

ΠΡΩΤΟΤΥΠΟ ΑΡΘΡΟ

Σύγκριση των στόχων γλυκόζης με τη χρήση συνεχούς καταγραφής μεταξύ ατόμων με προδιαβήτη και ατόμων χωρίς διαβήτη

Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου, Στυλιανή Παπαντωνίου, Χριστίνα Λούσκου, Ελένη Γεωργίου, Χριστίνα Τσατσάκη, Φιρούζα Κουρτίδου, Άννα Μωυσιδή, Σταύρος Αντωνόπουλος

Α' Παθολογικό Τμήμα και Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπόβαθρο και σκοπός: Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν τη χρήση της συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (continuous glucose monitoring, CGM) αφορούν αποκλειστικά άτομα με διαβήτη. Στα άτομα με προδιαβήτη τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα όσον αφορά την εκτίμηση των στόχων γλυκόζης με τη χρήση της CGM είναι ελάχιστα. Σκοπός, συνεπώς, της παρούσας εργασίας είναι η εκτίμηση των στόχων γλυκόζης με τη χρήση της CGM σε άτομα με προδιαβήτη και η σύγκριση τους με τους αντίστοιχους στα άτομα χωρίς διαβήτη.

Μέθοδος: Στη μελέτη συμμετείχαν 15 άτομα με προδιαβήτη (8 άνδρες, μέσης ηλικίας: $51,8 \pm 10,9$ έτη) με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ): $28,1 \pm 4,9$ Kg/m², και 10 άτομα χωρίς διαβήτη (5 άνδρες, μέσης ηλικίας: $45,2 \pm 10,3$ έτη) με ΔΜΣ: $26,8 \pm 4,7$ Kg/m². Σε όλα τα άτομα της μελέτης η CGM (διάρκειας 14 ημερών) πραγματοποιήθηκε με το σύστημα FreeStyle Libre της Abbott. Η διάγνωση του προδιαβήτη έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας.

Αποτελέσματα: Στατικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες της μελέτης παρατηρήθηκε στο μέσο όρο γλυκόζης ($94,5 \pm 9,1$ mg/dl στα άτομα με προδιαβήτη έναντι $87,8 \pm 5,6$ mg/dl στα άτομα χωρίς διαβήτη, $P=0,04$), και στο δείκτη διαχείρισης γλυκόζης ($5,6 \pm 0,2\%$ στα άτομα με προδιαβήτη έναντι $5,4 \pm 0,1\%$ στα άτομα χωρίς διαβήτη, $P=0,05$). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο χρόνο με εύρος στόχου 70-180 mg/dL ($94,9 \pm 8,4\%$ στα άτομα με προδιαβήτη έναντι $93,6 \pm 7,4\%$ στα άτομα χωρίς διαβήτη, $P=0,75$) και στο χρόνο <70 mg/dL ($4,9 \pm 1,5\%$ στα άτομα με προδιαβήτη έναντι $6,3 \pm 1,4\%$ στα άτομα χωρίς διαβήτη $P=0,68$) ανάμεσα στις δύο ομάδες της μελέτης.

Συμπέρασμα: Τα άτομα με προδιαβήτη αλλά και εκείνα χωρίς διαβήτη παρουσιάζουν σημαντικό χρόνο σε επίπεδα γλυκόζης <70 mg/dL, εύρημα που ενδεχομένως θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην κλινική πρακτική.

Λέξεις ευρετηρίου: Συνεχής καταγραφή γλυκόζης, προδιαβήτης, στόχοι γλυκόζης

Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου, Σ. Παπαντωνίου, Χ. Λούσκου, Ε. Γεωργίου, Χ. Τσατσάκη, Φ. Κουρτίδου, Α. Μωυσιδή, Σ. Αντωνόπουλος. Σύγκριση των στόχων γλυκόζης με τη χρήση συνεχούς καταγραφής μεταξύ ατόμων με προδιαβήτη και ατόμων χωρίς διαβήτη. Επιστημονικά Χρονικά 2022; 27(1): 125-130

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι θεμελιώδης λίθος στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2 είναι η διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης εντός των θεραπευτικών στόχων [1,2], η εκτίμηση των οποίων μέχρι πρόσφατα γινόταν με την HbA1c [3]. Η χρήση της συνεχούς παρακολούθησης γλυκόζης (continuous glucose monitoring, CGM) αποτέλεσε σημαντική εξέλιξη στην παρακολούθηση κυρίως των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, καθώς μας επιτρέπει τόσο την εκτίμηση της επίτευξης των θεραπευτικών στόχων γλυκόζης αλλά ταυτόχρονα μας παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για την παρουσία υπογλυκαιμιών και υπεργλυκαιμιών στη διάρκεια του 24ώρου [4-7]. Οι συσκευές CGM αποτελούνται από έναν αισθητήρα (για την εκτίμηση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος κάθε πέντε λεπτά) και έναν καταγραφέα [8]. Υπάρχουν δύο μεγάλες κατηγορίες συσκευών CGM, η CGM σε πραγματικό χρόνο (όπου τα επίπεδα γλυκόζης εμφανίζοντας συνεχώς στον ασθενή) και η διαλείπουσα CGM όταν τα επίπεδα γλυκόζης εμφανίζονται μόνο όταν το άτομο σαρώνει τον αισθητήρα.

Σήμερα, η CGM χρησιμοποιείται συνήθως σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, όπου έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την HbA1c και το χρόνο που ο ασθενής βρίσκεται σε υπογλυκαιμία [9,10]. Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για τους γλυκαιμικούς στόχους με βάση τη CGM, τα άτομα με διαβήτη τύπου 1 και 2 θα πρέπει να δαπανά την ημέρα χρόνο λιγότερο από 4,0% (περίπου 60 λεπτά) σε <70 mg/dL, λιγότερο από 1,0% σε <54 mg/dL, περισσότερο από 70%

σε 70-180 mg/dL και λιγότερο από 25% σε >180 mg/dL [5]. Καθώς οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν τη χρήση της CGM αφορούν αποκλειστικά άτομα με διαβήτη, στα άτομα με προδιαβήτη τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα για την εκτίμηση των στόχων γλυκόζης με τη χρήση της CGM είναι ελάχιστα. Σκοπός, συνεπώς, της παρούσας εργασίας είναι η εκτίμηση των στόχων γλυκόζης με τη χρήση της CGM σε άτομα με προδιαβήτη και η σύγκριση τους με τους αντίστοιχους στα άτομα χωρίς διαβήτη.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στη μελέτη συμμετείχαν 15 άτομα με προδιαβήτη (8 άνδρες, μέσης ηλικίας: 51,8 ± 10,9 έτη) με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ): 28,1 ± 4,9 Kg/m², και 10 άτομα χωρίς διαβήτη (5 άνδρες, μέσης ηλικίας: 45,2 ± 10,3 έτη) με ΔΜΣ: 26,8 ± 4,7 Kg/m² που παρακολουθούνται στο Διαβητολογικό Κέντρο του Νοσοκομείου μας. Σε όλους τους ασθενείς έγινε καταγραφή σωματικών και κλινικών παραμέτρων και πραγματοποιήθηκε CGM (διάρκειας 14 ημερών) με το σύστημα FreeStyle Libre της Abbott. Η διάγνωση του προδιαβήτη έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας.

Σε όλα τα άτομα της μελέτης ελήφθη έγκριση από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του νοσοκομείου μας. Όλες οι διαδικασίες έγιναν σύμφωνα με τις προβλεπόμενες προϋποθέσεις της διακήρυξης του Ελσίνκι. Όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν προφορική συγκατάθεση.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τον έλεγχο της κανονικής κατανομής των ποσοτικών μεταβλητών εφαρμόστηκε ο έλεγχος των Kolmogorov-Smirnov και τα διαγράμματα κανονικότητας. Οι μεταβλητές με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέσες τιμές \pm τυπική απόκλιση. Για τη σύγκριση των διαφορών των ποσοτικών παραμέτρων μεταξύ των ομάδων της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το student t-test. Ως στατιστικά σημαντική για όλες τις αναλύσεις, θα θεωρηθεί η τιμή $P < 0.05$. Η επεξεργασία και η στατιστική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο χρόνος με τον αισθητήρα ενεργό δεν διέφερε ανάμεσα στις δύο ομάδες της μελέτης ($86,4 \pm 11,67\%$ στα άτομα με προδιαβήτη έναντι $89,8 \pm 9,7\%$ στα άτομα χωρίς διαβήτη, $P=0,45$). Αντίστοιχα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες της μελέτης όσον αφορά τη μεταβλητότητα της γλυκόζης ($16,9 \pm 4,25$ στα άτομα με προδιαβήτη έναντι $15,8 \pm 2,5\%$ στα άτομα χωρίς διαβήτη, $P=0,43$). Στατικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στο μέσο όρος γλυκόζης ($94,5 \pm 9,1$ mg/dl στα άτομα με προδιαβήτη έναντι $87,8 \pm 5,6$ mg/dl στα άτομα χωρίς διαβήτη, $P=0,04$), και στο δείκτη διαχείρισης γλυκόζης ($5,6 \pm 0,2\%$ στα άτομα με προδιαβήτη έναντι $5,4 \pm 0,1\%$ στα άτομα χωρίς διαβήτη, $P=0,05$). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο χρόνο με εύρος στόχου 70-180 mg/dL ($94,9 \pm 8,4\%$ στα

άτομα με προδιαβήτη έναντι $93,6 \pm 7,4\%$ στα άτομα χωρίς διαβήτη, $P=0,75$) και στο χρόνο <70 mg/dL ($4,9 \pm 1,5\%$ στα άτομα με προδιαβήτη έναντι $6,3 \pm 1,4\%$ στα άτομα χωρίς διαβήτη $P=0,68$) ανάμεσα στις δύο ομάδες της μελέτης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι τα άτομα με προδιαβήτη αλλά και εκείνα χωρίς διαβήτη παρουσιάζουν σημαντικό χρόνο σε επίπεδα γλυκόζης <70 mg/dL, εύρημα που ενδεχομένως θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην κλινική πρακτική. Όσον αφορά τους υπόλοιπους δείκτες της CGM, στατικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στο μέσο όρος γλυκόζης και στο δείκτη διαχείρισης γλυκόζης ανάμεσα στις δύο ομάδες της μελέτης.

Μέχρι σήμερα, τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα για τη χρήση της CGM σε άτομα χωρίς διαβήτη ή προδιαβήτη είναι ελάχιστα [11-15]. Μία πρόσφατη μελέτη σε 60 άτομα (70% ήταν γυναίκες), με μέση ηλικία τα 43 έτη και μέση HbA1c 5,3%, έδειξε ότι ο μέσος όρος του επί τοις εκατό ποσοστού του χρόνου στη διάρκεια της ημέρας σε κατάσταση υπογλυκαιμίας <70 mg/dL ήταν 1,6%. Το αντίστοιχο ποσοστό για επίπεδα γλυκόζης <54 mg/dL ήταν 0%. Ο μέσος όρος του επί τοις εκατό ποσοστού του χρόνου στη διάρκεια της ημέρας σε επίπεδα γλυκόζης 70-180 mg/dL ήταν 97,3%, ποσοστό παρόμοιο με αυτό της παρούσας μελέτης [14]. Τέλος, σε μια πολυκεντρική, προοπτική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν άτομα με HbA1c $<5,7\%$ χωρίς να έχει προηγηθεί δοκιμασία φόρτισης με

γλυκόζη, χρησιμοποιήθηκε για τη CGM ο αισθητήρας Dexcom G6 για 10 ημέρες [15]. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι ο μέσος όρος του επί τοις εκατό ποσοστού του χρόνου στη διάρκεια της ημέρας σε κατάσταση υπογλυκαιμίας <70 mg/dL ήταν 1,1% [15].

Είναι γεγονός ότι μέσα στα επόμενα χρόνια η χρήση της CGM στα πλαίσια της καθημερινής κλινικής πρακτικής θα επεκταθεί και στα άτομα με διαβήτη τύπου 2. Ωστόσο, η χρήση της στα άτομα με προδιαβήτη παραμένει πρόκληση για τον κλινικό ιατρό καθώς θα παρείχε πολύτιμες πληροφορίες για τις διαταραχές των επιπέδων γλυκόζης πριν την κλινική εκδήλωση του διαβήτη. Η γνώση των διαταραχών της γλυκόζης στη διάρκεια του 24ώρου στα άτομα με προδιαβήτη, ενδεχομένως θα μπορούσε να οδηγήσει στις

αντίστοιχες, στοχευμένες παρεμβάσεις και την έγκαιρη και αποτελεσματική πρόληψη του σακχαρώδη διαβήτη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συνοψίζοντας, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι τα άτομα με προδιαβήτη αλλά και εκείνα χωρίς διαβήτη παρουσιάζουν σημαντικό χρόνο σε επίπεδα γλυκόζης <70 mg/dL, εύρημα που ενδεχομένως θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην κλινική πρακτική. Όσον αφορά τους υπόλοιπους δείκτες της CGM, στατικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στο μέσο όρος γλυκόζης και στο δείκτης διαχείρισης γλυκόζης ανάμεσα στις δύο ομάδες της μελέτης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulindependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-986.
2. Nasr CE, Hoogwerf BJ, Faiman C, Reddy SS. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Effects of glucose and blood pressure control on complications of type 2 diabetes mellitus. *Cleve Clin J Med.* 1999;66:247-253.
3. Lind M, Pivodic A, Svensson AM, Ólafsdóttir AF, Wedel H, Ludvigsson J. HbA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study. *BMJ.* 2019; 366: 14894.
4. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care.* 2019;42:400-405.
5. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care.* 2019;42:1593-1603.

6. Battelino T, Conget I, Olsen B, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2012;55:3155-3162.
7. Lind M, Hirsch IB, Tuomilehto J, et al. Liraglutide in people treated for type 2 diabetes with multiple daily insulin injections: randomised clinical trial (MDI Liraglutide trial). *BMJ*. 2015;351:h5364.
8. Hirsch Irl B. Clinical review: realistic expectations and practical use of continuous glucose monitoring for the endocrinologist. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2232-2238.
9. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: the GOLD randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;24;317:379-387.
10. Ólafsdóttir AF, Polonsky W, Bolinder J, et al. A randomized clinical trial of the effect of continuous glucose monitoring on nocturnal hypoglycemia, daytime hypoglycemia, glycemic variability, and hypoglycemia confidence in persons with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections (GOLD-3). *Diabetes Technol Ther*. 2018;20:274-284.
11. Deiss D, Abtahi T, Rastogi R, Kelley EL. Glucose variability of individuals without diabetes using a long-term continuous glucose monitoring system (Abstract). *Diabetes*. 2018;67(suppl 1):1542.
12. Noordam R, Huurman NC, Wijnsman CA, et al. High adiposity is associated with higher nocturnal and diurnal glycaemia, but not with glycemic variability in older individuals without diabetes. *Front Endocrinol*. 2018; 9:238.
13. Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, et al. Real-life glycaemic profiles in non-diabetic individuals with low fasting glucose and normal HbA1c: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetologia*. 2010;53:1608-1611.
14. Sofizadeh S, Pehrsson A, Ólafsdóttir AF, Lind M. Evaluation of Reference Metrics for Continuous Glucose Monitoring in Persons Without Diabetes and Prediabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2022;16:373-382.
15. Shah VN, DuBose SN, Li Z, et al. Continuous glucose monitoring profiles in healthy nondiabetic participants: a multicenter prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:4356-4364..

ORIGINAL ARTICLE

Comparison of glycemic metrics using continuous glucose monitoring between persons with prediabetes and those without diabetes

A.K. Papazafiropoulou, S. Papantoniou, C. Louskou, E. Georgiou, C. Tsatsaki, F. Kourtidou, A. Moissidi, S. Antonopoulos

First Department of Internal Medicine and Diabetes Center, Tzaneio General Hospital of Piraeus, Greece

ABSTRACT

Background and aims: Recent guidelines for the use of continuous glucose monitoring (CGM) apply only to people with diabetes. In people with prediabetes, the existing literature data on the estimation of glucose targets using CGM is minimal. The aim of the present study, therefore, is to assess glucose targets using CGM in individuals with prediabetes and to compare them to those without diabetes.

Method: The study involved 15 people with prediabetes (8 men, mean age: 51.8 ± 10.9 years) with body mass index (BMI): 28.1 ± 4.9 Kg/m², and 10 people without diabetes (5 men, average age: 45.2 ± 10.3 years) with BMI: 26.8 ± 4.7 Kg/m². In all subjects in the study, the CGM (lasting 14 days) was performed with Abbott's FreeStyle Libre system. The diagnosis of prediabetes was made according to the criteria of the Hellenic Diabetes Society.

Results: A statistically significant difference between the two study groups was observed in the mean glucose (94.5 ± 9.1 mg/dl in subjects with prediabetes versus 87.8 ± 5.6 mg/dl in subjects without diabetes, $P=0.04$), and in the glucose management index ($5.6 \pm 0.2\%$ in people with prediabetes versus $5.4 \pm 0.1\%$ in people without diabetes, $P=0.05$). There was no statistically significant difference in time with a target range of 70-180 mg/dL ($94.9 \pm 8.4\%$ in people with prediabetes versus $93.6 \pm 7.4\%$ in people without diabetes, $P=0.75$) and at time <70 mg/dL ($4.9 \pm 1.5\%$ in subjects with prediabetes versus $6.3 \pm 1.4\%$ in subjects without diabetes $P=0.68$) between the two study groups.

Conclusion: People with prediabetes and those without diabetes have a significant time in glucose levels <70 mg / dL, a finding that may need to be considered in clinical practice.

Keywords: continuous glucose monitoring, prediabetes, time in range

A.K. Papazafiropoulou, S. Papantoniou, C. Louskou, E. Georgiou, C. Tsatsaki, F. Kourtidou, A. Moissidi, S. Antonopoulos. Comparison of glycemic metrics using continuous glucose monitoring between persons with prediabetes and those without diabetes. *Scientific Chronicles* 2022; 27(1): 125-130

Συγγραφέας αλληλογραφίας: Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου, E-mail: athpapazafiropoulou@gmail.com