. Zhang and C. Q. Wang (2018). "Association of hemoglobin A1c variability and the incidence of heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension." *Hellenic J Cardiol* **59**(2): 91-97.
 - Guariguata, L., U. Linnenkamp, J. Beagley, D. R. Whiting and N. H. Cho (2014). "Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy." *Diabetes Res Clin Pract* **103**(2): 176-185.
 - Haahr, H. and T. Heise (2014). "A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance." *Clin Pharmacokinet* **53**(9): 787-800.
 - Haak, T., H. Hanaire, R. Ajjan, N. Hermanns, J. P. Riveline and G. Rayman (2017). "Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial." *Diabetes Ther* **8**(1): 55-73.
 - Haber, E. P., H. M. Ximenes, J. Procópio, C. R. Carvalho, R. Curi and A. R. Carpinelli (2003). "Pleiotropic effects of fatty acids on pancreatic beta-cells." *J Cell Physiol* **194**(1): 1-12.
 - Hall, H., D. Perelman, A. Breschi, P. Limcaoco, R. Kellogg, T. McLaughlin and M. Snyder (2018). "Glucotypes reveal new patterns of glucose dysregulation." *PLoS Biol* **16**(7): e2005143.
 - Han, M. S., R. J. Perry, J. P. Camporez, P. E. Scherer, G. I. Shulman, G. Gao and R. J. Davis (2021). "A feed-forward regulatory loop in adipose tissue promotes signaling by the hepatokine FGF21." *Genes Dev* **35**(1-2): 133-146.
 - Hanefeld, M., S. Sulk, M. Helbig, A. Thomas and C. Köhler (2014). "Differences in Glycemic Variability Between Normoglycemic and Prediabetic Subjects." *J Diabetes Sci Technol* **8**(2): 286-290.

- Hannon, T. S. (2020). "Promoting Prevention, Identification, and Treatment of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Youth." *Pediatrics* **146**(3).
- Hardt, P. D., A. Krauss, L. Bretz, M. Porsch-Ozcürümez, H. Schnell-Kretschmer, E. Mäser, R. G. Bretzel, T. Zekhorn and H. U. Klör (2000). "Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus." *Acta Diabetol* **37**(3): 105-110.
- Hashimoto, K., T. Osugi, S. Noguchi, Y. Morimoto, K. Wasada, S. Imai, M. Waguri, R. Toyoda, T. Fujita, S. Kasayama and M. Koga (2010). "A1C but not serum glycated albumin is elevated because of iron deficiency in late pregnancy in diabetic women." *Diabetes Care* **33**(3): 509-511.
- Hasson, R. E., T. C. Adam, J. N. Davis, M. J. Weigensberg, E. E. Ventura, C. J. Lane, C. K. Roberts and M. I. Goran (2010). "Ethnic differences in insulin action in obese African-American and Latino adolescents." *J Clin Endocrinol Metab* **95**(8): 4048-4051.
- Hasson, R. E., P. S. Freedson and B. Braun (2010). "Use of continuous glucose monitoring in normoglycemic, insulin-resistant women." *Eur J Appl Physiol* **108**(6): 1181-1187.
- Hattersley, A. T., S. A. W. Greeley, M. Polak, O. Rubio-Cabezas, P. R. Njølstad, W. Mlynarski, L. Castano, A. Carlsson, K. Raile, D. V. Chi, S. Ellard and M. E. Craig (2018). "ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents." *Pediatr Diabetes* **19 Suppl 27**: 47-63.
- Heianza, Y., S. Hara, Y. Arase, K. Saito, K. Fujiwara, H. Tsuji, S. Kodama, S. D. Hsieh, Y. Mori, H. Shimano, N. Yamada, K. Kosaka and H. Sone (2011). "HbA1c 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study." *Lancet* **378**(9786): 147-155.
- Herman, W. H., K. M. Dungan, B. H. Wolffenbuttel, J. B. Buse, J. L. Fahrback, H. Jiang and S. Martin (2009). "Racial and ethnic differences in mean plasma glucose, hemoglobin A1c, and 1,5-anhydroglucitol in over 2000 patients with type 2 diabetes." *J Clin Endocrinol Metab* **94**(5): 1689-1694.
- Hill, N. R., P. C. Hindmarsh, R. J. Stevens, I. M. Stratton, J. C. Levy and D. R. Matthews (2007). "A method for assessing quality of control from glucose profiles." *Diabet Med* **24**(7): 753-758.
- Hod, M., A. Kapur, D. A. Sacks, E. Hadar, M. Agarwal, G. C. Di Renzo, L. Cabero Roura, H. D. McIntyre, J. L. Morris and H. Divakar (2015). "The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care." *Int J Gynaecol Obstet* **131 Suppl 3**: S173-211.
- Hoey, H., H. J. Aanstoot, F. Chiarelli, D. Daneman, T. Danne, H. Dorchy, M. Fitzgerald, P. Garandeau, S. Greene, R. Holl, P. Hougaard, E. Kaprio, M. Kocova, H. Lynggaard, P. Martul, N. Matsuura, H. M. McGee, H. B. Mortensen, K. Robertson, E. Schoenle, O. Sovik, P. Swift, R. M. Tsou, M. Vanelli and J. Aman (2001). "Good metabolic control is associated with better quality of life in 2,101 adolescents with type 1 diabetes." *Diabetes Care* **24**(11): 1923-1928.
- Holst, J. J. (2007). "The physiology of glucagon-like peptide 1." *Physiol Rev* **87**(4): 1409-1439.
- Holst, J. J. (2020). "Incretin therapy for diabetes mellitus type 2." *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* **27**(1): 2-10.
- Holst, J. J., N. J. Wewer Albrechtsen, J. Pedersen and F. K. Knop (2017). "Glucagon and Amino Acids Are Linked in a Mutual Feedback Cycle: The Liver- α -Cell Axis." *Diabetes* **66**(2): 235-240.

- Howells, L., B. Musaddaq, A. J. McKay and A. Majeed (2016). "Clinical impact of lifestyle interventions for the prevention of diabetes: an overview of systematic reviews." *BMJ Open* **6**(12): e013806.
- Hu, F. B., A. Satija and J. E. Manson (2015). "Curbing the Diabetes Pandemic: The Need for Global Policy Solutions." *Jama* **313**(23): 2319-2320.
- Huang, Y., X. Cai, W. Mai, M. Li and Y. Hu (2016). "Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis." *Bmj* **355**: i5953.
- Immanuel, J. and D. Simmons (2017). "Screening and Treatment for Early-Onset Gestational Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis." *Curr Diab Rep* **17**(11): 115.
- Imperatore, G., J. P. Boyle, T. J. Thompson, D. Case, D. Dabelea, R. F. Hamman, J. M. Lawrence, A. D. Liese, L. L. Liu, E. J. Mayer-Davis, B. L. Rodriguez and D. Standiford (2012). "Projections of type 1 and type 2 diabetes burden in the U.S. population aged <20 years through 2050: dynamic modeling of incidence, mortality, and population growth." *Diabetes Care* **35**(12): 2515-2520.
- Inge, T. H., G. Miyano, J. Bean, M. Helmrath, A. Courcoulas, C. M. Harmon, M. K. Chen, K. Wilson, S. R. Daniels, V. F. Garcia, M. L. Brandt and L. M. Dolan (2009). "Reversal of type 2 diabetes mellitus and improvements in cardiovascular risk factors after surgical weight loss in adolescents." *Pediatrics* **123**(1): 214-222.
- Inge, T. H., R. L. Prigeon, D. A. Elder, T. M. Jenkins, R. M. Cohen, S. A. Xanthakos, S. C. Benoit, L. M. Dolan, S. R. Daniels and D. A. D'Alessio (2015). "Insulin Sensitivity and β -Cell Function Improve after Gastric Bypass in Severely Obese Adolescents." *J Pediatr* **167**(5): 1042-1048.e1041.
- Inoue, K., T. Tsujimoto, R. Yamamoto-Honda, A. Goto, M. Kishimoto, H. Noto, H. Kajio, S. Doi, S. Miyazaki, Y. Terauchi and M. Noda (2014). "A newer conversion equation for the correlation between HbA1c and glycated albumin." *Endocr J* **61**(6): 553-560.
- Ish-Shalom, M., J. Wainstein, I. Raz and O. Mosenzon (2016). "Improvement in Glucose Control in Difficult-to-Control Patients With Diabetes Using a Novel Flash Glucose Monitoring Device." *J Diabetes Sci Technol* **10**(6): 1412-1413.
- Iuchi, H., M. Sakamoto, D. Matsutani, H. Suzuki, R. Horiuchi and K. Utsunomiya (2017). "The Durability of Basal Insulin Affects Day-to-Day Glycemic Variability Assessed by Continuous Glucose Monitoring in Type 2 Diabetes Patients: A Randomized Crossover Trial." *Diabetes Technol Ther* **19**(8): 457-462.
- Jacobsen, L. M., M. J. Haller and D. A. Schatz (2018). "Understanding Pre-Type 1 Diabetes: The Key to Prevention." *Front Endocrinol (Lausanne)* **9**: 70.
- Jendle, J., M. A. Testa, S. Martin, H. Jiang and Z. Milicevic (2016). "Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide in combination with prandial insulin lispro: an AWARD-4 substudy." *Diabetes Obes Metab* **18**(10): 999-1005.
- Jimenez-Feltstrom, J., A. Salehi, S. Meidute Abaraviciene, R. Henningsson and I. Lundquist (2011). "Abnormally decreased NO and augmented CO production in islets of the leptin-deficient ob/ob mouse might contribute to explain hyperinsulinemia and islet survival in leptin-resistant type 2 obese diabetes." *Regul Pept* **170**(1-3): 43-51.
- Jun, J. E., S. M. Jin, J. Baek, S. Oh, K. Y. Hur, M. S. Lee, M. K. Lee and J. H. Kim (2015). "The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes." *Cardiovasc Diabetol* **14**: 70.
- Jung, C. H., Y. C. Hwang, K. J. Kim, B. S. Cha, C. Y. Park, W. S. Jeon, J. H. Kim, S. M. Jin, S. Y. Rhee, J. T. Woo and B. W. Lee (2014). "Development of an HbA1c-based

conversion equation for estimating glycated albumin in a Korean population with a wide range of glucose intolerance." *PLoS One* **9**(4): e95729.

- Juraschek, S. P., M. W. Steffes and E. Selvin (2012). "Associations of alternative markers of glycemia with hemoglobin A(1c) and fasting glucose." *Clin Chem* **58**(12): 1648-1655.
- Karamanakos, S. N., K. Vagenas, F. Kalfarentzos and T. K. Alexandrides (2008). "Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study." *Ann Surg* **247**(3): 401-407.
- Katsarou, A., S. Gudbjörnsdottir, A. Rawshani, D. Dabelea, E. Bonifacio, B. J. Anderson, L. M. Jacobsen, D. A. Schatz and Å. Lernmark (2017). "Type 1 diabetes mellitus." *Nat Rev Dis Primers* **3**: 17016.
- Kay, J. P., R. Alemzadeh, G. Langley, L. D'Angelo, P. Smith and S. Holshouser (2001). "Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents." *Metabolism* **50**(12): 1457-1461.
- Kelly, A. S., P. Auerbach, M. Barrientos-Perez, I. Gies, P. M. Hale, C. Marcus, L. D. Mastrandrea, N. Prabhu and S. Arslanian (2020). "A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity." *N Engl J Med* **382**(22): 2117-2128.
- Kelsey, M. M., M. E. Geffner, C. Guandalini, L. Pyle, W. V. Tamborlane, P. S. Zeitler and N. H. White (2016). "Presentation and effectiveness of early treatment of type 2 diabetes in youth: lessons from the TODAY study." *Pediatr Diabetes* **17**(3): 212-221.
- Khera, P. K., C. H. Joiner, A. Carruthers, C. J. Lindsell, E. P. Smith, R. S. Franco, Y. R. Holmes and R. M. Cohen (2008). "Evidence for interindividual heterogeneity in the glucose gradient across the human red blood cell membrane and its relationship to hemoglobin glycation." *Diabetes* **57**(9): 2445-2452.
- Khokhar, A., V. Umpaichitra, V. L. Chin and S. Perez-Colon (2017). "Metformin Use in Children and Adolescents with Prediabetes." *Pediatr Clin North Am* **64**(6): 1341-1353.
- Kilpatrick, E. S., A. S. Rigby and S. L. Atkin (2008). "A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial." *Diabetes Care* **31**(11): 2198-2202.
- Kilpatrick, E. S., A. S. Rigby, K. Goode and S. L. Atkin (2007). "Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes." *Diabetologia* **50**(12): 2553-2561.
- Kim, S. K., S. B. Kwon, K. H. Yoon, K. J. Ahn, J. G. Kang, H. S. Jung, E. S. Kang, J. H. Kim and K. W. Kim (2011). "Assessment of glycemic lability and severity of hypoglycemia in Korean patients with type 1 diabetes." *Endocr J* **58**(6): 433-440.
- Kim, W. J., C. Y. Park, S. E. Park, E. J. Rhee, W. Y. Lee, K. W. Oh, S. W. Park, S. W. Kim, H. S. Park, Y. J. Kim, S. J. Song and H. Y. Ahn (2012). "Serum 1,5-anhydroglucitol is associated with diabetic retinopathy in Type 2 diabetes." *Diabet Med* **29**(9): 1184-1190.
- King, A. B., A. Philis-Tsimikas, E. S. Kilpatrick, I. H. Langbakke, K. Begtrup and T. Vilsbøll (2017). "A Fixed Ratio Combination of Insulin Degludec and Liraglutide (IDegLira) Reduces Glycemic Fluctuation and Brings More Patients with Type 2 Diabetes Within Blood Glucose Target Ranges." *Diabetes Technol Ther* **19**(4): 255-264.
- Kleber, M., G. deSousa, S. Papcke, M. Wabitsch and T. Reinehr (2011). "Impaired glucose tolerance in obese white children and adolescents: three to five year follow-up in untreated patients." *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **119**(3): 172-176.
- Kleinendorst, L., O. Abawi, B. van der Voorn, M. Jongejan, A. E. Brandsma, J. A. Visser, E. F. C. van Rossum, B. van der Zwaag, M. Alders, E. M. J. Boon, M. M. van

- Haelst and E. L. T. van den Akker (2020). "Identifying underlying medical causes of pediatric obesity: Results of a systematic diagnostic approach in a pediatric obesity center." *PLoS One* **15**(5): e0232990.
- Knowler, W. C., E. Barrett-Connor, S. E. Fowler, R. F. Hamman, J. M. Lachin, E. A. Walker and D. M. Nathan (2002). "Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin." *N Engl J Med* **346**(6): 393-403.
 - Knowler, W. C., S. E. Fowler, R. F. Hamman, C. A. Christophi, H. J. Hoffman, A. T. Brenneman, J. O. Brown-Friday, R. Goldberg, E. Venditti and D. M. Nathan (2009). "10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study." *Lancet* **374**(9702): 1677-1686.
 - Knudsen, J. G., A. Hamilton, R. Ramracheya, A. I. Tarasov, M. Brereton, E. Haythorne, M. V. Chibalina, P. Spégel, H. Mulder, Q. Zhang, F. M. Ashcroft, J. Adam and P. Rorsman (2019). "Dysregulation of Glucagon Secretion by Hyperglycemia-Induced Sodium-Dependent Reduction of ATP Production." *Cell Metab* **29**(2): 430-442.e434.
 - Koga, M., J. Murai, H. Saito, M. Mukai and S. Kasayama (2010). "Serum glycated albumin levels, but not glycated hemoglobin, is low in relation to glycemia in non-diabetic men with nonalcoholic fatty liver disease with high alanine aminotransferase levels." *Clin Biochem* **43**(12): 1023-1025.
 - Koga, M., J. Murai, H. Saito, M. Mukai and S. Kasayama (2010). "Serum glycated albumin, but not glycated haemoglobin, is low in relation to glycemia in hyperuricemic men." *Acta Diabetol* **47**(2): 173-177.
 - Koga, M., J. Murai, H. Saito, M. Mukai and S. Kasayama (2010). "Serum glycated albumin, but not glycated hemoglobin, is low in relation to glycemia in men with hypertriglyceridemia." *J Diabetes Investig* **1**(5): 202-207.
 - Koga, M., M. Otsuki, S. Matsumoto, H. Saito, M. Mukai and S. Kasayama (2007). "Negative association of obesity and its related chronic inflammation with serum glycated albumin but not glycated hemoglobin levels." *Clin Chim Acta* **378**(1-2): 48-52.
 - Koga, M., H. Saito, M. Mukai, M. Otsuki and S. Kasayama (2009). "Serum glycated albumin levels are influenced by smoking status, independent of plasma glucose levels." *Acta Diabetol* **46**(2): 141-144.
 - Kohnert, K. D., L. Vogt, P. Augstein, P. Heinke, E. Zander, K. Peterson, E. J. Freyse and E. Salzsieder (2009). "Relationships between glucose variability and conventional measures of glycemic control in continuously monitored patients with type 2 diabetes." *Horm Metab Res* **41**(2): 137-141.
 - Kondaveeti, S. B., K. D. S. Mishra, R. A. Kumar and I. A. Shaker (2013). "Evaluation of glycated albumin and microalbuminuria as early risk markers of nephropathy in type 2 diabetes mellitus." *J Clin Diagn Res* **7**(7): 1280-1283.
 - Korner, J., M. Bessler, L. J. Cirilo, I. M. Conwell, A. Daud, N. L. Restuccia and S. L. Wardlaw (2005). "Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insulin." *J Clin Endocrinol Metab* **90**(1): 359-365.
 - Kovatchev, B. P. (2017). "Metrics for glycaemic control - from HbA(1c) to continuous glucose monitoring." *Nat Rev Endocrinol* **13**(7): 425-436.
 - Krinsley, J. S., P. Maurer, S. Holewinski, R. Hayes, D. McComsey, G. E. Umpierrez and S. A. Nasraway (2017). "Glucose Control, Diabetes Status, and Mortality in Critically Ill Patients: The Continuum From Intensive Care Unit Admission to Hospital Discharge." *Mayo Clin Proc* **92**(7): 1019-1029.
 - Kuenen, J. C., R. Borg, D. J. Kuik, H. Zheng, D. Schoenfeld, M. Diamant, D. M. Nathan and R. J. Heine (2011). "Does glucose variability influence the relationship between

mean plasma glucose and HbA1c levels in type 1 and type 2 diabetic patients?" *Diabetes Care* **34**(8): 1843-1847.

- Lachin, J. M., I. Bebu, R. M. Bergenstal, R. Pop-Busui, F. J. Service, B. Zinman and D. M. Nathan (2017). "Association of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes With Progression of Microvascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial." *Diabetes Care* **40**(6): 777-783.
- Lawson, M. L., S. Kirk, T. Mitchell, M. K. Chen, T. J. Loux, S. R. Daniels, C. M. Harmon, R. H. Clements, V. F. Garcia and T. H. Inge (2006). "One-year outcomes of Roux-en-Y gastric bypass for morbidly obese adolescents: a multicenter study from the Pediatric Bariatric Study Group." *J Pediatr Surg* **41**(1): 137-143; discussion 137-143.
- Lee, A. M., C. R. Fermin, S. L. Filipp, M. J. Gurka and M. D. DeBoer (2017). "Examining trends in prediabetes and its relationship with the metabolic syndrome in US adolescents, 1999-2014." *Acta Diabetol* **54**(4): 373-381.
- Leinung, M., E. Nardacci, N. Patel, S. Bettadahalli, K. Paika and S. Thompson (2013). "Benefits of short-term professional continuous glucose monitoring in clinical practice." *Diabetes Technol Ther* **15**(9): 744-747.
- Li, C., E. S. Ford, G. Zhao and A. H. Mokdad (2009). "Prevalence of pre-diabetes and its association with clustering of cardiometabolic risk factors and hyperinsulinemia among U.S. adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006." *Diabetes Care* **32**(2): 342-347.
- Li, T. C., C. P. Yang, S. T. Tseng, C. I. Li, C. S. Liu, W. Y. Lin, K. L. Hwang, S. Y. Yang, J. H. Chiang and C. C. Lin (2017). "Visit-to-Visit Variations in Fasting Plasma Glucose and HbA(1c) Associated With an Increased Risk of Alzheimer Disease: Taiwan Diabetes Study." *Diabetes Care* **40**(9): 1210-1217.
- Lin, Y., I. Huybrechts, C. Vereecken, T. Mouratidou, J. Valtueña, M. Kersting, M. González-Gross, S. Bolca, J. Wärnberg, M. Cuenca-García, F. Gottrand, E. Toti, S. Gomez-Martínez, E. Grammatikaki, I. Labayen, L. A. Moreno, M. Sjöström, J. Van Camp, R. Roccaldo, E. Patterson, Y. Manios, D. Molnar, A. Kafatos, K. Widhalm and S. De Henauw (2015). "Dietary fiber intake and its association with indicators of adiposity and serum biomarkers in European adolescents: the HELENA study." *Eur J Nutr* **54**(5): 771-782.
- Lo, J. C., S. Ljubicic, B. Leibiger, M. Kern, I. B. Leibiger, T. Moede, M. E. Kelly, D. Chatterjee Bhowmick, I. Murano, P. Cohen, A. S. Banks, M. J. Khandekar, A. Dietrich, J. S. Flier, S. Cinti, M. Blüher, N. N. Danial, P. O. Berggren and B. M. Spiegelman (2014). "Adipsin is an adipokine that improves β cell function in diabetes." *Cell* **158**(1): 41-53.
- Longo, R. and S. Sperling (2019). "Personal Versus Professional Continuous Glucose Monitoring: When to Use Which on Whom." *Diabetes Spectr* **32**(3): 183-193.
- Madhu, S. V., S. K. Muduli and R. Avasthi (2013). "Abnormal glycemic profiles by CGMS in obese first-degree relatives of type 2 diabetes mellitus patients." *Diabetes Technol Ther* **15**(6): 461-465.
- Magge, S. N., J. Silverstein, D. Elder, K. Nadeau and T. S. Hannon (2020). "Evaluation and Treatment of Prediabetes in Youth." *J Pediatr* **219**: 11-22.
- Maiorino, M. I., O. Casciano, E. Della Volpe, G. Bellastella, D. Giugliano and K. Esposito (2016). "Reducing glucose variability with continuous subcutaneous insulin infusion increases endothelial progenitor cells in type 1 diabetes: an observational study." *Endocrine* **52**(2): 244-252.
- Marso, S. P., D. K. McGuire, B. Zinman, N. R. Poulter, S. S. Emerson, T. R. Pieber, R. E. Pratley, P. M. Haahr, M. Lange, K. Brown-Frandsen, A. Moses, S. Skibsted, K. Kvist and J. B. Buse (2017). "Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes." *N Engl J Med* **377**(8): 723-732.

- Martin, C. K., L. K. Heilbronn, L. de Jonge, J. P. DeLany, J. Volaufova, S. D. Anton, L. M. Redman, S. R. Smith and E. Ravussin (2007). "Effect of calorie restriction on resting metabolic rate and spontaneous physical activity." Obesity (Silver Spring) **15**(12): 2964-2973.
- Mayer-Davis, E. J., A. R. Kahkoska, C. Jefferies, D. Dabelea, N. Balde, C. X. Gong, P. Aschner and M. E. Craig (2018). "ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents." Pediatr Diabetes **19 Suppl 27**(Suppl 27): 7-19.
- McDuffie, J. R., K. A. Calis, G. I. Uwaifo, N. G. Sebring, E. M. Fallon, T. E. Frazer, S. Van Hubbard and J. A. Yanovski (2004). "Efficacy of orlistat as an adjunct to behavioral treatment in overweight African American and Caucasian adolescents with obesity-related co-morbid conditions." J Pediatr Endocrinol Metab **17**(3): 307-319.
- Mead, E., G. Atkinson, B. Richter, M. I. Metzendorf, L. Baur, N. Finer, E. Corpeleijn, C. O'Malley and L. J. Ells (2016). "Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents." Cochrane Database Syst Rev **11**(11): Cd012436.
- Mengesha Kassie, A., B. Beletew Abate and M. Wudu Kassaw (2020). "Education and prevalence of overweight and obesity among reproductive age group women in Ethiopia: analysis of the 2016 Ethiopian demographic and health survey data." BMC Public Health **20**(1): 1189.
- Menke, A., S. Casagrande and C. C. Cowie (2016). "Prevalence of Diabetes in Adolescents Aged 12 to 19 Years in the United States, 2005-2014." Jama **316**(3): 344-345.
- Metzger, B. E., S. G. Gabbe, B. Persson, T. A. Buchanan, P. A. Catalano, P. Damm, A. R. Dyer, A. Leiva, M. Hod, J. L. Kitzmiller, L. P. Lowe, H. D. McIntyre, J. J. Oats, Y. Omori and M. I. Schmidt (2010). "International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy." Diabetes Care **33**(3): 676-682.
- Michaliszyn, S. F., S. Lee, F. Bacha, H. Tfayli, L. Farchoukh, A. Mari, E. Ferrannini and S. Arslanian (2017). "Differences in β -cell function and insulin secretion in Black vs. White obese adolescents: do incretin hormones play a role?" Pediatr Diabetes **18**(2): 143-151.
- Miller, K. M., R. W. Beck, R. M. Bergenstal, R. S. Goland, M. J. Haller, J. B. McGill, H. Rodriguez, J. H. Simmons and I. B. Hirsch (2013). "Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants." Diabetes Care **36**(7): 2009-2014.
- Molnar, G. D., W. F. Taylor and M. M. Ho (1972). "Day-to-day variation of continuously monitored glycaemia: a further measure of diabetic instability." Diabetologia **8**(5): 342-348.
- Monnier, L., C. Colette, S. Dejager and D. R. Owens (2015). ""Mild dysglycemia" in type 2 diabetes: to be neglected or not?" J Diabetes Complications **29**(3): 451-458.
- Monnier, L., C. Colette, S. Dejager and D. R. Owens (2016). "Near normal HbA1c with stable glucose homeostasis: the ultimate target/aim of diabetes therapy." Rev Endocr Metab Disord **17**(1): 91-101.
- Monnier, L., C. Colette, G. J. Dunseath and D. R. Owens (2007). "The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes." Diabetes Care **30**(2): 263-269.
- Monnier, L., C. Colette, E. Mas, F. Michel, J. P. Cristol, C. Boegner and D. R. Owens (2010). "Regulation of oxidative stress by glycaemic control: evidence for an independent inhibitory effect of insulin therapy." Diabetologia **53**(3): 562-571.

- Monnier, L., C. Colette, A. Wojtuszczyzn, S. Dejager, E. Renard, N. Molinari and D. R. Owens (2017). "Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes." Diabetes Care **40**(7): 832-838.
- Monnier, L., H. Lapinski and C. Colette (2003). "Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c)." Diabetes Care **26**(3): 881-885.
- Monnier, L., A. Wojtuszczyzn, C. Colette and D. Owens (2011). "The contribution of glucose variability to asymptomatic hypoglycemia in persons with type 2 diabetes." Diabetes Technol Ther **13**(8): 813-818.
- Mooradian, A. D. (2009). "Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus." Nat Clin Pract Endocrinol Metab **5**(3): 150-159.
- Morahan, G., D. Huang, S. I. Ymer, M. R. Cancilla, K. Stephen, P. Dabadghao, G. Werther, B. D. Tait, L. C. Harrison and P. G. Colman (2001). "Linkage disequilibrium of a type 1 diabetes susceptibility locus with a regulatory IL12B allele." Nat Genet **27**(2): 218-221.
- Mukai, N., M. Yasuda, T. Ninomiya, J. Hata, Y. Hirakawa, F. Ikeda, M. Fukuhara, T. Hotta, M. Koga, U. Nakamura, D. Kang, T. Kitazono and Y. Kiyohara (2014). "Thresholds of various glycemic measures for diagnosing diabetes based on prevalence of retinopathy in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study." Cardiovasc Diabetol **13**: 45.
- Nassis, G. P., K. Papantakou, K. Skenderi, M. Triandafilopoulou, S. A. Kavouras, M. Yannakoulia, G. P. Chrousos and L. S. Sidossis (2005). "Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls." Metabolism **54**(11): 1472-1479.
- Nathan, D. M., S. Genuth, J. Lachin, P. Cleary, O. Crofford, M. Davis, L. Rand and C. Siebert (1993). "The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus." N Engl J Med **329**(14): 977-986.
- Nathan, D. M., P. McGee, M. W. Steffes and J. M. Lachin (2014). "Relationship of glycosylated albumin to blood glucose and HbA1c values and to retinopathy, nephropathy, and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study." Diabetes **63**(1): 282-290.
- Nauck, M. A., D. R. Quast, J. Wefers and J. J. Meier (2021). "GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art." Mol Metab **46**: 101102.
- Nitin, S. (2010). "HbA1c and factors other than diabetes mellitus affecting it." Singapore Med J **51**(8): 616-622.
- Nowak, N., J. Skupien, K. Cyganek, B. Matejko and M. T. Malecki (2013). "1,5-Anhydroglucitol as a marker of maternal glycaemic control and predictor of neonatal birthweight in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus." Diabetologia **56**(4): 709-713.
- Nowicka, P., N. Santoro, H. Liu, D. Lartaud, M. M. Shaw, R. Goldberg, C. Guandalini, M. Savoye, P. Rose and S. Caprio (2011). "Utility of hemoglobin A(1c) for diagnosing prediabetes and diabetes in obese children and adolescents." Diabetes Care **34**(6): 1306-1311.
- Noyes, J. D., E. Soto-Pedre, L. A. Donnelly and E. R. Pearson (2018). "Characteristics of people with high visit-to-visit glycaemic variability in Type 2 diabetes." Diabet Med **35**(2): 262-269.
- Op de Beeck, A. and D. L. Eizirik (2016). "Viral infections in type 1 diabetes mellitus--why the β cells?" Nat Rev Endocrinol **12**(5): 263-273.

- Pal, A., A. J. Farmer, C. Dudley, M. P. Selwood, B. A. Barrow, R. Klyne, J. P. Grew, M. I. McCarthy, A. L. Gloyn and K. R. Owen (2010). "Evaluation of serum 1,5 anhydroglucitol levels as a clinical test to differentiate subtypes of diabetes." Diabetes Care **33**(2): 252-257.
- Patrascioiu, I., C. Quirós, P. Ríos, M. Ruíz, R. Mayordomo, I. Conget and M. Giménez (2014). "Transitory beneficial effects of professional continuous glucose monitoring on the metabolic control of patients with type 1 diabetes." Diabetes Technol Ther **16**(4): 219-223.
- Patton, S. R. and M. A. Clements (2013). "Average daily risk range as a measure for clinical research and routine care." J Diabetes Sci Technol **7**(5): 1370-1375.
- Pepper, G. M., J. Steinsapir and K. Reynolds (2012). "Effect of short-term iPRO continuous glucose monitoring on hemoglobin A1c levels in clinical practice." Diabetes Technol Ther **14**(8): 654-657.
- Picconi, F., M. Parravano, D. Ylli, P. Pasqualetti, S. Coluzzi, I. Giordani, I. Malandrucchio, D. Lauro, F. Scarinci, P. Giorno, M. Varano and S. Frontoni (2017). "Retinal neurodegeneration in patients with type 1 diabetes mellitus: the role of glycemic variability." Acta Diabetol **54**(5): 489-497.
- Pitsillides, A. N., S. M. Anderson and B. Kovatchev (2011). "Hypoglycemia risk and glucose variability indices derived from routine self-monitoring of blood glucose are related to laboratory measures of insulin sensitivity and epinephrine counterregulation." Diabetes Technol Ther **13**(1): 11-17.
- Plummer, M. P., M. E. Finnis, M. Horsfall, M. Ly, P. Kar, Y. A. Abdelhamid and A. M. Deane (2016). "Prior exposure to hyperglycaemia attenuates the relationship between glycaemic variability during critical illness and mortality." Crit Care Resusc **18**(3): 189-197.
- Pratt, J. S. A., A. Browne, N. T. Browne, M. Bruzoni, M. Cohen, A. Desai, T. Inge, B. C. Linden, S. G. Mattar, M. Michalsky, D. Podkameni, K. W. Reichard, F. C. Stanford, M. H. Zeller and J. Zitsman (2018). "ASMBS pediatric metabolic and bariatric surgery guidelines, 2018." Surg Obes Relat Dis **14**(7): 882-901.
- Ravussin, Y., R. L. Leibel and A. W. Ferrante, Jr. (2014). "A missing link in body weight homeostasis: the catabolic signal of the overfed state." Cell Metab **20**(4): 565-572.
- Rawlings, A. M., A. R. Sharrett, T. H. Mosley, S. H. Ballew, J. A. Deal and E. Selvin (2017). "Glucose Peaks and the Risk of Dementia and 20-Year Cognitive Decline." Diabetes Care **40**(7): 879-886.
- Raz, I., A. Ceriello, P. W. Wilson, C. Battoui, E. W. Su, L. Kerr, C. A. Jones, Z. Milicevic and S. J. Jacober (2011). "Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/premeal glycemia." Diabetes Care **34**(7): 1511-1513.
- Raz, I., P. W. Wilson, K. Strojek, I. Kowalska, V. Bozikov, A. K. Gitt, G. Jermendy, B. N. Campaigne, L. Kerr, Z. Milicevic and S. J. Jacober (2009). "Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial." Diabetes Care **32**(3): 381-386.
- Richter, B., B. Hemmingsen, M. I. Metzendorf and Y. Takwoingi (2018). "Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia." Cochrane Database Syst Rev **10**(10): Cd012661.
- Riddle, M., G. Umpierrez, A. DiGenio, R. Zhou and J. Rosenstock (2011). "Contributions of basal and postprandial hyperglycemia over a wide range of A1C levels before and after treatment intensification in type 2 diabetes." Diabetes Care **34**(12): 2508-2514.
- Rizza, R. A. (2010). "Pathogenesis of fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes: implications for therapy." Diabetes **59**(11): 2697-2707.

- Rodbard, D. (2009). "Interpretation of continuous glucose monitoring data: glycemic variability and quality of glycemic control." *Diabetes Technol Ther* **11 Suppl 1**: S55-67.
- Rodbard, D. (2017). "Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes." *Diabetes Technol Ther* **19(S3)**: S25-s37.
- Rodbard, H. W., A. L. Peters, A. Slee, A. Cao, S. B. Traina and M. Alba (2017). "The Effect of Canagliflozin, a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, on Glycemic End Points Assessed by Continuous Glucose Monitoring and Patient-Reported Outcomes Among People With Type 1 Diabetes." *Diabetes Care* **40(2)**: 171-180.
- Rodriguez-Segade, S., J. Rodriguez, F. Camiña, M. Fernández-Arean, V. García-Ciudad, M. Pazos-Couselo, J. M. García-López, M. Alonso-Sampedro, A. González-Quintela and F. Gude (2018). "Continuous glucose monitoring is more sensitive than HbA1c and fasting glucose in detecting dysglycaemia in a Spanish population without diabetes." *Diabetes Res Clin Pract* **142**: 100-109.
- Roep, B. O., M. J. Kracht, M. van Lummel and A. Zaldumbide (2016). "A roadmap of the generation of neoantigens as targets of the immune system in type 1 diabetes." *Curr Opin Immunol* **43**: 67-73.
- Rosenthal, R. J., A. A. Diaz, D. Arvidsson, R. S. Baker, N. Basso, D. Bellanger, C. Boza, H. El Mourad, M. France, M. Gagner, M. Galvao-Neto, K. D. Higa, J. Himpens, C. M. Hutchinson, M. Jacobs, J. O. Jorgensen, G. Jossart, M. Lakdawala, N. T. Nguyen, D. Nocca, G. Prager, A. Pomp, A. C. Ramos, R. J. Rosenthal, S. Shah, M. Vix, A. Wittgrove and N. Zundel (2012). "International Sleeve Gastrectomy Expert Panel Consensus Statement: best practice guidelines based on experience of >12,000 cases." *Surg Obes Relat Dis* **8(1)**: 8-19.
- Sarr, M. G. (2014). "Medical indications for weight-loss surgery in adolescents: but are there other equally important indications?" *JAMA Pediatr* **168(1)**: 11-12.
- Savoye, M., S. Caprio, J. Dziura, A. Camp, G. Germain, C. Summers, F. Li, M. Shaw, P. Nowicka, R. Kursawe, F. Depourcq, G. Kim and W. V. Tamborlane (2014). "Reversal of early abnormalities in glucose metabolism in obese youth: results of an intensive lifestyle randomized controlled trial." *Diabetes Care* **37(2)**: 317-324.
- Saydah, S., C. Cowie, M. S. Eberhardt, N. De Rekeneire and K. M. Narayan (2007). "Race and ethnic differences in glycemic control among adults with diagnosed diabetes in the United States." *Ethn Dis* **17(3)**: 529-535.
- Sayin, F. K. and M. Buyukinan (2016). "Sleep Duration and Media Time Have a Major Impact on Insulin Resistance and Metabolic Risk Factors in Obese Children and Adolescents." *Child Obes* **12(4)**: 272-278.
- Scaroni, C., M. Zilio, M. Foti and M. Boscaro (2017). "Glucose Metabolism Abnormalities in Cushing Syndrome: From Molecular Basis to Clinical Management." *Endocr Rev* **38(3)**: 189-219.
- Scharf, R. J. and M. D. DeBoer (2016). "Sugar-Sweetened Beverages and Children's Health." *Annu Rev Public Health* **37**: 273-293.
- Schulte, B. M., J. Bakkers, K. H. Lanke, W. J. Melchers, C. Westerlaken, W. Allebes, H. J. Aanstoot, G. J. Bruining, G. J. Adema, F. J. Van Kuppeveld and J. M. Galama (2010). "Detection of enterovirus RNA in peripheral blood mononuclear cells of type 1 diabetic patients beyond the stage of acute infection." *Viral Immunol* **23(1)**: 99-104.
- Selvin, E., L. M. Francis, C. M. Ballantyne, R. C. Hoogeveen, J. Coresh, F. L. Brancati and M. W. Steffes (2011). "Nontraditional markers of glycemia: associations with microvascular conditions." *Diabetes Care* **34(4)**: 960-967.

- Selvin, E., A. Rawlings, P. Lutsey, N. Maruthur, J. S. Pankow, M. Steffes and J. Coresh (2016). "Association of 1,5-Anhydroglucitol With Cardiovascular Disease and Mortality." Diabetes **65**(1): 201-208.
- Selvin, E., A. M. Rawlings, M. Grams, R. Klein, A. R. Sharrett, M. Steffes and J. Coresh (2014). "Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study." Lancet Diabetes Endocrinol **2**(4): 279-288.
- Selvin, E., A. M. Rawlings, M. Grams, R. Klein, M. Steffes and J. Coresh (2014). "Association of 1,5-anhydroglucitol with diabetes and microvascular conditions." Clin Chem **60**(11): 1409-1418.
- Selvin, E., A. M. Rawlings, P. L. Lutsey, N. Maruthur, J. S. Pankow, M. Steffes and J. Coresh (2015). "Fructosamine and Glycated Albumin and the Risk of Cardiovascular Outcomes and Death." Circulation **132**(4): 269-277.
- Seo, Y. G., H. Lim, Y. Kim, Y. S. Ju, Y. J. Choi, H. J. Lee, H. B. Jang, S. I. Park and K. H. Park (2021). "Effects of circuit training or a nutritional intervention on body mass index and other cardiometabolic outcomes in children and adolescents with overweight or obesity." PLoS One **16**(1): e0245875.
- Serbis, A., V. Giapros, E. P. Kotanidou, A. Galli-Tsinopoulou and E. Siomou (2021). "Diagnosis, treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents." World J Diabetes **12**(4): 344-365.
- Sertbas, Y., A. Ozdemir, M. Sertbas, A. Dayan, S. Sancak and C. Uyan (2017). "The Effect of Glucose Variability on QTc Duration and Dispersion in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus." Pak J Med Sci **33**(1): 22-26.
- Shafi, T., S. M. Sozio, L. C. Plantinga, B. G. Jaar, E. T. Kim, R. S. Parekh, M. W. Steffes, N. R. Powe, J. Coresh and E. Selvin (2013). "Serum fructosamine and glycated albumin and risk of mortality and clinical outcomes in hemodialysis patients." Diabetes Care **36**(6): 1522-1533.
- Sierra, J. A., M. Shah, M. S. Gill, Z. Flores, H. Chawla, F. R. Kaufman and R. Vigersky (2018). "Clinical and economic benefits of professional CGM among people with type 2 diabetes in the United States: analysis of claims and lab data." J Med Econ **21**(3): 225-230.
- Singal, D. P. and M. A. Blajchman (1973). "Histocompatibility (HL-A) antigens, lymphocytotoxic antibodies and tissue antibodies in patients with diabetes mellitus." Diabetes **22**(6): 429-432.
- Skog, O., S. Korsgren, A. Melhus and O. Korsgren (2013). "Revisiting the notion of type 1 diabetes being a T-cell-mediated autoimmune disease." Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes **20**(2): 118-123.
- Skriver, M. V., A. Sandbæk, J. K. Kristensen and H. Støvring (2015). "Relationship of HbA1c variability, absolute changes in HbA1c, and all-cause mortality in type 2 diabetes: a Danish population-based prospective observational study." BMJ Open Diabetes Res Care **3**(1): e000060.
- Smyth, D., J. D. Cooper, J. E. Collins, J. M. Heward, J. A. Franklyn, J. M. Howson, A. Vella, S. Nutland, H. E. Rance, L. Maier, B. J. Barratt, C. Guja, C. Ionescu-Tîrgoviste, D. A. Savage, D. B. Dunger, B. Widmer, D. P. Strachan, S. M. Ring, N. Walker, D. G. Clayton, R. C. Twells, S. C. Gough and J. A. Todd (2004). "Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (LYP/PTPN22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus." Diabetes **53**(11): 3020-3023.

- Sofizadeh, S., A. Pehrsson, A. F. Ólafsdóttir and M. Lind (2020). "Evaluation of Reference Metrics for Continuous Glucose Monitoring in Persons Without Diabetes and Prediabetes." J Diabetes Sci Technol: 1932296820965599.
- Soliman, A., V. De Sanctis, N. Alaaraj and N. Hamed (2020). "The clinical application of metformin in children and adolescents: A short update." Acta Biomed **91**(3): e2020086.
- Solloway, M. J., A. Madjidi, C. Gu, J. Eastham-Anderson, H. J. Clarke, N. Kljavin, J. Zavala-Solorio, L. Kates, B. Friedman, M. Brauer, J. Wang, O. Fiehn, G. Kolumam, H. Stern, J. B. Lowe, A. S. Peterson and B. B. Allan (2015). "Glucagon Couples Hepatic Amino Acid Catabolism to mTOR-Dependent Regulation of α -Cell Mass." Cell Rep **12**(3): 495-510.
- Song, C., Y. Lyu, C. Li, P. Liu, J. Li, R. C. Ma and X. Yang (2018). "Long-term risk of diabetes in women at varying durations after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis with more than 2 million women." Obes Rev **19**(3): 421-429.
- Standl, E., O. Schnell and A. Ceriello (2011). "Postprandial hyperglycemia and glycemic variability: should we care?" Diabetes Care **34 Suppl 2**(Suppl 2): S120-127.
- Standl, E., O. Schnell, D. K. McGuire, A. Ceriello and L. Rydén (2017). "Integration of recent evidence into management of patients with atherosclerotic cardiovascular disease and type 2 diabetes." Lancet Diabetes Endocrinol **5**(5): 391-402.
- Stem, M. S., G. E. Dunbar, G. R. Jackson, S. Farsiu, R. Pop-Busui and T. W. Gardner (2016). "Glucose variability and inner retinal sensory neuropathy in persons with type 1 diabetes mellitus." Eye (Lond) **30**(6): 825-832.
- Stoner, L., D. Rowlands, A. Morrison, D. Credeur, M. Hamlin, K. Gaffney, D. Lambrick and A. Matheson (2016). "Efficacy of Exercise Intervention for Weight Loss in Overweight and Obese Adolescents: Meta-Analysis and Implications." Sports Med **46**(11): 1737-1751.
- Straub, L. G. and P. E. Scherer (2019). "Metabolic Messengers: Adiponectin." Nat Metab **1**(3): 334-339.
- Styne, D. M., S. A. Arslanian, E. L. Connor, I. S. Farooqi, M. H. Murad, J. H. Silverstein and J. A. Yanovski (2017). "Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline." J Clin Endocrinol Metab **102**(3): 709-757.
- Sun, H., P. Saeedi, S. Karuranga, M. Pinkepank, K. Ogurtsova, B. B. Duncan, C. Stein, A. Basit, J. C. N. Chan, J. C. Mbanya, M. E. Pavkov, A. Ramachandaran, S. H. Wild, S. James, W. H. Herman, P. Zhang, C. Bommer, S. Kuo, E. J. Boyko and D. J. Magliano (2021). "IDF diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045." Diabetes Res Clin Pract: 109119.
- Sung, K. C. and S. H. Kim (2011). "Interrelationship between fatty liver and insulin resistance in the development of type 2 diabetes." J Clin Endocrinol Metab **96**(4): 1093-1097.
- Tabák, A. G., C. Herder, W. Rathmann, E. J. Brunner and M. Kivimäki (2012). "Prediabetes: a high-risk state for diabetes development." Lancet **379**(9833): 2279-2290.
- Tagi, V. M., C. Giannini and F. Chiarelli (2019). "Insulin Resistance in Children." Front Endocrinol (Lausanne) **10**: 342.
- Takahashi, S., K. Shimada, K. Miyauchi, T. Miyazaki, E. Sai, M. Ogita, S. Tsuboi, H. Tamura, S. Okazaki, T. Shiozawa, S. Ouchi, T. Aikawa, T. Kadoguchi, H. Al Shahi, T. Yoshihara, M. Hiki, K. Isoda and H. Daida (2016). "Low and exacerbated levels of 1,5-anhydroglucitol are associated with cardiovascular events in patients after first-time elective percutaneous coronary intervention." Cardiovasc Diabetol **15**(1): 145.

- Tan, H. K., S. A. Little, L. Leelarathna, E. Walkinshaw, A. Lubina-Solomon, J. Hosking, J. Speight, D. Kerr, S. R. Heller, M. L. Evans, J. A. Shaw and D. Flanagan (2016). "Low-Blood Glucose Avoidance Training Improves Glycemic Variability in Adults With Type 1 Diabetes Complicated by Impaired Awareness of Hypoglycemia: HypoCOMPASS Trial." *Diabetes Care* **39**(4): e56-58.
- Tang, X., S. Li, Y. Wang, M. Wang, Q. Yin, P. Mu, S. Lin, X. Qian, X. Ye and Y. Chen (2016). "Glycemic variability evaluated by continuous glucose monitoring system is associated with the 10-y cardiovascular risk of diabetic patients with well-controlled HbA1c." *Clin Chim Acta* **461**: 146-150.
- Temneanu, O. R., L. M. Trandafir and M. R. Purcarea (2016). "Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a relatively new clinical problem within pediatric practice." *J Med Life* **9**(3): 235-239.
- Thomas, D. E., E. J. Elliott and L. Baur (2007). "Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity." *Cochrane Database Syst Rev*(3): Cd005105.
- Tisch, R. and H. McDevitt (1996). "Insulin-dependent diabetes mellitus." *Cell* **85**(3): 291-297.
- Triger, D. R. and R. Wright (1973). "Hyperglobulinaemia in liver disease." *Lancet* **1**(7818): 1494-1496.
- Tuso, P. (2014). "Prediabetes and lifestyle modification: time to prevent a preventable disease." *Perm J* **18**(3): 88-93.
- Ueda, H., J. M. Howson, L. Esposito, J. Heward, H. Snook, G. Chamberlain, D. B. Rainbow, K. M. Hunter, A. N. Smith, G. Di Genova, M. H. Herr, I. Dahlman, F. Payne, D. Smyth, C. Lowe, R. C. Twells, S. Howlett, B. Healy, S. Nutland, H. E. Rance, V. Everett, L. J. Smink, A. C. Lam, H. J. Cordell, N. M. Walker, C. Bordin, J. Hulme, C. Motzo, F. Cucca, J. F. Hess, M. L. Metzker, J. Rogers, S. Gregory, A. Allahabadia, R. Nithiyananthan, E. Tuomilehto-Wolf, J. Tuomilehto, P. Bingley, K. M. Gillespie, D. E. Undlien, K. S. Rønningen, C. Guja, C. Ionescu-Tîrgoviște, D. A. Savage, A. P. Maxwell, D. J. Carson, C. C. Patterson, J. A. Franklyn, D. G. Clayton, L. B. Peterson, L. S. Wicker, J. A. Todd and S. C. Gough (2003). "Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease." *Nature* **423**(6939): 506-511.
- Umpierrez, G. E., D. O'Neal, A. DiGenio, R. Goldenberg, E. Hernandez-Triana, J. Lin, C. Y. Park, E. Renard and B. Kovatchev (2017). "Lixisenatide reduces glycaemic variability in insulin-treated patients with type 2 diabetes." *Diabetes Obes Metab* **19**(9): 1317-1321.
- Vaarala, O., M. A. Atkinson and J. Neu (2008). "The "perfect storm" for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity." *Diabetes* **57**(10): 2555-2562.
- van Belle, T. L., K. T. Coppieters and M. G. von Herrath (2011). "Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies." *Physiol Rev* **91**(1): 79-118.
- Vaxillaire, M., A. Bonnefond and P. Froguel (2012). "The lessons of early-onset monogenic diabetes for the understanding of diabetes pathogenesis." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **26**(2): 171-187.
- Virk, S. A., K. C. Donaghue, Y. H. Cho, P. Benitez-Aguirre, S. Hing, A. Pryke, A. Chan and M. E. Craig (2016). "Association Between HbA1c Variability and Risk of Microvascular Complications in Adolescents With Type 1 Diabetes." *J Clin Endocrinol Metab* **101**(9): 3257-3263.
- Visscher, P. M., N. R. Wray, Q. Zhang, P. Sklar, M. I. McCarthy, M. A. Brown and J. Yang (2017). "10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation." *Am J Hum Genet* **101**(1): 5-22.
- Vos, F. E., J. B. Schollum, C. V. Coulter, P. J. Manning, S. B. Duffull and R. J. Walker (2012). "Assessment of markers of glycaemic control in diabetic patients with

- chronic kidney disease using continuous glucose monitoring." Nephrology (Carlton) **17**(2): 182-188.
- Wang, A., X. Liu, J. Xu, X. Han, Z. Su, S. Chen, N. Zhang, S. Wu, Y. Wang and Y. Wang (2017). "Visit-to-Visit Variability of Fasting Plasma Glucose and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in the General Population." J Am Heart Assoc **6**(12).
 - Wang, Z., S. T. Lai, L. Xie, J. D. Zhao, N. Y. Ma, J. Zhu, Z. G. Ren and G. L. Jiang (2014). "Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis." Diabetes Res Clin Pract **106**(1): 19-26.
 - Wheeler, M. J., P. C. Dempsey, M. S. Grace, K. A. Ellis, P. A. Gardiner, D. J. Green and D. W. Dunstan (2017). "Sedentary behavior as a risk factor for cognitive decline? A focus on the influence of glycemic control in brain health." Alzheimers Dement (N Y) **3**(3): 291-300.
 - Willcox, A., S. J. Richardson, A. J. Bone, A. K. Foulis and N. G. Morgan (2009). "Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes." Clin Exp Immunol **155**(2): 173-181.
 - Winther-Sørensen, M., K. D. Galsgaard, A. Santos, S. A. J. Trammell, K. Sulek, R. E. Kuhre, J. Pedersen, D. B. Andersen, A. S. Hassing, M. Dall, J. T. Treebak, M. P. Gillum, S. S. Tørekov, J. A. Windeløv, J. E. Hunt, S. A. S. Kjeldsen, S. L. Jepsen, C. G. Vasilopoulou, F. K. Knop, C. Ørskov, M. P. Werge, H. C. Bisgaard, P. L. Eriksen, H. Vilstrup, L. L. Gluud, J. J. Holst and N. J. Wewer Albrechtsen (2020). "Glucagon acutely regulates hepatic amino acid catabolism and the effect may be disturbed by steatosis." Mol Metab **42**: 101080.
 - Wright, L. A. and I. B. Hirsch (2017). "Metrics Beyond Hemoglobin A1C in Diabetes Management: Time in Range, Hypoglycemia, and Other Parameters." Diabetes Technol Ther **19**(S2): S16-s26.
 - Wright, L. A., I. B. Hirsch, T. A. Gooley and Z. Brown (2015). "1,5-ANHYDROGLUCITOL AND NEONATAL COMPLICATIONS IN PREGNANCY COMPLICATED BY DIABETES." Endocr Pract **21**(7): 725-733.
 - Wu, Y. C., Z. Ding, J. Wu, Y. Y. Wang, S. C. Zhang, Y. Wen, W. Y. Dong and Q. Y. Zhang (2018). "Increased glycemic variability associated with a poor 30-day functional outcome in acute intracerebral hemorrhage." J Neurosurg **129**(4): 861-869.
 - Xia, J., J. Xu, B. Li, Z. Liu, H. Hao, C. Yin and D. Xu (2017). "Association between glycemic variability and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) in patients with acute coronary syndrome during 30-day follow-up." Clin Chim Acta **466**: 162-166.
 - Yang, H. K., B. Kang, S. H. Lee, K. H. Yoon, B. H. Hwang, K. Chang, K. Han, G. Kang and J. H. Cho (2015). "Association between hemoglobin A1c variability and subclinical coronary atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes." J Diabetes Complications **29**(6): 776-782.
 - Yang, Y. F., T. C. Li, C. I. Li, C. S. Liu, W. Y. Lin, S. Y. Yang, J. H. Chiang, C. C. Huang, F. C. Sung and C. C. Lin (2015). "Visit-to-Visit Glucose Variability Predicts the Development of End-Stage Renal Disease in Type 2 Diabetes: 10-Year Follow-Up of Taiwan Diabetes Study." Medicine (Baltimore) **94**(44): e1804.
 - Yeboah, J., A. G. Bertoni, D. M. Herrington, W. S. Post and G. L. Burke (2011). "Impaired fasting glucose and the risk of incident diabetes mellitus and cardiovascular events in an adult population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)." J Am Coll Cardiol **58**(2): 140-146.
 - Yeow, T. P., G. Pacini, A. Tura, C. P. Hor, S. L. Lim, F. H. Tan, C. V. Tong, J. Y. Hong, F. Md Zain, J. J. Holst and W. N. Wan Mohamud (2017). "Preserved glucagon-like

peptide-1 responses to oral glucose, but reduced incretin effect, insulin secretion and sensitivity in young Asians with type 2 diabetes mellitus." BMJ Open Diabetes Res Care **5**(1): e000352.

- Yoon, J. E., J. S. Sunwoo, J. S. Kim, H. Roh, M. Y. Ahn, H. Y. Woo and K. B. Lee (2017). "Poststroke glycemic variability increased recurrent cardiovascular events in diabetic patients." J Diabetes Complications **31**(2): 390-394.
- You, H., J. Hu, Y. Liu, B. Luo and A. Lei (2021). "Risk of type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus: A systematic review & meta-analysis." Indian J Med Res **154**(1): 62-77.
- Yudkin, J. S., R. D. Forreast, C. A. Jackson, A. J. Ryle, S. Davie and B. J. Gould (1990). "Unexplained variability of glycated haemoglobin in non-diabetic subjects not related to glycaemia." Diabetologia **33**(4): 208-215.
- Zeitler, P., K. Hirst, L. Pyle, B. Linder, K. Copeland, S. Arslanian, L. Cuttler, D. M. Nathan, S. Tollefsen, D. Wilfley and F. Kaufman (2012). "A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes." N Engl J Med **366**(24): 2247-2256.
- Zinman, B., S. P. Marso, N. R. Poulter, S. S. Emerson, T. R. Pieber, R. E. Pratley, M. Lange, K. Brown-Frandsen, A. Moses, A. M. Ocampo Francisco, J. Barner Lekdorf, K. Kvist and J. B. Buse (2018). "Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severity hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2)." Diabetologia **61**(1): 48-57.
- Zoungas, S., H. Arima, H. C. Gerstein, R. R. Holman, M. Woodward, P. Reaven, R. A. Hayward, T. Craven, R. L. Coleman and J. Chalmers (2017). "Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials." Lancet Diabetes Endocrinol **5**(6): 431-437.