

TÜRKİYE DİYABET VAKFI
GLİSEMİK DEĞİŞKENLİK ÇALIŞMA GRUBU

Glisemik Değişkenlik

2017

TÜRKİYE DİYABET VAKFI

TÜRKİYE DİYABET VAKFI
GLİSEMİK DEĞİŞKENLİK ÇALIŞMA GRUBU

Glisemik Değişkenlik

2017

TÜRKİYE DİYABET VAKFI



Glisemik dalgalanma ya da glisemik varyabilite olarak da bilinen glisemik değişkenlik diyabetik bireylerde gün içi glisemi değerlerindeki oynamaları tanımlar. Kavram görece olarak yenidir ve özellikle tanı yöntemlerinde ve komplikasyonlara katkısı yönünde kargaşa söz konusudur. Bu nedenle Türkiye Diyabet Vakfı sayın Prof. Dr. Selcuk Dağdelen'in koordinatörlüğünde 23 Mart 2016 tarihinde tam gün süren konu ile ilgili öğretim üyelerinin katılımı ile konuya açıklık getirmek amacıyla Glisemik Değişkenlik Çalıştayı düzenlemiştir.

Elinizdeki bu kitapçık çalıştayda tartışılan konuların özetini kapsamaktadır. Bu nedenle Prof. Dr. Selçuk Dağdelen ve tüm katılımcı arkadaşlarıma teşekkür eder, kitapçığın yararlı olmasını dilerim.

Prof. Dr. Ahmet Kaya

TDV Yönetim Kurulu Adına

Yazarlar ve Katılımcılar.....	5
Glisemik Değişkenlik Nedir? Tanı Yöntemleri Nelerdir?	6
Glisemik Değişkenliğin Mikrovasküler Hastalıklarla İlişkisi	11
Glisemik Değişkenliğin Makrovasküler Hastalıklarla İlişkisi	15
Glisemik Değişkenliğin Önlenmesi.....	24
Diyabet Tedavilerinin Glisemik Değişkenliğe Etkisi.....	27
Kaynaklar.....	29

YAZARLAR ve KATILIMCILAR

Uzm. Dr. Alev Eroğlu ALTINOVA

Prof. Dr. Metin ARSLAN

Prof. Dr. Berrin ÇETİNARSLAN

Prof. Dr. Selçuk DAĞDELEN

Prof. Dr. Hasan İLKOVA

Doç. Dr. Ramazan SARI

Prof. Dr. Neslihan Başıl TÖTÖNCÖ

Prof. Dr. Ahmet KAYA

Uzm. Dr. Mustafa KULAKSIZOĞLU

Prof. Dr. M. Temel YILMAZ

GLİSEMİK DEĞİŞKENLİK NEDİR? TANI YÖNTEMLERİ NELERDİR?

Glisemik seyirdeki iniş ve çıkışları değerlendirebilmek için öne sürülmüş bir kavramdır. Güncel fakat kavram karışıklığı yaşanmakta olan bir konudur. Oldukça geniş bir kavram olup, literatürde pek çok farklı değişken ile değerlendirildiği dikkati çekmektedir. Standardize edilmiş bir ölçek üzerinde oluşmuş net görüş birliği söz konusu değildir. Bu arka planda, Türk Diyabet Vakfı tarafından 23 Mart 2016 tarihinde İstanbul'da bir çalıştay düzenlenmiş, mevcut veriler gözden geçirilmiş ve konu hakkında işbu “uzman görüşü” niteliğindeki rapor hazırlanmıştır.

Glisemik değişkenlik, klinik olarak önemli ve anlamlı bir parametre midir? Kronik komplikasyonlarla ilişkisi bu raporun izleyen ilgili bölümlerinde kapsamlı olarak irdelenmiştir. Fakat klinik olarak önemli ve anlamlı bir parametre olduğunu gösteren, gerek tip 1 diabetes mellitus (T1DM) gerekse insülin kullanan tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastalarında, majör hipoglisemi ile glisemik değişkenlik arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Ayrıca glisemik değişkenlik azaldığında majör hipoglisemik olaylarda azalma gözlenmektedir. Dolayısıyla glisemik değişkenlik, diyabet seyrinde gözetilmesi gereken bir tedavi hedefi olabilir.

Literatürde konuya ilişkin yayınlanmış yaklaşık 3000 makalede glisemik değişkenliğin kavramsal olarak başlıca şu 4 kavramı ölçmeye çalıştığı dikkati çekmektedir (Şekil 1):

1. Günler arasındaki açlık plazma glukozundaki değişkenlik.
2. Gün içi ve günden güne değişen postprandiyal plazma glukozu.
3. HbA1c değişkenliği.
4. Gün içi glisemik seyrin tümüne ilişkin dalgalanmalar.

Bu kavram karışıklığında öncelikle dikkat edilmesi gereken nokta şudur ki, hangi ölçek kullanılırsa kullanılsın, glisemik değişkenlik, glisemik yükü tayin etmeye çalışan bir gösterge değildir. Glisemik değişkenlik tepe-vadi arası derinliği ölçmelidir. Zamandan

bağımsız olmalıdır. Oysa glisemik yükü tayin etmeye yarayan glisemikmaruziyet (glukoz dalgalanmaları x zaman) ve glisemik seyir (glukoz dalgalanmaları / zaman) zaman faktörünün dahil edildiği indekslerdir. Glisemik seyir ve glisemikmaruziyet; glukoz değişim hızını ölçmek için geliştirilmiş değişkenler olup, glisemik değişimin niteliğini ölçmez. Glisemik dalgalanma tam da glisemik değişimin hızını değil, niteliğini ölçmek için geliştirilmiş bir parametredir.

Unutulmamalıdır ki; normal fizyolojik koşullarda dahi, gün boyu glisemik seyir düz bir çizgi şeklinde değil, ince osilasyonlar gösteren bir eğri şeklinde seyrederek. Gerek dolaşımdaki, gerek ise hücre içindeki glukoz ince ve dar bir aralıkta dalgalanma gösterir. Fakat sağlıklı erişkinde açlıkta glisemik dalgalanma, gün içi kan glukoz ortalamasının 1 standart sapmasını aşmazken, tokluk glukoz düzeyleri 1 standart sapmanın üzerine çıkabilmektedir.

DCCT post hoc analizleri göstermiştir ki, retinopati riskindeki değişkenliğin yalnızca % 11'i HbA1c ile açıklanabilmektedir. Dolayısıyla kronik komplikasyon riskini öngörecekle HbA1c'ye ek başka göstergelere ihtiyaç duyuldu. Monnier 2003'te, şunu ortaya koymuştur: açlık ve tokluk glukoz düzeylerinin HbA1c üzerine katkısı eşit ve sabit değildir. Hb'ninglikozillenmesi üzerine açlık hiperglisemisinin etkisi daha belirgindir. Fakat düşük HbA1c düzeylerinde tokluk hiperglisemisinin katkısı hakim hale gelir.

Glisemik değişkenlik kendi başına tam bağımsız bir değişken midir? Bazal c-peptid düzeyleriyle negatif, HbA1c ortalamasıyla pozitif korelasyon gösteriyor oluşu; bağımlı bir değişken olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, glisemik değişkenliğin herhangi bir komplikasyon ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmanın, kullandığı değişkenlik ölçütünü, kan glukoz ortalamasına göre düzeltilmesi beklenir.

Aynı çalışma kapsamında araştırılan normal glukoz toleransı olan bireylerden, pre-diyabet, aşikar diyabet ve insülin tedavisi almakta olan hasta gruplarına doğru gidildikçe, glisemik dalgalanmanın hem sıklığı hem de şiddeti artmaktadır.

Glisemik değişkenliği ölçmek için pek çok tanı ve ölçüm göstergesi kullanılmakta olup, farklı ölçüm yöntemlerinin birbiriyle korele olup

olmadığını test eden çalışmalar genellikle korelasyon olduğunu ortaya koymaktadır (Tablo 1). Glisemik değişkenliği ölçmek için kullanılan bu kadar çok sayıda değişken oluşu, karmaşık bir kavramı daha da karmaşıklştırabilecektir. Hem akut hem de kronik komplikasyonlarla glisemik değişkenlik arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçlarını birbiriyle karşılaştırırken, hangi değişkenin kullanıldığına dikkat edilmelidir. Tedavinin glisemik değişkenlik üzerine etkisini araştıran çalışmaların sonuçlarını birbiriyle karşılaştırırken de, hangi değişkenin kullanıldığına, ilgili değişkenin kan şekeri ortalamasına göre düzeltilip düzeltilmediğine dikkat edilmelidir. Ayrıca akademik ölçüm yöntemlerinin, rutin klinik pratiğe uyarlanmasına ihtiyaç vardır.

Tablo 1: Glisemik değişkenlik tayininde kullanılan değişkenler

Kapiller kan glukozuna dayalı değişkenler

- Ortalama \pm standart sapma
- J indeksi
- M değeri
- Değişkenlik katsayısı (coefficient of variation)
- Düşük/yüksek kan glukoz indeksi
- Günlük ortalama risk aralığı
- Ortalama glisemik dalgalanma genliği (MAGE: Mean amplitude of glucose excursion)
- Günlük farkların ortalaması
- Devamlı net glisemik etki (CONGA: Continuous overall net glycemic action)

Alternatif plazma bileşenlerine dayalı değişkenler

- Glikealbumin
- Glikealbumin/HbA1c oranı
- 1.5 anhidroglusitol

Ortalama \pm standart sapma

Glukometre kayıtlarından hesaplanabilir. Tayini en kolay değişkendir. Fakat glukoz seyri normal dağılım arzemediği için yetersiz kalan bir göstergedir. Uç değerlerden çok etkilenir. Ama yoğun bakımlarda mortaliteyi öngördüğü kanıtlanmıştır. Uç değerler dışarıda tutularak hesaplanabilir.

Değişkenlik katsayısı (CV, Coefficient of Variation)

Glukometre kayıtlarından hesaplanabilir. Standart sapma / ortalama şeklinde hesaplanır. Normal dağılmayan, uç değerlere sahip bir seyirde ortalama \pm standart sapmaya üstündür. T2DM seyirinde otonom nöropati ile ilişkili bulunmuştur. T1DM hastalarında ve insülin kullanan T2DM seyirinde açlık C peptid düzeyleriyle negatif korelasyon arzettiği görülmüştür.

Ortalama glisemik dalgalanma genliği (MAGE, Meanamplitude of glucose excursion)

Hem glukometre kayıtlarından, hem de devamlı glukoz monitorizasyon sistemlerinden alınan veriye dayalı olarak hesaplanabilir. Özellikle postprandiyal glisemik dalgalanmaları ölçmek için geliştirilmiş bir göstergedir. Akut glisemik dalgalanmayı gösterir. Majör dalgalanmaları gösterir, minör dalgalanmaları (< 1 SD) göstermez. Klinik çalışmalarda ve rutin olarak pompa ve devamlı glukoz monitorizasyonu yapılan hastalarda kullanılır.

Günlük farkların mutlak ortalaması (MODD, the absolute mean of daily differences)

Hem glukometre kayıtlarından, hem de devamlı glukoz monitorizasyon sistemlerinden alınan veriye dayalı olarak hesaplanabilir. Günler arası değişkenliği ölçmek için geliştirilmiştir. Günlük farkların mutlak ortalamasıdır. Ardışık 2 günde aynı saatteki kan glukoz değerleri arasındaki farkların ortalamasıdır.

Kronik Glisemik Değişkenlik

HbA1c'lerin standart sapması veya Glikealbumin/ HbA1c oranıyla tayin edilebilir.

Bu çalıştay kapsamında, şu 3 öneride görüş birliği sağlanmıştır.

1. Glisemik değişkenlik klinik olarak önemli ve anlamlı bir parametredir.
2. Rutin hasta takibi için, glukometre kayıtlarından hesaplanabilecek değişkenlik katsayısı (standart sapma/ ortalama) uygun bir tayin yöntemidir.

3. Akademik amaçlı analizler ve devamlı glukozmonitörizasyonu yapılmış hastalar için ortalama glisemik dalgalanma genliği (MAGE) uygun bir tayin yöntemidir.

Şekil 1: Gün içi ve günlerarası değişkenliği gösteren glisemik seyir örnekleri

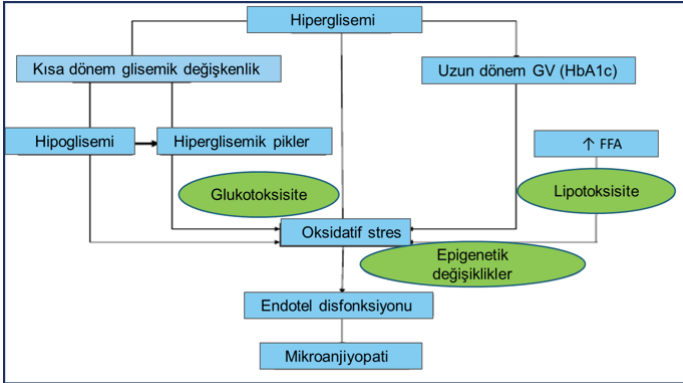


GLİSEMİK DEĞİŞKENLİĞİN MİKROVASKÜLER HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

HbA1c'nin hem tip 1 diabetes mellitus (DM) hem de tip 2 DM'de mikrovasküler komplikasyon gelişim riski ile ilişkisi net olarak ortaya konmuştur. Bununla birlikte HbA1c'nin kronik hiperglisemi ile ilişkili olduğu fakat glukoz değişkenliğini yansıtmadığı yönünde yayınlar mevcuttur. DCCT-EDIC çalışmasında HbA1c ve DM süresinin oluşturduğu total glisemik maruziyeti retinopati riskindeki değişimlerin sadece % 11'ni açıkladığı saptanmıştır. Yazarlar geriye kalan kısımda da genetik ve çevresel faktörler ve glisemik değişkenliğin rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. Daha sonraki araştırmalar glisemik değişkenliğin diyabetik komplikasyonlar için HbA1c'den bağımsız bir risk faktörü olabileceğini desteklemiştir.

Glisemik değişkenlik ve mikroanjyopati ilişkisindeki olası patogenetik mekanizmalar Şekil 2'de gösterilmiştir.

Şekil 2. Glisemik değişkenliğin komplikasyonlar üzerine etkisini gösteren patogenezi aşamaları



Glukoz düzeyindeki ani değişikliklerin kronik hiperglisemiden bağımsız olarak oksidatif stresi tetikleyerek mikrovasküler komplikasyon gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Glisemik değişkenliğin özellikle de retinopati gelişimi ile ilgili olarak retinal perisitlerde hipoksi, apoptozis, kayıp ve permeabilitede artış gibi olumsuz etkileri ortaya konmuştur.

Glisemik değişkenlik arttıkça hipoglisemik olay riski artmaktadır. Son yıllarda hiperglisemik pikler kadar hipoglisemik inişlerin de mikrovasküler komplikasyonlara katkıda bulunabileceği belirtilmektedir. İnişli çıkışlı bir seyir gösteren bir glukoz düzeyinin devamlı bir şekilde yüksek seyreden glukoz düzeyine göre daha fazla endotelial disfonksiyon ve oksidatif strese yol açtığı gösterilmiştir.

Glisemik Değişkenlik ve Tip 1 DM

Diyabetik Retinopati

DCCT/EDIC çalışmasında SD (ortalamadan sapma) ve MAGE (glisemik piklerin ortalaması) ile ölçülen kısa dönem glisemik değişkenliğin diyabetik retinopati veya nefropati gelişimi üzerine anlamlı etkisinin olmadığı rapor edilmiştir. 100 tip 1 DM'li hastayı içeren, 11 yıllık takipli bir çalışmada hastaların kendi kendine kan şekeri ölçümleri (SMBG) değerlendirilmiş ve SD'nin retinopati ve nefropati ile ilişkili olmadığı; fakat periferik nöropati ve hipoglisemiye duyarlılık ile anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır. DCCT'de HbA1c değişkenliğinin diyabetik retinopati ve nefropati gelişimi üzerine anlamlı etkisi rapor edilmiştir. Başka bir çalışmada HbA1c değişkenliği arttıkça lazer tedavisi gerektiren retinopatiinsidansının arttığı ortaya konmuştur

Kardiyovasküler Otonom Nöropati

Artmış glisemik değişkenlik (Düşük kan glukoz indeksi ile ölçülen) HbA1c' den bağımsız olarak düşük kalp hızı değişkenliği ile ilişkili bulunmuştur. Yazarlar komplikasyonu olmayan Tip 1 DM'li olgularda glisemik değişkenliğinkardiyovasküler otonom disfonksiyona katkıda bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Glisemik Değişkenlik ve Tip 2 DM

Diyabetik Retinopati

Yapılan çalışmalarda açlık plazma glukoz (APG) değişkenliğinin diyabetik retinopati insidansı ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır. ADVANCE çalışmasında APG değişkenliğinin retinopati gelişim riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Öte yandan 4

yıllık Verona Diyabet Çalışmasında; yaş ortalaması 69 yıl, DM ortalaması 20 yıl olan Tip 2 DM'li olgularda ortalama APG ve APG değişkenlik katsayısı (CV-APG) değerlendirilmiştir. Hipergliseminin değişkenliğinin diyabetik retinopati ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir

Diyabetik Nefropati

Tip 2 DM'de kısa dönem [SD, MAGE ve MODD (günlük farklılıkların ortalaması)] glisemik değişkenliğin diyabetik nefropati riski ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Başka bir çalışmada HbA1c değişkenlik katsayısı (CV-HbA1c)'nin renal fonksiyonlardaki bozulma ile direkt ilişkili olduğu belirtilmiştir ve en güçlü ilişki mikroalbüminüri düzeyindeki nefropatisi olan hastalarda gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada da APG ve HbA1c değişkenliği arttıkça nefropati riskinin arttığı ortaya konmuştur.

Diyabetik Nöropati

İyi glisemik kontrol sağlanmış (HbA1c < %7,0) polinöropatisi olan tip 2 DM'li olgularda kısa dönem glisemik değişkenliğin polinöropatisi olmayanlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (26). Aynı çalışmada MAGE düzeyinin diyabetik polinöropati için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Ayrıca ağrılı diyabetik nöropatisi olan olgularda artmış glisemik değişkenlik rapor edilmiştir.

Kardiyovasküler Otonom Nöropati

İyi glisemik kontrol sağlanamamış tip 2 diyabet olgularında hem kısa (CV) ve uzun dönem (HbA1c) glisemik değişkenlik parametrelerinin kardiyovasküler otonom nöropati varlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiş ve HbA1c değişkenliği arttıkça kardiyovasküler otonom nöropati ciddiyetinde artış rapor edilmiştir.

Metaanalizlerin Sonuçları

- 1- Kısa dönem glisemik değişkenliğin mikrovasküler komplikasyonlar üzerine etkisi ile ilgili metanalizlerde:
 - Tip 2 DM: Kısa dönem glisemik değişkenliğin (özellikle APG değişkenliği) diyabetik retinopati gelişimi ve progresyonu için bir risk faktörü olduğu,

- Tip 1 DM: Mikrovasküler komplikasyon gelişimine etkisinin minimal olduğu belirtilmiştir.
- 2- Uzun dönem glisemik değişkenliğin mikrovasküler komplikasyonlar üzerine etkisi ile ilgili metanalizlerde:
 - HbA1c değişkenliğinin hem tip 1 hem tip 2 DM de mikrovasküler komplikasyonlar, özellikle de mikroalbuminüri gelişimi ve renal progresyon ile bağımsız olarak ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Matematiksel Glisemik Değişkenlik Parametreleri Dışındaki Laboratuvar Ölçümler

- a. Fruktozamin
- b. Glikealbumin
- c. 1.5 anhidroglusitol: Kısa dönem (1-2 hafta) glukoz fluktuasyonunu (özellikle postprandiyal) gösterir.

Bu ölçümler ile ilgili olarak literatürde fazla veri yoktur. Rutin kullanımlarının diyabetik mikrovasküler komplikasyon gelişim riskine fayda sağlayıp sağlamayacağı şu an için bilinmemektedir.

Sonuç

Glisemik değişkenliğin mikrovasküler komplikasyonlara etkisinin incelendiği çalışmalarda; çalışma grupları ve aldıkları tedaviler, hangi değişkenliğin değerlendirildiği (Kısa süreli, Uzun süreli), ölçüm metodları(SMBG, CGMS) ve değerlendirme yöntemleri (SD, CV, MAGE MODD, CONGA) farklılıklar göstermektedir. Eldeki veriler glisemik değişkenliğin(özellikle uzun dönem değişkenlik) hem tip 1 hem tip 2 DM'de diyabetik mikrovasküler komplikasyonların gelişimine (özellikle retinopati) katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte glisemik değişkenliğin azaltılmasının mikrovasküler komplikasyonlara etkisinin ortaya koyulduğu prospektif ve uzun dönem araştırmalar gerekmektedir. Sonuç olarak, diyabetik mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde HbA1c'nin ötesinde birşeyler olduğunu unutmamalı ve klinisyenler olarak diyabet tedavisinde glisemik değişkenliği de göz önünde bulundurmalıyız.

GLİSEMİK DEĞİŞKENLİĞİN MAKROVASKÜLER HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Kronik hiperglisemi, diyabetik komplikasyonların gelişiminde ana risk faktörü olmakla beraber glukoz iniş çıkışlarının yani glisemik değişkenliğin de komplikasyon gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Kardiyovasküler hastalık gelişiminde; yemek sonrası glukoz sıçramalarının, hipoglisemik olaylarda olduğu gibi riski arttırdığı saptanmıştır. Glukoz dalgalanmalarını önleyerek kronik komplikasyon riskini azaltmak mümkün olabilecektir. Kronik komplikasyonlar üzerinde hangi komponentin daha belirleyici olduğu konusunda çalışmalar vardır ve bunlar da göstermiştir ki; açlık glukozu, postprandial glukoz, hipoglisemi, glisemik dalgalanma, kronik hiperglisemi komplikasyonlarla ilişkilidir.

Komplikasyon geliştirme mekanizması için farklı yollar tanımlanmıştır; bunlar arasında, artmış reaktif oksijen ürünleri, artmış ileri glikolizasyon ürünleri, aktive nükleer faktör kB, protein kinaz C öne çıkanlardır. Özellikle postprandiyal hipergliseminin kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığına dair birçok çalışma vardır.

Postprandial hipergliseminin KVH ile bazı patogenetik ilişkileri aşağıdaki mekanizmalar üzerindedir.

- Glukoz oto-oksidasyon artması (oksidatif stres)
- Bozulmuş endotel fonksiyonu (azalmış NO salınımı)
- Düşük dereceli inflamasyon artışı
- Koagülasyon artışı
- Azalmış fibrinoliz
- Plak stabilitesinde azalma
- TG zengin lipoproteinlerin ve LDL temizlenmesinin azalması
- HDL kolesterol katabolizmasında artış
- Serbest yağ asidi azalması ve ilk faz insülin salınımının bozulması, insülin direncinin artışı

Marfella ve ark. yaptığı bir çalışmada; sağlıklı kişilerde plazma glukozunu 270 mg/dL'de, 2 saat boyunca glukoz infüzyonu ile tutmanın, ortalama kalp hızını (+9 atım; P, 0.01), sistolik (+20mmHg; P 0.01) ve diyastolik kan basıncını (+14 mmHg; P, 0.001), ve plazma katekolamin seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir. Bu hemodinamik değişiklikler glutathione infüzyonundan sonra yok olmuştur. Glutathione antioksidatif bir ajandır ki bu da düzelmenin oksidatif yolak aracılığıyla olabileceğini göstermektedir. Özellikle postprandiyal hipergliseminin komplikasyon riskini arttırmasının ana sebeplerinden birisinin, oksidatif stres üzerinden olduğunu düşündürmektedir.

Sağlıklı, glukoz metabolizma bozukluğu olmayan kişilerde dahi açlık ve postprandiyal glukoz değerleri arasında fark vardır yani fizyolojik olarak glisemik değişkenlik olabilmektedir. Waden ve ark. yaptığı bir çalışmada; APG'nun 68.4mg/dL, postprandiyal plazma glukozunun ise 138.6 mg/ dL arasında değişebildiğini göstermiştir ki bu da açlık-tokluk arasında 70.2 mg/dL bir farkın normalde görülebileceğini göstermektedir. Önemli olan bu farkın yani glisemik değişkenliğin organizmanın nereye kadar kompanse edebileceği ve komplikasyon riskini arttırmayacağı eşik değeri saptayabilmektir.

Kronik makrovasküler komplikasyon gelişiminde; HbA1c, APG, PPG değişkenliğinin etkileri olduğu yönde kanıtlar vardır. Fakat zor olan bu değişkenliğin saptanma yöntemleridir. Daha önce de belirtildiği gibi üzerinde konsensus oluşmuş altın standart bir test maalesef ki henüz yoktur. Çalışmalarda; kısa dönem, günlük değişkenlik, MAGE, MODD, SD, CV, CONGA ve ADRR gibi farklı yöntemlerle ölçülmüştür. Bu da çalışmalar arasındaki sonuçlara ve bunları yorumlamaya, ortak bir payda çıkarmaya zorluk oluşturmaktadır.

Postprandiyal hiperglisemi ile kardiyovasküler hastalık ilişkisini inceleyen ilk çalışmaların çoğu İtalya kaynaklı çalışmalardır. Campanian Postprandial Hyperglycemia Çalışma Grubunun 2004 yılında yayınladığı çalışmada; postprandiyal hipergliseminin düşürülmesiyle karotis intima media kalınlığının azaltılabileceği gösterilmiştir. Bir başka İtalyan çalışmasında; postprandiyal glukoz seviyelerinin kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki kadınlarda özellikle öğlen postprandiyal hiperglisemi ile istatistiksel olarak anlamlıydı.

Verona Diyabet Çalışmaları yine aynı ülkeden yapılan çalışmalardır.

5 tanedir, ilk ikisi aynı hasta popülasyonu üzerindedir. Glisemik değişkenliğin, değişkenlik katsayısı (coefficient of variation) ile hesaplandığı çalışmalarda açlık plazma glukozu değişkenliğinin tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu yönünde veriler, KVH mortaliteyle ilişkili olduğuna dair kanıtlar saptanmıştır. Sonraki çalışmalarında APG değişkenliğinin özellikle 65 yaşından büyük diyabetiklerde tüm nedenlere bağlı ölümlerle ilişkili olduğu saptanmıştır. Fakat bu çalışmalar aynı bölgede yapılmıştır ve genelleme yapmak zordur.

Epidemiyolojik olarak; postprandiyal glukozun KVH ile ilişkisi 1997 yılından beri yapılan onlarca çalışma ile ortaya konmuştur. Bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda bile PPG KVH riskini 3 kat arttırmıştır. Postprandial hiperglisemi ve KVH riski ile yapılan epidemiyolojik çalışmalar tablo 1'de verilmiştir.

Kısa dönem glisemik değişkenlik ve makrovasküler hastalıklar ile ilgili çalışmalar Tip 1 DM ve Tip 2 DM'ta ayrı olarak ele alınmalıdır. Tip 1 diyabette yapılmış çalışma sayısı oldukça azdır; iki çalışmadan bahsedilebilir (Tablo 2). Tip 2 diyabette ise nispeten daha fazla çalışma vardır (Tablo 3).

Postprandiyal glukoz ile ilişkili STOP-NIDDM çalışmasında, BGT olan bireyler akarboz ile ortalama 3.3 yıl tedavi edildi. Postprandial kan şekeri düşüşünün majör KV olay gelişim riskini %49 azalttığı gösterilmiştir. Akarbozun ek olarak Tip 2 DM hastalarda myokard infarktüs riskini azalttığı ve karotis intima mediya kalınlığı progresyonunu yavaşlattığı da gösterilmiştir.

2015 yılında yayınlanan bir metaanalizde özellikle HbA1c değişkenliğiyle, KVH ve makrovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak glisemik değişkenlik, epidemiyolojik çalışmalarda özellikle Tip 2 DM ile ilişkilidir ki bu patofizyolojik çalışmalarda da kanıtlanmıştır. Fakat müdahale yani tedavi çalışmalarında intima media üzerinden yapılanlarda riski azaltırken KVH riski sonlanım çalışmalarında farklı sonuçlar vardır. Yine de eldeki kanıtlar glisemik değişkenliğin makrovasküler komplikasyonları arttırabileceği yönündedir. Hastaları tedavi ederken kan şekeri stabilizasyonunun da kronik makrovasküler komplikasyon gelişimi açısından önemli olduğu akıldan çıkartılmamalıdır.

ÇALIŞMA	YAZAR	YIL	HASTA SAYISI	TAKIP SÜRESİ	RISK ÖLÇÜMÜ
Cardiovascular Health Study	Smith ve ark.	2002	4014 hasta >65 yaş	8.5 yıl	2.Saat PG>153 mg/dL KVH HR=1.29
Chicago Peoples Gas Company Study	Vaccaro ve ark.	1992	873 erkek (34-65 yaş)	19 yıl	KV mortalite OR=2.3-2.7 PPG>201 mg/dL
Chicago Heart Ass. Detection Project	Lowe, Orencia ve ark	1997	12220 beyaz -siyah erkek (35-64 yaş)	22 yıl	KVH mortalite RR=1.18 2 saat>160 mg/dL
DECODA	Nakaga-mi ve ark.	2004	6817 Japon ve asyalı erkek (30-89 yaş)	5 yıl	Tüm ölümler için RR =2.80 PPG>198, KVH ölümler RR=3.42
DECODE	Decode Çalışma grubu	2001	22514 erkek ve kadın (30-89 yaş)	8.8 yıl	KVH mortalitesi HR=1.40 PPG>201 mg/dL
Framingham Offspring	Meigs ve ark.	2002	3370 amerikalı kadın ve erkek (26-82 yaş)	4 yıl	KVH RR=1.42 2. saat PPG>200 mg/dL

Funagata Diabetes	Tominaga ve ark.	1999	2534 Japon erkek ve kadın	6 yıl	OR=3.54 KVH riski, diyabetiklerle nondiyabetikler
Honolulu Heart Progra	Rodriguez ve ark.	1999	8006 Japon -Amerikalı (45-68 yaş)	23 yıl	KVH RR=3.31 PPG>225 mg/dL
HOORN Study	De Veegt ve ark.	1999	2363 Hollandalı erkek ve kadın (50-75 yaş)	8 yıl	KVH mortalitesi HR=2.3 PPG>200 mg/dL
Paris Prosp. Helsinki Polis çalışış.	Balkau ve ark.	1998	7260, 6629 erkek ort yaş 48.5 yıl	20 yıl	KVH mortalite HR=1.8 PPG>%80 üst dağılım
Rancho Bernardo Çalışması	Qiao ve ark.	2002	6766 Finli	7-10 yıl	1 SD artışı HR=1.22
San Luigi Gonzaga çal.	Cavalot ve ark.	2006	529 erkek	5 yıl	KV olay HR=2.12 PPG 3. ve 4. çeyrek ile 1. ve 2. çeyrek
Whitehall Çalışması	Brunner ve ark.	2006	17869 İngiliz erkek memur (40-64 yaş)	33 yıl	KVH mortalitesi HR=3.2 PPG>200 mg/dL

Tablo 1: Postprandiyal glukoz ve KVH riskini gösteren epidemiyolojik çalışmalar

ÇALIŞMA	HASTA SAYISI	ÇALIŞMA DIZAYNI	GLUKOZ ÖLÇÜM YÖN-TEMİ	GD ÖLÇÜMÜ	SONLANIM	ANA NOKTALAR
Kilpatrick ve ark.	1441	Post hoc DCCT	7 nokta SMBG	Günlük SD, AUC, ortalama pre-post prandiyal KŞ	Makrovas-küler olaylar(angina, fatal-nonfatal MI, revaskülarizasyon)	Ortalama KŞ(A-UC) ile KVH (p=0.019) fakat SD ve A1c ile ilişki yok
Snell-Bergeon ve ark.	75	Coronary Artery Calcification in T1DM Study	CGM	Günlük SD, günler arası averaj Glukoz SD, Günler arası Ort glukoz SD	Subklinik ateroskleroz (Koronar arter kalsifikasyon)	Erkeklerde anlamlı bağımsız ilişki(GD ve KA kalsifikasyon)

Tablo 2: Tip 1 DM'ta glisemik değişkenlik ile yapılmış çalışmalar

ÇALIŞMA	HASTA SAYISI	ÇALIŞMA DIZAYNI	GLUKOZ ÖLÇÜM YÖNTEMİ	GD ÖLÇÜMÜ	SONLANIM	ANA NOKTALAR
Siegelaar ve ark.	1115	Retrospektif HEART2D çalışması	7 nokta SMGS	Ort. Absulu glukoz, MAGE, SD glukoz	KV olay (ölüm, inme, revaskülarizasyon)	Düşük gün içi değişkenlik KV sonuçları azaltıcı madde
Abbatecola ve ark.	156	Randomize, açık uçlu kontrollü çalışma	Belirtilmemiş	CV; APG ve PPG	Kognitif fonksiyonlar (mini mental test)	CV ile APG anlamlı korelasyon($r=-0.243$, $p<0.001$), CV ile PPG ($r=-0.341$, $p<0.001$). Diyabetik olmayanlarda GD ile mortalite arasında ilişki ama diyabetiklerde yok
Su ve ark.	344	Prospektif, T2DM koroner revaskülarizasyon	CGM	MAGE, MODD, PPGE	KAH varlığı ve ciddiyeti	MAGE ve PPGE ile KAH ve Gensini skoru arasında anlamlı ilişki, MODD yok

Mi ve ark.	286	Yeni tanı DM prospektif	CGM	MAGE	KAH	MAGE KAH ile ilişkili (p=0.019), yüksek MAGE(>61.2 mg/dL) bağımsız risk faktörü (p<0.001)
Yang ve ark.	50 T2DM, 30 kontrol	Prospektif kohort	CGM	Ort glu. SD, MAGE, MODD	D. Kardiyomyopati	Ort. Glu. SD, MAGE, MODD d. Kard. Hastalarda anlamlı yüksek
Klindukhova ve ark.	3184	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Postop glukoz SD	Mortalite	GD ile mortalite Diyabetiklerde ilişkiz ama nonDM ilişkili
Mo ve ark.	216	Prospektif cross-sectional	CGM	Gün içi glukoz SD ve MAGE	Subklinik aterosklerotik (IMK)	Stenoz olanlarda SD ve MAGE subklinik ateroskleroz ile ilişkili

Zhong ve ark.	248	Prospektif kohort	CGM	SD, MAGE, MODD	Kognitif fonk.	Mini mental testi MAGE ve SD ile ters orantılı
Pochinka ve ark.	80		CGM	MAGE	Ventriküler aritmiler(KY hastalarda)	90 mg/dL üzerindeki MAGE, anlamlı olarak tehlikeli ventriküler aritmiler ile ilişkili
Barbieri ve ark.	90	Post hoc analiz		MAGE	Subklinik ateroskleroz(-KIMK)	DPP4 tdv 3 ay sonra MAGE IMK ile ilişkili

Tablo 3: Tip 2 DM hastalarında kısa dönem glisemik dalgalanma ile komplikasyon ilişkisi

GLİSEMİK DEĞİŞKENLİĞİN ÖNLENMESİ

Diyabetik hastalarda kısa ve uzun dönem glisemik değişkenliğin majör belirleyicileri hastalığının özelliği (süresi-şiddeti, C-peptid düzeyi), hasta uyumu, beslenme düzeni ve içeriği, egzersiz düzeni ve hastanın kullandığı ilaçlardır.

Glisemik değişkenliğin önlenmesi veya azaltılmasını sağlayacak en temel tedavi aracı beslenmenin düzenlenmesidir. Barsaklardan şeker emilimini azaltmak için beslenmede lif içeriğinin yüksek olması, karbohidrat içeriğinin azaltılması ve glisemik indeksi düşük olan gıdaların tercih edilmesi özellikle postprandiyal glukoz yükselmeleri ve kan glukoz değişkenliğinin kontrol edilmesinin en önemli yoludur. Gün içi glisemik değişkenliğin önlenmesi için her öğünde alınan karbohidrat miktarlarının uygun şekilde dağıtılması, günler arasındaki glisemik değişkenliğin önlenmesi için ise her gün alınan karbohidrat miktarının mümkün olduğunca benzer olması sağlanmalıdır. Özellikle glisemik kontrolü kötü, komplikasyon gelişmiş, yoğun insülin tedavisi uygulanan ya da insülin paopası kullanan diyabetik hastalarda yeterli bir tıbbi beslenme eğitiminin verilmesi ve özellikle karbohidrat açısından gerekli ve yeterli bilgilendirme mutlaka yapılmalıdır.

Diyabetik hastalarda glisemik değişkenliğe yol açabilecek faktörlerden bir tanesi de egzersizdir. Düzenli egzersiz yapan hastaların egzersiz sürelerini standardize etmeleri, egzersiz yaptıkları saate göre beslenmelerini ve insülin dozlarını düzenlemeleri gerekir. Özellikle her gün düzenli egzersiz yapmak yerine plansız egzersiz yapan hastalarda günler arası glisemik değişkenliğin olabileceği unutulmamalıdır. Bu hastaların egzersiz yaptığı günlerde karbohidrat alımı ve insülin dozları diğer günlerden farklı olarak düzenlenmelidir.

Glisemik değişkenliğin öncelikle göz önünde bulundurulması gereken en önemli bileşeni hipoglisemik ataklardır. Hipoglisemik atakları önlemek için diyabetik hastalarda gereğinden yüksek doz insülin kullanımından kaçınılmalıdır. Regüler insülin kullanan hastalarda erken postprandiyal hiperglisemi ve preprandiyal hipoglisemiye dikkat edilmelidir. Hastalarda gün içi ve günler arasında glisemik değişkenliğin önlenmesi için aynı gün içerisinde ve günler arasındaki beslenmenin karbohidrat özelliği açısından benzer

olmasına dikkat edilmelidir. Yoğun insülin tedavisi yada insülin pompası tedavisi uygulanan hastalarda öğünlerdeki karbohidrat miktarına ve sayımına göre prandiyal insülin dozu ayarlanması yapabilecek şekilde hastalar eğitilmelidir. Konvansiyonel insülin tedavisi uygulanan hastalarda gün içinde ve günler arasındaki karbohidrat içeriğinin benzer olmasına çaba sarfedilmelidir. Aynı zamanda karbohidrat seçiminde özellikle lifli ve kompleks karbohidrat önerilmeli basit karbohidratlardan kaçınılmalıdır. Bu durumda karbohidrat emilimi gecikeceği için postprandiyal glikoz yükselmesi engellenebilir. Gıdaların glisemik yüklerinin ve glisemik indekslerinin göz önünde bulundurulması önemlidir; glisemik indeksi yüksek olan gıdalardan kaçınılması postprandiyal glikoz yükselmesini önleyebilir. Özellikle postprandiyal glikoz yükselmesi fazla olan hastalarda glisemik indeksi düşük olan gıdalarla beslenmeleri konusunda uyarılmalıdır.

İnsülin tedavisi uygulanan hastalarda seçilen insülinlerin etki başlama, maksimum etkiye ulaşma ve etkilerinin bitme zamanları dikkate alınmalıdır. Özellikle yoğun insülin tedavisi altındaki hastalarda insülin uygulama zamanı ve insülin uygulama zamanı ile beslenme zamanı arasındaki ilişkiye dikkat etmelidir. Yemek ile insülin enjeksiyon zamanı arasındaki zamanlama hataları hipoglisemi ve hiperglisemiye yol açarak gün içi ve günler arası glisemik değişkenliğe neden olabilir. Bu nedenle yeterli bir insülin uygulama eğitimi yapılmalı ve zaman zaman bu eğitim gerekirse uygulamalı olarak gözden geçirilmelidir.

İnsülin tedavisi seçilirken basit, daha esnek tedaviler seçilmeli, karmaşık, uygulaması zor ve esnek olmayan tedavilerden kaçınılmalıdır. Yüksek doz insülin kullanımının hem hipoglisemi hem de glisemik değişkenlik riskini artırabileceği için gereksiz yüksek doz insülin kullanımından kaçınılmalıdır. Uygun tip 2 diyabetik hastalarda yüksek doz insülin tedavisi uygulamasından kaçınmak için insülin direncini azaltabilecek tedavilerden yararlanılabilir.

Tip 2 diyabetik hastalarda hastalığın yönetiminde glisemik değişkenliğin C-peptid ile sıkı ilişkisi olduğu dikkate alınarak tedavi seçiminde beta hücre rezervinin koruyacak seçeneklere yönelmelidir. Kullanılan ilaçların etki mekanizması, etki süreleri göz

önünde bulundurulmalıdır. Hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda ilaç seçimini yaparken hipoglisemi riskine dikkat edilmelidir.

Hastalarda günler arası glisemik değişkenliğe yol açabilecek özel durumlarda (örnek: hemodiyaliz tedavisi uygulaması, çalışanlarda hafta içi-hafta sonu farkı vb.) bu durumları göz önüne alarak diyabet tedavisinde düzenleme yapılması uygun olabilir.

Glisemik değişkenlik üzerinde hastaların tedavi uyumlarının önemli olduğunu göz önünde bulundurarak ilaç ve beslenme uyumu konusunda hastalar ve ailelerine periyodik eğitimler ve hatırlatmalar yapılmalıdır.

Diyabetik hastaların komorbid hastalıkları (enfeksiyon, depresyon vb) nedeniyle kullanmak durumunda kaldıkları bazı tedavilerin (steroid, antipsikotikler) glisemik değişkenliğe yol açabileceği unutulmamalıdır. Bu konuda hastalar ve yakınları uyarılmalı ve tedavilerinde gerekli değişimleri yapmaları ile ilgili olarak takip edilmelidir.

DIYABET TEDAVİLERİNİN GLİSEMİK DEĞİŞKENLİĞE ETKİSİ

Diabetes mellitus tedavisinde kullanılan birçok ilacın glisemik değişkenlik üzerine etkisi detaylı incelenmemiştir. İlaçların etkinliği söz konusu olduğunda genellikle açlık ve tokluk glisemiye etkisi ile HbA1c düşürmedeki gücü ön planda incelenmiştir.

Diabetes mellitusun tedavisinde ilk adımın hastaya uygun beslenme alışkanlığının kazandırılması olduğu bilinmektedir. Bol lifli gıdalar ile az ve sık beslenmek öğünlerden sonra besinlerin hızlı abzorpsiyonunu engelleyerek ani kan şeker sıçramalarını önler. Dolayısı ile doğru beslenerek sindirimin düzenlenmesi glisemik değişkenliğin azaltılmasına yardımcı olur. Fakat besinlerin glisemik değişkenliğe etkisini inceleyen bilimsel çalışma çok azdır.

Aynı mantık ile acarbose gibi karbohidratların gastrointestinal sistemden emilimini yavaşlatan ajanların ani postprandiyal glukoz yükselmelerini önlediği bilinmektedir. Acarbose ile Tip 1 ve Tip 2 diyabetiklerde yapılan çok az sayıdaki çalışmada acarbose'un ortalama glukoz değerlerinde, MAGE'de ve nokturnal hipoglisemi sıklığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Acarbose'un uzun etkili sulfonilürelerden, glimepride ve yavaş-salınımlı Glipizide'e eklenmesi ile de MAGE, ortalama glukoz değerlerinde ve özellikle ortalama günler arası glukoz değişkenliğinde azalma olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Yeni grup oral antidiyabetik ajanların glukoz değişkenlik üzerine etkileri daha eski antidiyabetiklere kıyasla daha fazla bilimsel çalışmada incelenmiştir. Özellikle DPP4inhibitörlerinin CGMS aracılığı ile MAGE üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda postprandiyal glukoz sıçramalarına olumlu etkilerinden dolayı MAGE de düşmeye neden olduğu gösterilmiştir. Gliptinler arasında çok fark olmamakla beraber, bu grup ilaçların farmakokinetik özelliklerinin farklı olması sonucu DPP4 enzimini gün boyu güçlü bir şekilde inhibe edebilme kapasitelerindeğişebileceği vedolayısı ile bu özelliklerinin glukoz değişkenliği üzerine etkilerine yansıtacağı yönündeki tartışmaları başlatmıştır. Konu ile ilgili olarak karşılaştırmalı çalışma

sayısı çok azdır. Bunun gibi bazı çalışmalarda aynı ilaçlar ile ilgili olarak MAGE değerleri arasında fark bulunurken, ortalama glukoz sapmaları arasında fark bulunmamıştır.

Exenatide ve Liraglutide ile MAGE üzerine etkilerinin irdelendiği az sayıdaki çalışmada da olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.

Glukoz değişkenliğinin en fazla yaşandığı hasta grubu özellikle çoklu insülin tedavisi alan Tip 1 diyabetik hastalardır. Bu hastalar içinde de oynak diyabeti olanlar gün içinde derin hipoglisemiler ve çok yüksek amplitüdü postprandiyal hiperglisemiler yaşayabilmektedirler. İnsülin kullanan diyabetikelerde glisemik değişkenliğin en aza indirilebilmesi için yapılan insülinin subkütan dokudan öngörülebilir, gün içinde ve günler arası farklılık olmayacak şekilde ve plazma tepe düzeyi yaratmadan emiliminin gerçekleşmesi gerekmektedir. Analog insülinler ile bu durum çok daha etkin başarılabilir. Yeni çıkacak olan insülinlerin de daha stabil ve öngörülebilir farmakokinetik özellikleri nedeni ile (Degludec, İnsülin Glargine 300Ü/ml, Lispro 200Ü/ml, Humulin R 500Ü/ml) glisemik değişkenlik üzerinde olumlu etkilerinin olması beklenmektedir.

Öncelikle glukoz değişkenlik belirteçlerinin tanımındaki farklılıklar ve literatürde standart ortak bir dilin kullanılmaması nedeni ile ilaçların glisemik değişkenliğe etkisinin ve birbirlerine üstünlüklerinin olup olmadığını test etmek oldukça güçtür. Bununla beraber bugün için literatürde antidiyabetik ajanların glukoz değişkenliği üzerine etkisini inceleyen çalışma sayısı çok azdır. Mevcut çalışmalar ise hasta sayısının azlığı nedeni ile net sonuca varabilmek açısından henüz yetersizdir. Bu nedenle kullandığımız ilaçların uzun dönemde farklı hasta gruplarında gün içinde ve günler arasında glukoz değişkenliği üzerine etkisini irdelleyen daha fazla hasta sayısını kapsayan ve daha güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır.

1. Arnolds S, Kuglin B, Kapitza C, Heise T. How pharmacokinetic and pharmacodynamic principles pave the way for optimal basal insulin therapy in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1415–1424.
2. Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. *Drugs* 2011;71: 1441–67.
3. Bao YQ, Zhou J, Zhou M, Cheng YJ, Lu W, Pan XP, et al. Glipizide controlled release tablets, with or without acarbose, improve glycaemic variability in new diagnosed type 2 diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37:564–8.
4. Barbieri M, Rizzo MR, Marfella R, Boccardi V, Esposito A, Pansini A, et al. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. *Atherosclerosis* 2013;227:349–54.
5. Becker RH, Frick AD, Teichert L et al. Fluctuation and reproducibility of exposure and effect of insulin glargine in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 1105–1113.
6. Bragd J, Adamson U, Bäcklund LB, Lins PE, Moberg E, Oskarsson P. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? *Diabetes Metab.* 2008;34:612-6.
7. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA.* 2006;295:1707-8.
8. Catherine Gorst, Chun Shing Kwok, Saadia Aslam, Iain Buchan, Evangelos Kontopantelis, Phyo K. Myint, Grant Heatlie, Yoon Loke, Martin K. Rutter, Mamas A. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis *Diabetes Care* 2015;38: 2354–2369 | DOI: 10.2337/dc15-1188
9. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, Boemi M, Giugliano D. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2008;57:1349-54.

10. Cheng D, Fei Y, Liu Y, Li J, Xue Q, Wang X, Wang N. HbA1C variability and the risk of renal status progression in Diabetes Mellitus: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e115509.
11. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003.290:486–494
12. Cox, DJ., et al. “Frequency of severe hypoglycemia in insulin-dependent diabetes mellitus can be predicted from self-monitoring blood glucose data.” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 79.6 (1994): 1659-1662.
13. Cryer PE. Hypoglycemia is the limiting factor in the management of diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 42–46.
14. DCCT Research Group. Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *JAMA* 1996; 276: 1409–1415.
15. DCCT Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996; 45: 1289–1298.
16. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.
17. De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L, Mazzarella R, Costabile G, Ciano O, Riccardi G, Rivellese AA. Effects of a plant-based high-carbohydrate/high-fiber diet versus high-monounsaturated fat/low-carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009 Dec;32(12):2168-73. doi: 10.2337/dc09-0266.
18. Derr R, Garrett E, Stacy GA, Saudek CD. Is HbA(1c) affected by glycemic instability? *Diabetes Care*. 2003;26:2728-33.
19. DeVries, J. Hans. “Glucose variability: where it is important and how to measure it.” *Diabetes* 62.5 (2013): 1405-1408.

20. Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *J Hypertens* 2000;18: 655–73.
21. Eberhard Standl, Oliver Schnell, Antonio Ceriello. Postprandial Hyperglycemia and Glycemic Variability. *Diabetes Care*, volume 34, supplement 2, may 2011.
22. F. Cavalot, A. Petrelli, M. Traversa, K. Bonomo, E. Fiora, M. Conti, G. Anfossi, G. Costa, and M. Trovati. Postprandial Blood Glucose Is a Stronger Predictor of Cardiovascular Events Than Fasting Blood Glucose in Type 2 Diabetes Mellitus, Particularly in Women: Lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2006, 91(3):813–819
23. Figueira FR, Umpierre D, Casali KR, Tetelbom PS, Henn NT, Ribeiro JP, Schaan BD. Aerobic and combined exercise sessions reduce glucose variability in type 2 diabetes: crossover randomized trial. *PLoS One*. 2013;8(3):e57733. doi: 10.1371/journal.pone.0057733.
24. Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A et al. Is hypoglycaemia a marker for increased long-term mortality risk in patients with coronary artery disease? An 8-year follow-up. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11: 135–143.
25. Frontoni, Simona, et al. “Glucosevariability: An emerging target for the treatment of diabetes mellitus.” *Diabetes research and clinical practice* 102.2 (2013): 86-95.
26. Gerich J, Becker RH, Zhu R, Bolli GB. Fluctuation of serum basal insulin levels following single and multiple dosing of insulin glargine. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8: 237–243.
27. Gimeno-Orna JA, Castro-Alonso FJ, Boned-Juliani B, Lou- Arnal LM. Fasting plasma glucose variability as a risk factor of retinopathy in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2003;17:78-81.
28. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, Buchan I, Kontopantelis E, Myint PK, Heatlie G, Loke Y, Rutter MK, Mamas MA. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2015;38:2354-69.

29. Guerci B, Sauvanet JP Subcutaneous insulin: pharmacokinetic variability and glycemic variability. *Diabetes Metab.* 2005 Sep;31(4 Pt 2):4S7-4S24.
30. Heise T, Nosek L, Bottcher SG, Hastrup H, Haahr H. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 944–950.
31. Hermanides, Jeroen, et al. "Glucosevariability is associated with intensive careunitmortality*." *Critical caremedicine*38.3 (2010): 838-842.
32. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P, on behalf of the Levemir Treat-to-Target Study Group 2006 A 26-week, randomized, parallel, treat-totarget trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29:1269–1274
33. Hietala K, Wadén J, Forsblom C, Harjutsalo V, Kytö J, Summanen P, Groop PH; FinnDianeStudyGroup. HbA1c variability is associatedwith an increased risk of retinopathyrequiringlasertreatment in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2013;56:737-45.
34. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, Ninomiya T, Cooper M, Hamet P, Mancina G, Poulter N, Harrap S, Woodward M, Chalmers J. Impact of visit-to-visit glycemic variability on therisks of macrovascular and microvascular eventsandall-causemortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care.* 2014;37:2359-65.
35. Horvath K, Jeitler K et al. Long actinginsülin analogues versus NPH for type 2 diabetes mellitus, *Cochrane Database SystRev.* 2007
36. Hsu CR, Chen YT, Sheu WH. Glycemic variability and diabetes retinopathy: a missing link. *J DiabetesComplications.* 2015;29:302-6.

37. Irace C, Fiorentino R, Carallo C, Scavelli F, Gnasso A. Exenatide improves glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:1261–3.
38. Jaiswal M, McKeon K, Comment N, Henderson J, Swanson S, Plunkett C, Nelson P3, Pop-Busui R. Association between impaired cardiovascular autonomic function and hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:2616-21.
39. Jaha, George S., et al. "Insulin pump therapy in preschool children with type 1 diabetes mellitus improves glycemic control and decreases glucose excursions and the risk of hypoglycemia." *Diabetes technology & therapeutics* 7.6 (2005): 876-884.
40. Jin SM, Kim TH, Oh S, Baek J, Joung JY, Park SM, Cho YY, Sohn SY, Hur KY, Lee MS, Lee MK, Kim JH. Association between the extent of urinary albumin excretion and glycaemic variability indices measured by continuous glucose monitoring. *Diabet Med*. 2015;32:274-9.
41. Jin, Sang-Man, et al. "Clinical factors associated with absolute and relative measures of glycemic variability determined by continuous glucose monitoring: an analysis of 480 subjects." *Diabetes research and clinical practice* 104.2 (2014): 266-272.
42. Jun JE, Jin SM, Baek J, Oh S, Hur KY, Lee MS, Lee MK, Kim JH. The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:70.
43. Katherine Esposito, MD; Dario Giugliano, MD, PhD; Francesco Nappo, MD, PhD; Raffaele Marfella, MD, PhD; for the Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. Regression of Carotid Atherosclerosis by Control of Postprandial Hyperglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2004;110:214-219.
44. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2008;31:2198-202.

45. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Effect of glucose variability on the long-term risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1901-3.
46. Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50:2553-61.
47. Kohnert KD, Augstein P, Heinke P, Zander E, Peterson K, Freyse EJ, Salzsieder E. Chronic hyperglycemia but not glucose variability determines HbA1c levels in well-controlled patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77:420-6.
48. Korsatko S, Deller S, Koehler G et al. A comparison of the steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of 100 and 200 U/mL formulations of ultra-long-acting insulin degludec. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 515–521.
49. Kovatchev, Boris P., et al. "Episodes of Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Are Preceded and Followed within 48 Hours by Measurable Disturbances in Blood Glucose 1." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 85.11 (2000): 4287-4292.
50. Kovatchev, Boris P., et al. "Quantifying temporal glucose variability in diabetes via continuous glucose monitoring: mathematical methods and clinical application." *Diabetes Technology & Therapeutics* 7.6 (2005): 849-862.
51. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN; DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. *Diabetes*. 2008;57:995-1001.
52. Lin CC, Chen CC, Chen FN, Li CI, Liu CS, Lin WY, Yang SY, Lee CC, Li TC. Risks of diabetic nephropathy with variation in hemoglobin A1c and fasting plasma glucose. *Am J Med*. 2013;126:1017.e1-10.
53. Ling S, Birnbaum Y, Nanhwan MK, Thomas B, Bajaj M, Ye Y. MicroRNA-dependent cross-talk between VEGF and HIF1 in the diabetic retina. *Cell Signal*. 2013;25:2840-7.

54. Marfella R, Barbieri M, Grella R, Rizzo MR, Nicoletti GF, Paolisso G. Effects of vildagliptin twice daily vs sitagliptin once daily on 24-h acute glucose fluctuations. *J Diabetes Complications* 2010;24:79–83.
55. Marfella R, Verrazzo G, Acampora R, et al. Glutathione reverses systemic hemodynamic changes induced by acute hyperglycemia in healthy subjects. *Am J Physiol* 1995;268:E1167–E1173
56. McCulloch DK, Kurtz AB, Tattersall RB. A new approach to the treatment of nocturnal hypoglycaemia using alpha glucosidase inhibition. *Diabetes Care* 1983;6:483–7.
57. Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2:1094-100.
58. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care*. 2008 Feb;31 Suppl 2:S150-4. doi: 10.2337/dc08-s241.
59. Monnier, Louis, et al. "Morning Hyperglycemic Excursions A constant failure in the metabolic control of non-insulin-using patients with type 2 diabetes." *Diabetes Care* 25.4 (2002): 737-741.
60. Mori Y, Taniguchi Y, Sezaki K. Liraglutide narrows the range of circadian glycemic variations in Japanese type 2 diabetes patients and nearly flattens these variations in drug-naive type 2 diabetes patients: a continuous glucose monitoring-based study. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:1139–44.
61. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Zoppini G, Corbellini M, de Marco R. Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Verona Diabetes Study. *Circulation* 1997;96:1750–4.
62. Muggeo M, Zoppini G, Bonora E, Brun E, Bonadonna RC, Moghetti P, et al. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 2000;23:45–50.

63. Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12:288-98.
64. Oyibo SO, Prasad YD, Jackson NJ, Jude EB, Boulton AJ. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *Diabet Med.* 2002;19:870-3.
65. Potashman MH, Duggan ME. Covalent modifiers: an orthogonal approach to drug design. *J Med Chem* 2009;52:1231-46.
66. R. H. A. Becker, I. Nowotny, L. Teichert, K. Bergmann, C. Kapitza. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 17: 261-267, 2015.
67. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 304-309.
68. Riccardi G, Rivellese AA. Effects of dietary fiber and carbohydrate on glucose and lipoprotein metabolism in diabetic patients. *Diabetes Care.* 1991 Dec;14(12):1115-25. Review.
69. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J 2003 The Treat-to-Target Trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26:3080-3086
70. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care* 2012;35(10):2076-82.
71. Rodbard, David, et al. "Improved quality of glycemic control and reduced glycemic variability with use of continuous glucose monitoring." *Diabetes technology & therapeutics* 11.11 (2009): 717-723. Siegeleaar SE et al, *Endocr Rev* 2010

72. Rosak C, Haupt E, Walter T, Werner J. The effect of combination treatment with acarbose and glibenclamide on post-prandial glucose and insulin profile. Additive bloodglucose lowering effect and decreased hypoglycaemia. *Diabetes Nutr Metab* 2002;15:143–51.
73. Saudek, Christopher D., et al. “Implantable Insulin PumpvsMultiple-DoseInsulinforNon—Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: A Randomized Clinical Trial.” *Jama*276.16 (1996): 1322-1327.Kudva YC et al, *Endocr Pract* 2007
74. Shimbakuro M, Higa N, Chinen I, Yamakawa K, Takasu N. Effects of a single administration of acarbose on postprandial glucose excursion and endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients: a randomized cross-over study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:837–42.
75. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD006423.
76. Skrha J, Soupal J, Skrha J Jr, Prázny M.Glucosevariability, HbA1c and microvascular complications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016 Mar 15.
77. Skyler JS. Diabeticcomplications. Theimportance of glucose control. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996;25:243-54.
78. Smith-Palmer J, Brändle M, Trevisan R, OrsiniFederici M, Liabat S, Valentine W.Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-relatedcomplications in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105:273-84.
79. Snell-Bergeon JK, Roman R, Rodbard D, Garg S, Maahs DM, Schauer IE, et al. Glycaemic variability is associated with coronary artery calcium in men with type 1 diabetes: the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes Study. *Diabet Med* 2010;27:1436–42.
80. Standl E, Schnell O, Ceriello A.Postprandial hyperglycemia and glycemic variability: should we care? *Diabetes Care*. 2011;34:S120-7.

81. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
82. Suh S, Kim JH. Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important? *Diabetes Metab J*. 2015 Aug;39(4):273-82. doi: 10.4093/dmj.2015.39.4.273.
83. Swinnen SG1, Simon AC, Holleman F, Hoekstra JB, Devries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database SystRev*. 2011
84. Takao T, Ide T, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S, Matsuyama Y. The effect of fasting plasma glucose variability on the risk of retinopathy in type 2 diabetic patients: retrospective long-term follow-up. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;89:296-302.
85. Takenouchi A, Tsuboi A, Terazawa-Watanabe M, Kurata M, Fukuo K, Kazumi T. Direct association of visit-to-visit HbA1c variation with annual decline in estimated glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord*. 2015;14:69.
86. Tay J, Thompson CH, Brinkworth GD. Glycemic Variability: Assessing Glycemia Differently and the Implications for Dietary Management of Diabetes. *Annu Rev Nutr*. 2015;35:389-424. doi: 10.1146/annurev-nutr-121214-104422.
87. Van Dijk JW, Manders RJ, Canfora EE, Mechelen WV, Hartgens F, Stehouwer CD, Van Loon LJ. Exercise and 24-h glycemic control: equal effects for all type 2 diabetes patients? *Med Sci Sports Exerc*. 2013 Apr;45(4):628-35. doi: 10.1249/MSS.0b013e31827ad8b4.
88. Vora J, Heise T. Variability of glucose-lowering effect as a limiting factor in optimizing basal insulin therapy: a review. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 701–712.
89. Waden J, et al. *Diabetes* 2009;58:2649-55

- 
90. Wang, Fei, Justine Surh, and Manmeet Kaur. "Insulin degludec as an ultralong-acting basal insulin once a day: a systematic review." *Diabetes Metab Syndr Obes* 5 (2012): 191-204.
 91. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Stern MP, Blair SN. Low fasting plasma glucose level as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality. *Circulation* 2000; 101: 2047–2052.
 92. White NH, Chase HP, Arslanian S, Tamborlane WV 2009 A comparison of glycemic variability associated with insulin glargine and intermediate-acting insulin when used as the basal component of multiple daily injections for adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 32:387–393
 93. Xu F, Zhao LH, Su JB, Chen T, Wang XQ, Chen JF, Wu G, Jin Y, Wang XH. The relationship between glycemic variability and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes with well-controlled HbA1c. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:139.
 94. Zoppini G, Verlato G, Targher G, Casati S, Gusson E, Biasi V, Perrone F, Bonora E, Muggeo M. Is fasting glucose variability a risk factor for retinopathy in people with type 2 diabetes? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19:334-9.



TÜRKİYE DİYABET VAKFI
GLİSEMİK DEĞİŞKENLİK ÇALIŞMA GRUBU

