

## Association of Blood Glucose Variability with Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes: A Review Study

Shahrzad Mohseni, Mohammadreza Mohajeri-Tehrani, Mahnaz Pejman Sani\*

Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Abstract

Blood glucose variability, defined as variations in blood glucose levels over time, is increasingly recognized as a significant factor in the pathology of diabetes complications. While chronic hyperglycemia has been linked to microvascular complications (retinopathy, nephropathy, and neuropathy) and macrovascular complications (coronary artery disease, stroke, and peripheral artery disease), emerging evidence suggests that glucose variability is an independent risk factor for these conditions. This review examined the relationship between blood glucose variability and the development of microvascular and macrovascular complications in diabetes, highlighting the underlying mechanisms, clinical implications, and therapeutic approaches.

**Keywords:** Diabetes mellitus, Blood glucose variability, Microvascular complications, Macrovascular complications

### Please cite this article as:

Mohseni Sh, Mohajeri-Tehrani M, Pejman Sani M. Association of Blood Glucose Variability with Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes: A Review Study. *ijdd*. 2026; 25(6):512-523.

DOI: [10.18502/ijdl.v25i6.20856](https://doi.org/10.18502/ijdl.v25i6.20856)

\*Corresponding Author: Mahnaz Pejman Sani; Email: mpsani@sina.tums.ac.ir  
Endocrinology and Metabolism Research Center, Fifth Floor, Shariati Hospital, North Kargar Ave., Tehran-Iran. Tel: +9821-88220038

## بررسی ارتباط نوسانات قند خون با عوارض میکروواسکولار و ماکروواسکولار دیابت: یک مطالعه

## مروری

شهرزاد محسنی، محمدرضا مهاجری تهرانی، مهناز پژمان ثانی\*

مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

## چکیده

**مقدمه:** نوسانات قند خون، که به‌عنوان نوسان در سطح قند خون در طول زمان تعریف می‌شود، به طور فزاینده‌ای به یک عامل شناخته شده در آسیب‌شناسی عوارض دیابت تبدیل شده است. درحالی‌که قند خون بالای مزمن با عوارض میکروواسکولار (رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی) و ماکروواسکولار (بیماری عروق کرونر، سکته مغزی و بیماری عروق محیطی) مرتبط دانسته شده است، شواهد نوظهور نشان می‌دهد که نوسانات قند خون یک عامل خطر مستقل برای این پیامدها است. این مطالعه مروری به بررسی رابطه بین نوسانات قند خون و ایجاد عوارض میکروواسکولار و ماکروواسکولار در دیابت پرداخت و سازکارهای اساسی، پیامدهای بالینی و رویکردهای درمانی را برجسته کرد.

واژگان کلیدی: دیابت، نوسان قند خون، عوارض میکروواسکولار، عوارض ماکروواسکولار

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۷/۰۸

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۹/۱۲

به این مقاله، به‌صورت زیر استناد کنید:

Mohseni Sh, Mohajeri-Tehrani M, Pejman Sani M. Association of Blood Glucose Variability with Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes: A Review Study. *ijldl*. 2026; 25(6):512-523.

\*نویسنده مسئول: مهناز پژمان ثانی، آدرس: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، تلفن: ۰۲۱۸۸۲۲۰۰۳۸، پست الکترونیک: mpsani@sina.tums.ac.ir

## مقدمه

دیابت یک بیماری مزمن شایع مادام‌العمر است که شیوع آن در سراسر جهان در حال افزایش است. سطح بالای مزمن قند خون ناشی از این بیماری تأثیر منفی بر رگ‌های خونی دارد و منجر به بروز چندین بیماری عروقی مرتبط با دیابت می‌شود، مانند عوارض میکروواسکولار (رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی) و ماکروواسکولار دیابتی (بیماری عروق کرونر، سکته مغزی و بیماری عروق محیطی) [۱]. علاوه بر این، افت قند خون<sup>۱</sup> نیز با پیامدهای عروقی نامطلوب همراه است [۲، ۳]. تحقیقات نشان داده‌اند که افراد مبتلا به دیابت، ۲ تا ۴ برابر بیشتر از افراد غیر دیابتی در معرض ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی<sup>۲</sup> (CVD) و بیماری‌های عروقی مغزی قرار دارند [۴]. همچنین، پیش دیابت خطر ابتلا به بیماری‌های ماکروواسکولار را افزایش می‌دهد. شروع و پیشرفت این عوارض در افراد مبتلا به دیابت به‌طور مستمر، کیفیت زندگی آنها را کاهش داده و حتی زندگی آنان را تهدید می‌کند.

گزارش شده است که کنترل ضعیف‌تر قند خون، که با هموگلوبین گلیکوزیله<sup>۳</sup> (HbA1c) بالاتر اندازه‌گیری می‌شود، با افزایش خطر بیماری‌های میکروواسکولار و ماکروواسکولار مرتبط است [۵]. علاوه بر این، مطالعات قبلی نشان داده‌اند که بهبود سطح HbA1c با کاهش خطر بروز و پیشرفت عوارض دیابت در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو مرتبط است [۶]. برخی شواهد، سطح HbA1c هدف ۷٪ یا کمتر را جهت کنترل قند خون توصیه می‌کنند [۷]. سایر مطالعات نتوانسته‌اند نشان دهند که کنترل قند خون HbA1c کمتر از ۷٪ تأثیر مفیدی بر پیشگیری از عوارض دارد [۸]. یک توجیه احتمالی برای یافته‌های متناقض ممکن است این باشد که دوره‌های مکرر افت قند خون شدید، اثرات مفید کنترل قند خون را خنثی کرده است [۹]. این فرضیه بر این واقعیت استوار است که HbA1c هیچ اطلاعاتی در مورد تغییرات قند خون در طول روز و بین روز و افت قند خون ارائه نمی‌دهد، که هر دو ممکن است نقش مهمی در ایجاد عوارض ماکروواسکولار و میکروواسکولار داشته باشند [۹] از سوی دیگر HbA1c تحت تأثیر عواملی مانند کم‌خونی، اختلالات هموگلوبین، بیماری مزمن کلیه و قومیت قرار می‌گیرد [۱۰]. بنابراین، معیارهای جدیدی که منعکس‌کننده جنبه‌های مختلف وضعیت قند خون باشند، برای مدیریت عوارض دیابت مورد

نیاز هستند.

در بیماران دیابتی، نوسانات قند خون<sup>۴</sup> (GV)، نوعی اختلال قند خون [۱۱]، به‌عنوان یک پیش‌بینی‌کننده مستقل از عوارض میکرو و ماکروواسکولار، از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی در نظر گرفته می‌شود [۱۲]. این وضعیت شامل هر دو دوره‌های قند خون بالا<sup>۵</sup> و قند خون پایین می‌شود. شواهد نوظهور نشان می‌دهد که می‌توان از GV به همراه HbA1c، که استاندارد طلایی پیش قند خون است، برای نظارت بر وضعیت قند خون استفاده کرد [۳-۶]. GV کوتاه‌مدت با اندازه‌گیری نوسانات قند پلاسمای ناشتا<sup>۶</sup> (FPG) و قند پس از غذا<sup>۷</sup> (PPG) در طول ساعت‌ها و روزها تعریف می‌شود. علاوه بر این، GV بلندمدت براساس تغییرات مقادیر سریال FPG، PPG و HbA1c در طول ماه‌ها یا سال‌ها تعریف می‌شود [۱۳، ۱۴].

شاخص‌های نوسانات قند خون را می‌توان با استفاده از روش‌های مختلف پیش قند خون محاسبه کرد. این شاخص‌ها اهمیت بالینی متفاوتی برای عوارض مختلف مرتبط با دیابت دارند. محققان به‌طور مداوم در حال بررسی و شناسایی شاخص‌های کمی بیشتری هستند که نشان‌دهنده تغییرپذیری قند خون و ارتباط آنها با عوارض مرتبط با دیابت هستند. آنها تأیید کرده‌اند که شاخص‌های کمی مختلف که تغییرپذیری قند خون بلندمدت و کوتاه‌مدت را ارزیابی می‌کنند، تا حدودی با خطر مرگ‌ومیر به هر علتی، بیماری‌های قلبی-عروقی و مغزی-عروقی و عوارض میکروواسکولار در بیماران مبتلا به دیابت همبستگی دارند [۱۴].

از آنجا که HbA1c اطلاعاتی از نوسانات قند خون ارائه نمی‌دهد، هدف از مطالعه مروری حاضر بررسی آخرین شواهد علمی پیرامون ارتباط نوسانات قند خون، چه کوتاه‌مدت و چه بلندمدت، با عوارض میکروواسکولار و ماکروواسکولار بود.

## ارزیابی نوسانات قند خون

با وجود اهمیت بالینی GV، اجماع قطعی درباره روش بهینه برای توصیف آن وجود ندارد. در طول سال‌ها، معیارهای مختلفی جهت سنجش GV معرفی شده‌اند، اما بسیاری از آنها به‌خوبی درک نشده‌اند. به‌طور معمول از HbA1c به‌عنوان معیار بیوشیمیایی استاندارد برای ارزیابی کنترل قند خون و اثربخشی درمان در بیماران دیابتی استفاده می‌شود [۱۵]. با این حال،

<sup>5</sup> Hyperglycemia

<sup>6</sup> Fasting plasma glucose

<sup>7</sup> Post prandial glucose

<sup>1</sup> Hypoglycemia

<sup>2</sup> Cardiovascular disease

<sup>3</sup> Glycated hemoglobin

<sup>4</sup> Glucose variability

افت قند خون و افزایش قند خون را فراهم می‌کند [۲۰]. طبق شواهد موجود، روش‌های متعددی برای ارزیابی GV استفاده می‌شوند. (جدول ۱). حداقل ۱۰ معیار مشتق شده از CGM، از جمله زمان در محدوده<sup>۵</sup> (TIR)، تغییرپذیری گلوکز و معیارهای مواجهه با افت قند خون، با اهداف توافق‌شده برای مدیریت مؤثر گلیسمی در دیابت شیرین استاندارد شده‌اند [۲۱]. در میان معیارهای مشتق شده، اخیراً، TIR به‌عنوان یک معیار کلیدی کنترل قند خون شناسایی شده است و به درصد زمانی که سطح قند از ۷۰ تا ۱۸۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۳.۹-۱۰.۰ میلی‌مول در لیتر) متغیر است، تعریف می‌شود [۲۰، ۲۲]. TIR به‌عنوان یک نشانگر جایگزین نوظهور برای کنترل قند خون در نظر گرفته می‌شود و با HbA1c همبستگی دارد [۱۱]. اگرچه HbA1c همچنان نشانگر جایگزین کلیدی برای ایجاد عوارض طولانی‌مدت دیابت است، TIR به‌عنوان یک نقطه پایانی جایگزین مرتبط برای عوارض میکروواسکولار دیابت در حال ظهور است، به‌طوری که افزایش درصد TIR با کاهش میزان رتینوپاتی، نفروپاتی، نوروپاتی دردناک دیابتی و حفظ عملکرد اعصاب محیطی همراه است از نظر پیامدهای ماکروواسکولار، افزایش TIR با کاهش وقوع عوارض عروقی، خطر کمتر مرگ‌ومیر به هر علتی و مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی، و همچنین کاهش بروز بیماری شریان محیطی و زخم پای دیابتی مرتبط است [۲۳].

HbA1c میانگین غلظت قند خون طی ۲-۳ ماه اخیر را اندازه‌گیری می‌کند [۱۶] و لزوماً اوج‌ها و پایین‌ترین نقاط قند خون کوتاه مدت (که ممکن است دقیقه‌ها یا ساعت‌ها طول بکشند)، به‌ویژه در وضعیت پس از غذا را نشان نمی‌دهد، که این موارد می‌توانند خطر آسیب عروقی را افزایش داده یا تغییر دهند [۱۶]. در واقع، دو بیمار دیابتی متفاوت با مقادیر مشابه HbA1c ممکن است نوسانات قند متفاوتی داشته باشند، و خطر فردی عوارض عروقی ممکن است به شدت تحت تأثیر دامنه نوسانات قند پس از غذا و دوره‌های افت قند خون باشد. به‌دلایل فوق، نقش نوسانات قند خون در سال‌های اخیر، به لحاظ ارتباط معنی دار با خطر عوارض عروقی در بیماران مبتلا به دیابت مورد توجه قرار گرفته است. با این حال، تا به امروز هیچ معیار استاندارد طلایی برای ارزیابی کامل GV شناسایی نشده است. اساساً، براساس طول بازه زمانی، عمدتاً دو نوع GV وجود دارد: (۱) GV طولانی مدت، براساس اندازه‌گیری‌های سریالی در یک دوره زمانی طولانی‌تر، شامل اندازه‌گیری‌های سریالی قند پلاسمای ناشتا، قند پس از غذا و به ندرت، مقادیر HbA1c و با محاسبه انحراف معیار<sup>۱</sup> (SD) و ضریب تغییرات<sup>۲</sup> (CV) آنها همراه است، و تا حدی نشان‌دهنده افزایش قند خون محیطی است، زیرا معیارهای نوسانات بلندمدت با میانگین غلظت قند خون یا میانگین HbA1c همبستگی دارند؛ (۲) GV کوتاه مدت، با تغییرات ناگهانی و سریع قند رو به بالا یا پایین درون‌روز<sup>۳</sup> یا بین‌روز<sup>۴</sup> مشخص می‌شود [۱۹-۲۲]. GV کوتاه مدت ارتباط نزدیک‌تری با مفهوم نوسانات قند، خطر افت قند خون و پیامدهای بالینی نامطلوب GV مربوط به آسیب عروقی دارد. علاوه بر این، GV کوتاه‌مدت از اندازه‌گیری‌های خودپایشی قند خون<sup>۵</sup> (SMBG) برای مدت طولانی محاسبه می‌شود [۱۷]، اما این روش در چند سال گذشته به تدریج با پایش مداوم قند<sup>۶</sup> (CGM) جایگزین شده است [۱۸، ۱۹]. برخلاف اندازه‌گیری HbA1c، استفاده از CGM امکان مشاهده مستقیم تغییرات قند خون روزانه را فراهم می‌کند که می‌تواند در تصمیم‌گیری‌های درمانی فوری و یا اصلاح سبک زندگی مؤثر باشد. CGM همچنین امکان ارزیابی تغییرات قند خون و شناسایی الگوهای

<sup>5</sup> Self-monitoring of blood glucose

<sup>6</sup> Continuous glucose monitoring

<sup>7</sup> Time in range

<sup>1</sup> Standard deviation

<sup>2</sup> Coefficient of variation

<sup>3</sup> Within day

<sup>4</sup> Between day

جدول ۱- شايع‌ترين شاخص‌های استاندارد پایش مداوم قند خون برای مراقبت‌های بالینی [۲۰]

شاخص	تفسیر
میانگین قند خون	اندازه‌گیری غلظت متوسط قند خون در ۲۴ ساعت که براساس تمام مقادیر ثبت شده قند خون محاسبه می‌شود. میانگین سطح قند با HbA1c و معیارهای قند خون بالا همبستگی بالایی دارد، اما این معیار هیچ اطلاعاتی در مورد GV ارائه نمی‌دهد.
نوسانات قند خون (GV)	تغییرات قند خون در طول روز، از جمله دوره‌های هایپرگلیسمی و هیپوگلیسمی را توصیف می‌کند. این شاخصی است که می‌تواند تحت تأثیر رژیم غذایی، سبک زندگی، بیماری‌های همراه و همچنین درمان دیابت و تکنیک تزریق انسولین قرار گیرد [۲۴].
انحراف معیار (SD)	تغییر در حدود میانگین قند خون [۲۵].
ضریب تغییرات (CV)	$CV = 100 \times (\text{میانگین قند خون} / \text{انحراف معیار})$ . میزان CV کمتر از ۳۶ مطلوب است [۲۶].
میانگین دامنه نوسان قند خون (MAGE) <sup>۱</sup>	یک شاخص ساده از GV است. این میانگین مقادیر قند خون است که از یک انحراف معیار (SD) از میانگین قند خون ۲۴ ساعته بیشتر است و به‌عنوان «استاندارد طلایی» برای ارزیابی GV کوتاه مدت در طول روز پیشنهاد شده است [۲۷].
زمان در محدوده (TIR)	رایج‌ترین معیار مورد استفاده در پایش مداوم قند خون است. این معیار درصد زمانی از روز است که سطح قند خون بیمار در محدوده هدف قرار دارد، معمولاً بین ۷۰ تا ۱۸۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۳/۹ تا ۱۰/۰ میلی‌مول در لیتر). در دوران بارداری این محدوده ۶۳-۱۴۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر (۳/۵-۷/۸ میلی‌مول بر لیتر) است. استفاده از سیستم‌های CGM با افزایش درصد TIR و کاهش بروز موارد شدید افت قند خون همراه بوده است. برای اکثر بیماران، TIR بالای ۷۰ درصد یک هدف پذیرفته شده است.
زمان زیر محدوده (TBR) <sup>۲</sup>	این معیار درصد زمانی از روز است که سطح قند خون بیمار کمتر از ۷۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۳/۹ میلی‌مول در لیتر) یا کمتر از ۵۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (>۳ میلی‌مول در لیتر) است، که ممکن است جداگانه گزارش شود. این یک معیار ارزشمند برای بهینه‌سازی مدیریت قند خون است [۲۸].
زمان بالای محدوده (TAR) <sup>۳</sup>	این معیار درصد زمانی از روز است که سطح قند خون بیمار >۱۸۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (>۱۰ میلی‌مول در لیتر) یا >۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (>۱۳/۹ میلی‌مول در لیتر) است، که ممکن است جداگانه گزارش شود. همچنین معیار مهمی برای بهینه‌سازی مدیریت قند خون است [۲۸].
شاخص مدیریت گلوکز <sup>۴</sup> (GMI)	این شاخص، HbA1c تقریبی را براساس میانگین سطح قند خون اندازه‌گیری شده توسط CGM محاسبه می‌کند و مدیریت قند خون و اهداف فردی را در زمانی که HbA1c آزمایشگاهی و HbA1c تخمینی با هم مطابقت ندارند، امکان‌پذیر می‌سازد [۲۹].

HbA1c: Glycated hemoglobin, GV: Glucose variability, SD: Standard deviation, CV: Coefficient of variation, MAGE: Mean amplitude of glycemc excursions, CGM: Continuous glucose monitoring, TIR: Time in range, TBR: Time below range, TAR: Time above range, GMI: Glucose management indicator

سازکارهای مرتبط با نوسان قند خون در عوارض ماکروواسکولار و میکروواسکولار دیابت گرچه شواهد بالینی جمع‌آوری شده، ارتباط GV و عوارض ماکروواسکولار و میکروواسکولار دیابتی را توصیف کرده‌اند، اما سازکارهای مربوطه متعدد و کاملاً شناخته شده نیستند. مطالعات

قبلی نشان داده‌اند که GV با خطر افت یا افزایش قند خون مرتبط است [۲۶، ۳۰، ۳۱]. شواهد فزاینده‌ای نشان داده است که GV، افزایش و افت قند خون، همگی ارتباط نزدیکی با استرس اکسیداتیو دارند [۳۲، ۳۳]. شواهد از این احتمال پشتیبانی می‌کنند که GV می‌تواند نسبت به قند خون بالای مزمن، استرس

<sup>1</sup> Mean amplitude of glycemc excursions

<sup>2</sup> Time below range

<sup>3</sup> Time above range

<sup>4</sup> Glucose management indicator

ارتباط استفاده از CGM با چندین پیامد کوتاه‌مدت، از جمله بهبود HbA1c، و کاهش افت قند خون به‌خوبی اثبات شده است [۴۵]، اما ارتباط CGM با پیامدهای بلندمدت، از جمله عوارض میکروواسکولار و ماکروواسکولار، کمتر اثبات شده است. Liu و همکاران (۲۰۲۴) [۴۶] نشان دادند که استفاده از CGM حتی پس از تعدیل HbA1c با میزان رتینوپاتی پایین همراه است. با توجه به اینکه افراد با سطح HbA1c مشابه ممکن است پروفایل قند خون بسیار متفاوتی داشته باشند، ارتباط استفاده از CGM با کاهش احتمال رتینوپاتی ممکن است به توانایی CGM در ثبت جنبه‌های دقیق‌تر روند قند خون بیمار، از جمله تغییرات کوتاه‌مدت آن، مربوط باشد. چندین مطالعه نشان داده‌اند که TIR ۷۰-۱۸۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر استخراج شده از CGM، مستقل از HbA1c و پس از تعدیل عوامل مخدوش‌کننده، ارتباط معکوسی با خطر پیشرفت و شدت رتینوپاتی در بیماران دیابت نوع یک و دو دارد [۴۸، ۴۷، ۲۳]. یک مطالعه ارتباط منفی بین درصد TIR و نسبت خطر ابتلا به رتینوپاتی یا میکروآلبومینوری را تأیید کرد. بدین صورت که کاهش ۱۰ درصدی TIR با افزایش ۶۴ درصدی خطر پیشرفت به رتینوپاتی و افزایش ۴۰ درصدی خطر میکروآلبومینوری همراه بود [۲۳]. در یک مطالعه دیگر، TIR به‌طور مستقل با رتینوپاتی در مراحل مختلف خفیف، متوسط و از دست دادن بینایی، مرتبط بود [۴۷]. Wakasugi و همکاران [۴۸] مشاهده کردند که ارتباط بین TIR ۷۰-۱۸۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و همچنین سایر معیارهای مشتق شده از CGM از جمله SD، MAGE، و TAR با شدت رتینوپاتی دیابتی پس از تعدیل برای HbA1c به سطح معنی داری آماری نرسید، هر چند این ارتباط با نفروپاتی معنی‌دار باقی ماند. سازگار دقیقی برای این یافته وجود ندارد. تصلب شرایین داخل و خارج کلیوی و میکروآنژیوپاتی مویرگ‌های گلوامرولی، شریانچه‌های آوران و وابران به‌عنوان عوامل مؤثر در پیشرفت ضایعات گلوامرولی در نفروپاتی دیابتی در نظر گرفته می‌شوند [۴۹]. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که نوسان قند خون به‌طور قابل توجهی با بیماری‌های مرتبط با تصلب شرایین مرتبط است تا میزان قرار گرفتن در معرض قند خون بالا [۵۰]. بنابراین، ممکن است که تصلب شریان‌های داخل کلیوی و خارج کلیوی ناشی از نوسانات قند خون نیز آسیب کلیوی را تسریع کند. بنابراین، GV به احتمال زیاد با آسیب شناسی نفروپاتی دیابتی بیشتر مرتبط است تا رتینوپاتی دیابتی.

اکسیداتیو را به روشی شدیدتر فعال کند [۳۵، ۳۴]. شایان ذکر است که افزایش قند خون گذرا، آسیب عروقی بیشتری نسبت به افزایش قند خون پایدار ایجاد می‌کند که عمدتاً توسط استرس اکسیداتیو ایجاد می‌شود [۳۶]. علاوه بر این، چندین تحقیق نشان داده‌اند که افزایش قند خون گذرا ممکن است باعث تغییرات اپی‌ژنتیکی، مانند حافظه متابولیک سلولی [۳۷]، افزایش مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد سلول‌های بتای پانکراس و مرگ سلولی<sup>۱</sup> شود [۳۸]. مهمتر از همه، گزارش شده است که نوسانات کوتاه مدت قند خون باعث تولید بیش از حد سوپراکسید، تولید سیتوکین‌های التهابی، افزایش استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد و آسیب اندوتلیال می‌شود که در عوارض مزمن دیابت نقش دارد [۳۶، ۳۹]. اگرچه استرس اکسیداتیو به‌عنوان یکی از سازکارهای اساسی برای اثرات GV بر عوارض دیابت در نظر گرفته شده است [۴۰، ۳۹]، مطالعات متعدد نتایج متناقضی را نشان داده‌اند [۴۲، ۴۱]. این نتایج متناقض ممکن است به تفاوت در داروها و روش‌های متفاوت مورد استفاده برای تعیین استرس اکسیداتیو نسبت داده شود و تحقیقات آینده‌نگر بیشتری برای کشف این تناقضات ضروری است. همچنین ثابت شده است که GV بالا با خطر افت قند خون مرتبط است که ممکن است علت مستقلی برای آسیب قلبی-عروقی باشد. سازکارهای بالقوه‌ای که افت قند خون می‌تواند از طریق آنها منجر به افزایش خطر قلبی-عروقی شود، با آزادسازی سیتوکین‌های التهابی، افزایش فعال شدن پلاکت‌ها و اختلال عملکرد اندوتلیال آشکار شده‌اند [۴۳]. در مجموع، این نتایج نشان می‌دهد که GV بالا خطر افزایش و افت قند خون را افزایش می‌دهد و متعاقباً باعث ایجاد استرس اکسیداتیو، تولید سیتوکین‌های التهابی، تغییرات اپی‌ژنتیک و اختلال عملکرد و آسیب اندوتلیال می‌شود و در نهایت به پیشرفت عوارض دیابت کمک می‌کند.

### نوسانات قند خون و عوارض میکروواسکولار

عوارض عمده میکروواسکولار دیابت که بر اثر سطح قند خون بالای مزمن ایجاد می‌شود شامل نفروپاتی، نوروپاتی و رتینوپاتی است [۴۴]. کاهش نوسانات قند خون باعث کاهش بروز این عوارض می‌شود، و مطالعات تأکید دارند که علاوه بر کنترل میانگین قند خون، کاهش نوسانات آن در طول زمان نقشی کلیدی در کاهش پیشرفت عوارض میکروواسکولار ایفا می‌کند.

<sup>1</sup> Apoptosis

مطالعه هم‌گروهی آینده‌نگر که توسط Lu و همکاران به چاپ رسید، شواهد قوی برای درصد TIR بالا به‌عنوان یک عامل محافظتی برای مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی -عروقی ارائه داد [۵۴]. در مطالعه بزرگ مقطعی دیگر، همبستگی‌های قوی بین TIR و CIMT نشان داده شد [۵۵]. هر چند در مطالعه ی مقطعی Magri و همکاران [۵۶] که وجود بیماری ماکروواسکولار آشکار را اندازه‌گیری کرد، هیچ ارتباط آماری معنی‌داری با TIR مشاهده نگردید.

### ملاحظات بالینی

مطالعات طولی در مقیاس بزرگ نشان داده‌اند که کاربران CGM در مقایسه با گروه‌های غیر CGM، اثرات مفیدی بر کنترل متابولیک، نوسانات قند خون، میانگین قند خون، سطح HbA1c، افزایش و افت قند خون و TIR دارند [۶۰، ۵۷]. بنابراین، انتظار می‌رود که استفاده از CGM در طول زمان به کاهش خطر عوارض منجر شود. CGM توانایی منحصر به فردی برای اندازه‌گیری سطح قند خون در موقعیت‌هایی مانند خواب یا ورزش ارائه می‌دهد. CGM همچنین ترس از افت قند خون را که مانع اصلی ورزش، رژیم غذایی و رژیم‌های درمانی تشدید شده است، از بین می‌برد [۶۱]، و امکان مدیریت زودهنگام قند خون را فراهم می‌کند. مدیریت زودهنگام ممکن است در جلوگیری از عوارض بعدی بسیار مهم باشد. نکته مهم این است که ادغام CGM با پمپ انسولین که استاندارد طلایی برای مدیریت قند خون است، امکان مدیریت بهتر دیابت را فراهم می‌کند. سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی نیز باید خود را برای استفاده گسترده از CGM تطبیق دهند. این شامل آموزش و تمرین در مورد گزارش‌دهی و تفسیر نتایج اجتماعی، پیامدهای آنها در تنظیمات درمان و همچنین دستورالعمل‌های پیگیری است [۶۲].

### ملاحظات درمانی

#### راهکارهای غیر دارویی

مطالعات پیشین نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی، از جمله تمرینات مقاومتی و هوازی، GV و سطح استرس اکسیداتیو را در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو کاهش می‌دهد [۶۴، ۶۳]. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد انواع مختلف ورزش اثرات متفاوتی بر کنترل قند خون دارند. Schein و همکاران [۶۵] یک کارآزمایی بالینی تصادفی انجام دادند و دریافتند که تمرین

Akaza و همکارانش (۲۰۱۸) [۵۱] رابطه بین GV (MAGE تخمینی) و نوروپاتی دیابتی را در ۴۰ بیمار سرپایی بیمارستان عمومی شووا (سایتام، ژاپن) مبتلا به دیابت نوع یک و دیابت نوع ۲ (۲۳ مرد و ۱۷ زن؛ محدوده سنی: ۳۴ تا ۷۹ سال) بررسی کردند. سطح قند خون با CGM پیش شد. در تجزیه و تحلیل رگرسیون خطی چند متغیره، MAGE به‌طور مستقل با خطر بالاتر نوروپاتی محیطی مرتبط بود. در مطالعه‌ای دیگر که بین ۳۶۴ بیمار دیابتی انجام شد، مشخص شد که TIR با نوروپاتی دیابتی دردناک مرتبط است و درصد TIR در بین افراد با درد خفیف یا متوسط/شدید به طور قابل توجهی کمتر از افرادی بود که هیچ دردی را گزارش نکردند. تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک نشان داد که درصد پایین‌تر TIR به طور قابل توجهی با افزایش خطر نوروپاتی دردناک مرتبط بود [۵۲].

در مطالعه ی مرور نظام مند که توسط Yapanis و همکاران (۲۰۲۲) [۵۳] به چاپ رسید، ارتباط بین معیارهای مشتق‌شده از CGM و عوارض مرتبط با دیابت مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. یافته‌های مطالعه حاکی از ارتباط با تمامی عوارض دیابت را نشان داد. نوسانات قند خون، به‌ویژه TIR پایین‌تر، تقریباً به اتفاق آرا با نوروپاتی، رتینوپاتی و نوروپاتی محیطی مرتبط بود.

### نوسانات قند خون و عوارض ماکروواسکولار

عوارض ماکروواسکولار دیابت، از جمله بیماری‌های قلبی -عروقی، بیماری شریان محیطی و سکته مغزی، از علل اصلی مرگ‌ومیر و ناتوانی در میان افراد مبتلا به دیابت هستند. درحالی‌که از معیارهای سستی قند خون مانند HbA1c برای ارزیابی خطر استفاده شده است، CGM پروفایل‌های دقیقی از قند خون ارائه می‌دهد که بینش بیشتری در مورد خطر عروقی را نمایان می‌کند.

طبق شواهد موجود، نوسانات قند خون با وجود بیماری‌های قلبی -عروقی، مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی -عروقی، مرگ و میر به هر علتی، ضخامت لایه مدیای کاروتید<sup>۱</sup> (CIMT) و همچنین ناهنجاری‌های اکوکاردیوگرافی و آنژیوگرافی مرتبط است. معیارهای مشتق‌شده از CGM مانند TIR، GV و میانگین سطح قند خون به‌طور فزاینده‌ای به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده‌های مهم پیامدهای ماکروواسکولار شناخته می‌شوند. اغلب شواهد بالاتر بودن درصد TIR را با خطر کمتر برای بیماری‌های قلبی -عروقی و کاهش بروز بیماری شریان محیطی گزارش کرده اند [۵۳]. در

<sup>1</sup> Carotid intima-media thickness

معنادارتری برای کنترل قند خون تبدیل می‌شود. تشریح نقش و سازکارهای GV در عوارض ماکروواسکولار و میکروواسکولار دیابت، به اتخاذ اقدامات هدفمند در عمل بالینی و ارائه کمک حیاتی به پزشکان برای مدیریت عوارض مرتبط با دیابت منجر خواهد شد. هر چند شواهد موجود اغلب براساس طراحی‌های مقطعی است که تأیید وجود رابطه علیتی GV با عوارض میکروواسکولار و ماکروواسکولار دیابتی غیر ممکن می‌سازد. برای تأیید این ارتباطات، به‌ویژه برای دیابت نوع یک که اطلاعات محدودی در مورد آن وجود دارد، مطالعات طولی بیشتری مورد نیاز است. پیشرفت‌های تکنولوژیکی اخیر در CGM، چشم‌انداز هیجان‌انگیزی را برای آینده‌ی مدیریت مقرون‌به‌صرفه و عادلانه‌ی دیابت ارائه می‌دهد.

### تعارض منافع

هیچ کدام از نویسندگان این مطالعه، افراد و یا دستگاه‌ها تعارض منافی برای انتشار این مقاله ندارند.

### سپاسگزاری

این مطالعه بدون دریافت منابع مالی و تأمین کنندگان بودجه انجام شد و با توجه به ماهیت مقاله، نیازی به کد اخلاق نداشت.

عضلات دمی، سطح قند خون و GV را در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو کاهش می‌دهد، که می‌تواند یک روش ورزشی جدید باشد. اخیراً، Paing و همکاران (۲۰۱۹) [۶۶] مشاهده کردند که وقفه‌های مکرر در نشست طولانی مدت با ۳ دقیقه پیاده‌روی سبک هر ۱۵ دقیقه، GV شبانه را بهبود می‌بخشد، که می‌تواند رویکردی مؤثر برای بهبود کنترل قند خون در بیماران دیابتی باشد. همچنین، گزارش گردیده است که علاوه بر تأثیر ورزش بر GV در بیماران مبتلا به دیابت، همین پدیده در افراد سالم نیز مشاهده شده است، به طوری که هر دو ورزش هوازی و بی‌هوازی، GV را در افراد سالم کاهش می‌دهند که ممکن است توسط سیتوکین‌های التهابی واسطه‌گری شود [۶۷].

یکی دیگر از راهکارهای غیر دارویی، مداخلات غذایی است. به نظر می‌رسد رژیم غذایی کم کربوهیدرات برای کاهش قند خون پس از غذا و بهبود نوسانات گلوکز کافی است و منجر به زمان بیشتر در حالت وضعیت قند خون نرمال، زمان کمتر در حالت افت قند خون و GV کمتر می‌شود [۶۸، ۶۹]. به طور کلی غذاهای با شاخص قند خون پایین می‌توانند نوسانات قند خون را به حداقل برسانند و استفاده از آنها در بیماران دیابتی توصیه شده است. Henry و همکاران (۲۰۱۷) [۷۰] نشان دادند که غذاهای با شاخص قند خون پایین قادر به کاهش شدید GV و افزایش اکسیداسیون چربی هستند.

### راهکارهای دارویی

داروهای کاهنده قند خون که به HbA1c هدف دست می‌یابند و خطر افت قند خون را کاهش می‌دهند، برای مدیریت دیابت بسیار مهم هستند. نشان داده شده است که CGM همراه با داروها، امکان تجزیه و تحلیل جامع GV را فراهم می‌کند و تنظیمات به موقع را انجام می‌دهد. در یک مطالعه گزارش گردید که درمان با آنالوگ‌های انسولین دگلودک<sup>۱</sup>، در زمینه GV اندازه‌گیری شده توسط CGM، با تغییرات روزانه کمتر در سطح قند خون مرتبط بود [۷۱]. یکی دیگر از داروهای جدید کاهنده قند خون، مهارکننده‌های دی‌پپتیدیل پپتیداز ۴ (DPP4)، همراه با درمان با متفورمین، سطح قند خون را با کاهش قابل توجه بیشتر در GV و افت قند خون بهبود بخشید [۷۲، ۷۳].

به طور کلی، با بهبود دسترسی به فناوری‌های جدید پایش گلوکز، مانند CGM و پایش لحظه‌ای گلوکز، GV به معیار

<sup>2</sup> Dipeptidyl peptidase-4

<sup>1</sup> Degludec

## References

1. Papatheodorou K, Papanas N, Banach M, Papazoglou D, Edmonds M. Complications of Diabetes 2016. *Journal of Diabetes Research*. 2016; 2016(1):6989453.
2. Djupsjö C, Kuhl J, Andersson T, Lundbäck M, Holzmann MJ, Nyström T. Admission glucose as a prognostic marker for all-cause mortality and cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2022; 21(1):258.
3. Yeh J-S, Sung S-H, Huang H-M, Yang H-L, You L-K, Chuang S-Y, et al. Hypoglycemia and risk of vascular events and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Acta diabetologica*. 2015; 53.
4. Chinese Cardiovascular Disease Prevention Guidelines (2017) Writing group, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiovascular Diseases. Chinese Guidelines for Prevention of cardiovascular diseases (2017). *Chin J Cardiovasc Dis*. 2018; 46(1):10–25.
5. Lachin J, White N, Hainsworth D, Sun W, Cleary P, Nathan D. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes*. 2015; 64:631-42.
6. Group UPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The lancet*. 1998; 352(9131):837-53.
7. Care D. Medical care in diabetes 2020. *Diabetes Care*. 2020; 43:S135.
8. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *New England journal of medicine*. 2009; 360(2):129-39.
9. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassaï B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2011; 343.
10. Welsh KJ, Kirkman MS, Sacks DB. Role of glycated proteins in the diagnosis and management of diabetes: research gaps and future directions. *Diabetes care*. 2016; 39(8):1299.
11. Maajani K, Nasli-Esfahani E, Fahimfar N, Sheidaei A, Mansournia MA, Yazdani K. Long-term glycemic variability and the risk of cardiovascular diseases in type 2 diabetic patients: Effect of hypothetical interventions using parametric g-formula in a population-based historical cohort study. *PLOS ONE*. 2025; 20(5):e0319975.
12. Sato M, Inaishi J, Saisho Y, Sato Y, Komuro I, Itoh H. Association of visit-to-visit glycemic variability with risk of cardiovascular diseases in high-risk Japanese patients with type 2 diabetes: A subanalysis of the EMPATHY trial. *Journal of Diabetes Investigation*. 2021; 12(12):2190-6.
13. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019; 7(3):221-30.
14. Huang L, Pan Y, Zhou K, Liu H, Zhong S. Correlation between glycemic variability and diabetic complications: a narrative review. *International Journal of General Medicine*. 2023; 3083-94.
15. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson A-M, Miftaraj M, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017; 376(15):1407-18.
16. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, Blonde L, Gourgari E, Harriman KN, et al. Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA(1c) for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. *Diabetes Care*. 2017; 40(12):1622-30.
17. Lachin JM, Bebu I, Bergenstal RM, Pop-Busui R, Service FJ, Zinman B, 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(6):777-83.
18. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes care*. 2017; 40(12):1631-40.
19. Borot S, Benhamou P, Atlan C, Bismuth E, Bonnemaïson E, Catargi B, et al. Practical implementation, education and interpretation guidelines for continuous glucose monitoring: a French position statement. *Diabetes & metabolism*. 2018; 44(1):61-72.
20. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes care*. 2019; 42(8):1593-603.
21. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the

- International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019; 42(8):1593-603.
22. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care*. 2012;35(3):556-64.
  23. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, Close KL. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes care*. 2019; 42(3):400-5.
  24. Chehregosha H, Khamseh ME, Malek M, Hosseinpanah F, Ismail-Beigi F. A View Beyond HbA1c: Role of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Ther*. 2019;10(3):853-63.
  25. Kovatchev BP. Metrics for glycaemic control—from HbA1c to continuous glucose monitoring. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017; 13(7):425-36.
  26. Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, Dejager S, Renard E, Molinari N, Owens DR. Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. *Diabetes care*. 2017; 40(7):832-8.
  27. Zhou Z, Sun B, Huang S, Zhu C, Bian M. Glycemic variability: adverse clinical outcomes and how to improve it? *Cardiovascular Diabetology*. 2020; 19(1):102.
  28. Galindo RJ, Aleppo G. Continuous glucose monitoring: The achievement of 100 years of innovation in diabetes technology. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020; 170:108502.
  29. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2018; 41(11):2275-80.
  30. Rama Chandran S, Tay WL, Lye WK, Lim LL, Ratnasingam J, Tan ATB, SL Gardner D. Beyond HbA1c: comparing glycemic variability and glycemic indices in predicting hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2018; 20(5):353-62.
  31. Gómez AM, Henao DC, Imitola Madero A, Taboada LB, Cruz V, Robledo Gomez MA, et al. Defining high glycemic variability in type 1 diabetes: comparison of multiple indexes to identify patients at risk of hypoglycemia. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019; 21(8):430-9.
  32. Valente T, Arbex AK. Glycemic variability, oxidative stress, and impact on complications related to type 2 diabetes mellitus. *Current Diabetes Reviews*. 2021; 17(7):1-11.
  33. Papachristoforou E, Lambadiari V, Maratou E, Makrilakis K. Association of glycemic indices (hyperglycemia, glucose variability, and hypoglycemia) with oxidative stress and diabetic complications. *Journal of diabetes research*. 2020; 2020(1):7489795.
  34. Hu YM, Zhao LH, Zhang XL, Cai HL, Huang HY, Xu F, et al. Association of glycaemic variability evaluated by continuous glucose monitoring with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Endocrine*. 2018; 60(2):292-300.
  35. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *Jama*. 2006; 295(14):1681-7.
  36. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008; 57(5):1349-54.
  37. Keating ST, El-Osta A. Glycemic memories and the epigenetic component of diabetic nephropathy. *Current diabetes reports*. 2013; 13(4):574-81.
  38. Del Guerra S, Grupillo M, Masini M, Lupi R, Bugliani M, Torri S, et al. Gliclazide protects human islet beta-cells from apoptosis induced by intermittent high glucose. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2007;23(3):234-8.
  39. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol J-P, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *Jama*. 2006;295(14):1681-7.
  40. Saisho Y. Glycemic variability and oxidative stress: a link between diabetes and cardiovascular disease? *International journal of molecular sciences*. 2014;15(10):18381-406.
  41. Siegelaar SE, Barwari T, Kulik W, Hoekstra JB, DeVries JH. No relevant relationship between glucose variability and oxidative stress in well-regulated type 2 diabetes patients. *Journal of diabetes science and technology*. 2011;5(1):86-92.
  42. Wentholt I, Kulik W, Michels R, Hoekstra JL, DeVries J. Glucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(1):183-90.
  43. Ratter JM, Rooijackers HM, Tack CJ, Hijmans AG, Netea MG, De Galan BE, Stienstra R. Proinflammatory effects of hypoglycemia in humans with or without diabetes. *Diabetes*. 2017;66(4):1052-61.
  44. Papatheodorou K, Papanas N, Banach M, Papazoglou D, Edmonds M. Complications of Diabetes 2016. *J Diabetes Res*. 2016;2016:6989453.
  45. Gavin JR, Bailey CJ. Real-world studies support use of continuous glucose monitoring in type 1 and type 2 diabetes independently of treatment

- regimen. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2021;23(S3):S-19-S-27.
46. Liu TA, Shpigel J, Khan F, Smith K, Prichett L, Channa R, et al. Use of diabetes technologies and retinopathy in adults with type 1 diabetes. *JAMA Network Open*. 2024;7(3):e240728-e.
  47. Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2018;41(11):2370-6.
  48. Wakasugi S, Mita T, Katakami N, Okada Y, Yoshii H, Osonoi T, et al. Associations between continuous glucose monitoring-derived metrics and diabetic retinopathy and albuminuria in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2021;9(1):e001923.
  49. Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, Funamoto T, Kitajima S, Hara A, et al. Association of renal arteriosclerosis and hypertension with renal and cardiovascular outcomes in Japanese type 2 diabetes patients with diabetic nephropathy. *Journal of diabetes investigation*. 2019; 10(4):1041-9.
  50. Torimoto K, Okada Y, Mori H, Tanaka Y. Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology*. 2013; 12(1):1.
  51. Akaza M, Akaza I, Kanouchi T, Sasano T, Sumi Y, Yokota T. Nerve conduction study of the association between glycemic variability and diabetes neuropathy. *Diabetol Metab Syndr*. 2018; 10:69.
  52. Yang J, Yang X, Zhao D, Wang X, Wei W, Yuan H. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with painful diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Investig*. 2021; 12(5):828-36.
  53. Yapanis M, James S, Craig ME, O'Neal D, Ekinci EI. Complications of Diabetes and Metrics of Glycemic Management Derived From Continuous Glucose Monitoring. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107(6):e2221-e36.
  54. Lu J, Wang C, Shen Y, Chen L, Zhang L, Cai J, et al. Time in Range in Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020; 44(2):549-55.
  55. Lu J, Ma X, Shen Y, Wu Q, Wang R, Zhang L, et al. Time in Range Is Associated with Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2020; 22(2):72-8.
  56. Magri CJ, Mintoff D, Camilleri L, Xuereb RG, Galea J, Fava S. Relationship of Hyperglycaemia, Hypoglycaemia, and Glucose Variability to Atherosclerotic Disease in Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2018; 2018:7464320.
  57. Foster NC, Miller K, Dimeglio L, Maahs DM, Tamborlane WV, Bergenstal RM, et al. Marked increases in CGM use has not prevented increases in HbA1c levels in participants in the T1D Exchange (T1DX) Clinic Network. *Diabetes*. 2018; 67(Supplement\_1):1689-P.
  58. Ajjan R, Slattery D, Wright E. Continuous glucose monitoring: a brief review for primary care practitioners. *Advances in therapy*. 2019; 36(3):579-96.
  59. Rodbard D. Continuous glucose monitoring: a review of recent studies demonstrating improved glycemic outcomes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2017; 19(S3):S-25-S-37.
  60. Avari P, Moscardo V, Jugnee N, Oliver N, Reddy M. Glycemic variability and hypoglycemic excursions with continuous glucose monitoring compared to intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults with highest risk type 1 diabetes. *Journal of diabetes science and technology*. 2020; 14(3):567-74.
  61. Amiel S, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabetic medicine*. 2008; 25(3):245-54.
  62. Pease AJ, Andrikopoulos S, Abraham MB, Craig ME, Fenton B, Overland J, et al. Utilisation, access and recommendations regarding technologies for people living with type 1 diabetes: consensus statement of the ADS/ADEA/APEG/ADIPS Working Group. *Medical Journal of Australia*. 2021; 215(10):473-8.
  63. 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.
  64. Farabi SS, Carley DW, Smith D, Quinn L. 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*. 2015; 12(5):381-5.
  65. Schein A, Correa A, Casali KR, Schaan BD. Are glucose levels, glucose variability and autonomic control influenced by inspiratory muscle exercise in patients with type 2 diabetes? Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016; 17:38.
  66. Paing AC, McMillan KA, Kirk AF, Collier A, Hewitt A, Chastin SFM. Dose-response between frequency of interruption of sedentary time and fasting glucose, the dawn phenomenon and night-time glucose in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2019; 36(3):376-82.
  67. Figueira FR, Umpierre D, Bock PM, Waclawovsky G, Guerra AP, Donelli A, et al. Effect of exercise on glucose variability in healthy subjects: randomized crossover trial. *Biol Sport*. 2019; 36(2):141-8.
  68. Ranjan A, Schmidt S, Damm-Frydenberg C, Holst JJ, Madsbad S, Nørgaard K. Short-term

- effects of a low carbohydrate diet on glycaemic variables and cardiovascular risk markers in patients with type 1 diabetes: A randomized open-label crossover trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(10):1479-84.
69. Ahola AJ, Forsblom C, Harjutsalo V, Groop PH. Dietary carbohydrate intake and cardio-metabolic risk factors in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019; 155:107818.
70. Henry CJ, Kaur B, Quek RYC, Camps SG. A Low Glycaemic Index Diet Incorporating Isomaltulose Is Associated with Lower Glycaemic Response and Variability, and Promotes Fat Oxidation in Asians. *Nutrients.* 2017; 9(5).
71. Iga R, Uchino H, Kanazawa K, Usui S, Miyagi M, Kumashiro N, et al. Glycemic Variability in Type 1 Diabetes Compared with Degludec and Glargine on the Morning Injection: An Open-label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther.* 2017; 8(4):783-92.
72. Park SE, Lee BW, Kim JH, Lee WJ, Cho JH, Jung CH, et al. Effect of gemigliptin on glycaemic variability in patients with type 2 diabetes (STABLE study). *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(6):892-6.
73. Kim NH, Kim DL, Kim KJ, Kim NH, Choi KM, Baik SH, Kim SG. Effects of Vildagliptin or Pioglitazone on Glycemic Variability and Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy: A 16-Week, Randomised, Open Label, Pilot Study. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2017; 32(2):241-7.