

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CRAIOVA
FACULTATEA DE MEDICINĂ



**STUDIUL VARIABILITĂȚII GLICEMICE CU AJUTORUL CGMS
LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2 ȘI BOALĂ
CRONICĂ DE RINICHI**

REZUMAT

Coordonator științific:
Prof. univ. dr. Moța Eugen

Doctorand
Dr. Văduva Cristina Mariana

CRAIOVA 2013

CUPRINS

Introducere.....	2
I. Sinteze ale părților principale ale tezei de doctorat.....	3
I.1.Stadiul actual al cunoșterii în domeniu	3
I.1.1.Variabilitatea glicemică.....	3
I.1.2.Biomarkeri ai controlului glicemic.....	4
I.1.3. Metode de cuantificare a variabilității glicemice - CGMS – sistemul de monitorizare continuă a glucozei.....	4
I.1.4.Tulburări ale metabolismului glucidic în boala cronică de rinichi.....	4
I.2. Cercetare personală.....	5
I.2.1.Scop și obiective.....	5
I.2.2.Structurarea loturilor.....	6
I.2.3.Parametrii studiați.....	7
I.2.4. Studiul variabilității glicemice la pacienții cu BCR stadiile 3-4.....	8
I.2.5.Studiul variabilității glicemice la pacienții cu BCR stadiul 5 tratați prin dializă peritoneală continuă ambulatorie.....	9
I.2.6. Studiul variabilității glicemice la pacienții cu BCR stadiul 5 tratați prin hemodializă.....	11
I.2.7.Analiza comparativă a parametrilor de variabilitate glicemică la pacienții cu BCR în predializă vs hemodializă și dializă peritoneală.....	12
I.2.8. Predictorii ai controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și BCR stadiile 3-5.....	12
II.Concluzii finale.....	13

Introducere

Diabetul zaharat este, fără îndoială, una din problemele de sănătate cele mai importante ale secolului 21. Acesta reprezintă a patra cauză de deces în majoritatea țărilor cu venit ridicat și există dovezi substanțiale care ne îndreptățesc să afirmăm că diabetul zaharat a devenit o boală cu evoluție pandemică.

Controlul glicemic pare să fie la acești pacienți factorul cheie în reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare.

Variabilitatea glicemică a devenit o preocupare majoră de-a lungul anilor datorită dovezilor adunate în ceea ce privește impactul acesteia asupra riscului de complicații ale diabetului zaharat.

Chiar dacă nu există încă nici o metoda "standard de aur" pentru evaluarea variabilității glicemice, măsurarea mai multor indici folosind monitorizare continuă a glucozei (CGM), poate fi un instrument util, care permite discriminarea eficientă între hiperglicemia cronică susținută și fluctuațiile acute de glucoză.

Luând în considerare multitudinea de factori care influențează echilibrul glicemic în cazul acestor pacienți, precum și faptul că HbA1c și auto-monitorizarea glicemiei nu detectează totalitatea variațiilor dinamice ale glucozei, am considerat că evaluarea variabilității glicemice folosind sistemul de monitorizare continuă a glucozei (CGMS) poate realiza o apreciere mai exactă a stării metabolice la acești pacienți.

Cuvinte cheie: diabet zaharat tip 2, hemoglobina glicată, sistem de monitorizare continuă a glucozei, variabilitate glicemică

I.SINTEZE ALE PĂRȚILOR PRINCIPALE ALE TEZEI DE DOCTORAT

I.1.Stadiul actual al cunoșterii în domeniu

I.1.1.Variabilitatea glicemică

Variabilitatea glicemică pare să aibă efecte mai nocive asupra complicațiilor diabetului comparativ cu hiperglicemia susținută modificând activarea stresului oxidativ. Variabilitatea glicemică a fost considerată factor de risc independent pentru complicațiile cardiovasculare al diabetului zaharat.

Cuantificarea fluctuațiilor glicemice (prin evaluarea variabilității glicemice, a glicemiilor postprandiale și a excursiilor glicemice) predicționează afectarea macrovasculară mai bine decât glucoza medie.

Unii cercetători au identificat mai multe asocieri importante între excursiile postprandiale ale glucozei și cunoscuți factori de risc pentru ateroscleroză și au sugerat că excursiile glucozei postprandiale sunt independent legate de grosimea intima-medie a carotidei și pot contribuie la dezvoltarea aterosclerozei în persoanele cu diabet zaharat tip 2 independent de alți factori de risc

Monitorizarea continuă a glucozei oferă informații cu privire la direcția, magnitudinea, durata și cauzele fluctuațiilor nivelului de glucoză din sange.

Comparativ cu monitorizarea convențională intensivă a glucozei, definită ca măsurarea glucozei sangvine de 3-4 ori pe zi, monitorizarea continuă oferă o perspectivă mult mai mare a nivelurilor de glucoză pe tot parcursul zilei precum și compararea curbelor glicemice între două zile consecutive.

Ținând cont de acest fapt am considerat ca folosirea CGMS la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și boală cronică de rinichi oferă noi perspective în aprecierea variabilității glicemice la acești pacienți cu evidențierea perioadelor de hiperglicemie susținută precum și a fluctuațiilor acute de glucoză.

I.1.2. Biomarkeri ai controlului glicemic

Hemoglobina glicată (HbA1c) este considerat cel mai bun biomarker, indicator al controlului glicemic din ultimile 2-3 luni.

Fructozamina face parte dintr-o familie de proteine glicozilate și reflectă nivelul mediu al glicemiei din ultimile 2-3 săptămâni.

Albumina glicată umple golul de timp între automonitorizarea glucozei cu ajutorul glucometrului și HbA1c la aproximativ o lună.

1-5-anhidroglucitol (1-5 AG), o monozaharidă cu o structură asemănătoare cu cea a glucozei a fost propus ca marker pentru hiperglicemiile postprandiale.

I.1.3. Metode de cuantificare a variabilității glicemice - CGMS – sistemul de monitorizare continuă a glucozei

Sistemul de monitorizare continuă a glucozei (CGMS) este un instrument de înregistrare continuă a glucozei interstițiale aprobat pentru prima dată de FDA în iunie 1999.

CGMS măsoară cantitatea de glucoză interstițială la fiecare 5 minute – continuu - 3-7 zile în funcție de tipul de aparat. Necesită calibrare la 6-12 ore prin monitorizarea conventională a glucozei sangvine.

I.1.4. Tulburări ale metabolismului glucidic în boala cronică de rinichi

Cea mai mare parte a pacienților cu BCR în stadii avansate, au glicemie normală a jeun dar dezvoltă curbe anormale ale glicemiei după încărcare exogenă cu glucoză, au hiperinsulinism – înainte și după stimulul glicemic- și hiperglucagonemie, manifestări etichetate drept pseudodiabet uremic.

La pacienții nediabetici, cu BCR stadiul terminal, insulinorezistența se manifestă prin hiperglicemie ușoară a jeun și teste anormale de toleranță la glucoză în timpul administrării unei sarcini de glucoză orală sau intravenoasă.

Pacienții cu BCR, asociază diverse modificări în metabolizarea carbohidraților și a insulinei. Necesarul de insulină prezintă un traseu bifazic la pacientul cu diabet și BCR.

Pacienții cu diabet zaharat hemodializați au o rată de mortalitate mare, atribuită în principal la bolile cardiovasculare, acești pacienți având un prognostic mai prost decât subiecții non-diabetici

Odată cu instituirea hemodializei necesarul de insulină se schimbă datorită îmbunătățirii sensibilității insulinei și a metabolismului hepatic.

În mod paradoxal, deși multiple studii au evidențiat că un control glicemic slab determină în mod direct complicații macrovasculare, cu scăderea ratei de supraviețuire, o serie de articole au raportat că nivelurile crescute ale glucozei medii și cele ale HbA1c nu au fost asociate cu o creștere a mortalității la pacienții hemodializați.

Expunerea la glucoza din lichidul pentru dializă peritoneală și absorbția variabilă a acesteia din peritoneu reprezintă factori potențiali responsabili de variabilitatea glicemică la subiecții dializați peritoneal.

De asemenea variabilitatea glicemică la pacienții DP cu diabet zaharat poate fi o consecință a absorbției variabile a glucozei din peritoneu, secundară neuropatiei vegetative diabetice.

Până în prezent, variabilitatea glicemică a fost cuantificată doar prin intermediul unui număr limitat de indicatori, astfel influența dializei peritoneale asupra variabilității glicemice nefiind evaluată în detaliu.

I.2.CERCETARE PERSONALĂ

I.2.1.Scop și obiective

Scopul studiului actual îl constituie demonstrarea faptului că evaluarea variabilității glicemice cu ajutorul CGMS la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și boală cronică de rinichi oferă o apreciere de o mai mare acuratețe a statusului metabolic al acestor pacienți comparativ cu metoda clasică de evaluare a echilibrului glicemic respectiv hemoglobina glicată.

În acest scop am avut următoarele obiective:

1.Evaluarea variabilității glicemice la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și boală cronică de rinichi stadiile 3-4.

2. Evaluarea variabilității glicemice la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și boală cronică de rinichi stadiul 5 tratați prin dializă peritoneală continuă ambulatorie respectiv hemodializă.

3. Analiza comparativă a variabilității glicemice la cele trei grupuri de pacienți.

I.2.2. Structurarea loturilor

Studiul actual este un studiu cross-sectiional ce a inclus 85 de pacienți, desfășurat în Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova în perioada Mai 2011-Mai 2013.

Cei 85 de pacienți au fost împărțiți în funcție de prezența diabetului zaharat și a bolii cronice de rinichi în următoarele loturi :

Lotul 1 -25 de pacienți cu boală cronică de rinichi stadiile 3-4 și diabet zaharat tip 2.

Lotul 2- 20 de pacienți boală cronică de rinichi stadiul 5 tratați prin DPCA din care 11 pacienți cu DZ tip 2 și 9 pacienți fără diabet zaharat tip 2.

Lotul 3 - 20 pacienți cu boală cronică de rinichi stadiul 5 tratați prin hemodializă din care 10 pacienți cu DZ tip 2 și 10 pacienți uremici hemodializați fără diabet zaharat tip 2.

Lotul 4 - 20 de pacienți fara afectare renală, cu diabet zaharat tip 2.

Funcția renală normală a fost definită ca eRFG >60 ml/min/1,73 m² și lipsa albuminuriei la două determinări consecutive la interval de 3 luni.

La toți pacienții incluși in studiu s-a montat pentru o perioadă de 72 de ore sistemul de monitorizare continuă a glucozei după o prealabilă instruire a pacienților în ceea ce privește protecția senzorului inserat și calibrarea aparatului.

De asemenea pacienții au fost instruiți pentru calibrarea aparatelor care a trebuit să fie efectuată de cel puțin 4 ori pe zi, la interval de 6 ore.

Pentru calibrarea aparatelor s-a realizat autodeterminarea glicemiei capilare cu ajutorul glucometrului One Touch Select Johnson & Johnson.

I.2.3. Parametrii studiați

Au fost studiați următorii parametri :

- date demografice și antropometrice : vârstă, sex, index de masă corporală (IMC)
- hemoglobina glicozilată (HbA1c)
- albuminurie
- uree
- creatinină
- dozarea glucozei din sângele capilar
- indicii de variabilitate glicemică evaluați de pe înregistrările CGMS cu ajutorul aplicației GlyCulator:

- Glucoza interstițială medie (mg/dl) - **MGI** (media glucozei interstițiale)
- Procentul de timp cu valori ale glucozei mai mari de 180 mg/dl (**% >180mg/dl**) respectiv mai mici decât 70 mg/dl (**% <70mg/dl**)
- Amplitudinea medie a excursiilor glicemice (mg/dl) - **MAGE** - calculată pe baza mediei diferențelor dintre valorile cele mai înalte și cele mai joase consecutive ale glucozei doar pentru diferențe mai mari decât deviația standard (SD). MAGE oferă o măsură a variabilității glicemice în cadrul aceleiași zile cu amplitudine mare și frecvență joasă
- Indexul **M100** calculat ca $[1000 \times [\log_{10}(\text{glucose}/100)]^3]$ ce cuantifică stabilitatea glicemiei raportată la valori ale glucozei de 100mg/dl
- Coeficientul de variație procentuală - **%CV** – calculată ca și raport între deviație standard și glucoza medie
- Dimensiunea fractală – **FD** - calculată pe baza algoritmului Higuchi, descrie variabilitatea glucozei cu amplitudine mică și frecvență înaltă
- Media diferențelor zilnice – **MODD** - calculată ca și media diferențelor absolute între valorile glucozei la momentele de timp corespunzătoare în două zile consecutive. MODD permite astfel estimarea variabilității glicemice între două zile consecutive

- Acțiunea continuă globală a glicemiei nete (Continuous overall net glycemetic action) – **CONGA** - la 1, 2 ,4 și 6 ore - variabilitate glicemică într-o fereastră de timp predeterminată.

I.2.4.Studiul variabilității glicemice la pacienții cu BCR stadiile 3-4

Am inclus în studiu 45 de pacienți (25 de pacienți cu diabet zaharat și BCR, 6M/19F, 67.5±9.2 ani și 20 de pacienți cu diabet zaharat fără BCR, 10M/10F, 57.5±9.0ani) la care s-a montat CGMS pe o perioadă de 72 de ore.

HbA1c a fost mai mare la pacienții cu diabet zaharat și BCR comparativ cu pacienții cu diabet zaharat și fără afectare renală dar diferențele nu au atins semnificație statistică.

Glucosa interstițială medie a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu diabet zaharat și BCR. comparativ cu pacienții cu diabet zaharat fără BCR.

De asemenea pacienții cu diabet zaharat și boală cronică de rinichi au avut procentul de timp cu valori ale glucozei mai mari de 180 mg/dl semnificativ mai mare decât pacienții diabetici fără boală cronică de rinichi.

Procentul de timp cu valori ale glucozei mai mici de 70 mg/dl a fost mai mare la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și BCR comparative cu pacienții diabetici fără BCR dar diferențele nu au fost semnificative statistic.

Pacienții diabetici cu BCR au avut % CV, MAGE și M100 mai mari decât pacienții cu diabet zaharat fără afectare renală dar numai în cazul MAGE și M100 diferențele au fost semnificative statistic.

Toate aceste rezultate au relevat faptul că pacienții cu BCR și diabet zaharat au avut o variabilitate glicemică în cadrul aceleiași zile mai mare decât pacienții diabetici fără afectare renală.

Variabilitatea glicemică între două zile consecutive (cuantificată prin MODD) a fost de asemenea mai mare semnificativ statistic la pacienții cu diabet zaharat și BCR stadiile 3-4 comparativ cu pacienții cu diabet zaharat fără BCR.

Pacientul diabetic cu boală cronică de rinichi a prezentat atât variabilitate glicemică în cadrul aceleiași zile (MAGE) cât și variabilitate glicemică între două zile diferite consecutive (MODD) mai mari comparative cu pacientul cu diabet zaharat fără boală cronică de rinichi.

Concluzii

Pacienții cu boală cronică de rinichi și diabet zaharat tip 2 au prezentat un important dezechilibru metabolic și o semnificativă variabilitate glicemică comparativ cu pacienții diabetici fără boală cronică de rinichi.

Studiul de față subliniază faptul că HbA1c nu este suficientă pentru evaluarea exactă a controlului glicemic, utilizarea parametrilor de variabilitate glicemică de pe înregistrările CGMS aducând un plus de acuratețe.

I.2.5.Studiul variabilității glicemice la pacienții cu BCR stadiul 5 tratați prin dializă peritoneală continuă ambulatorie

Am luat în studiu 32 de pacienți din care 20 de pacienți dializați peritoneal (11 pacienți cu DZ tip 2, 3M/8F, 65.8±10.2 ani , 9 pacienți fără DZ, 4M/5F, 60.2±8.3 ani) și 12 de pacienți cu DZ tip 2 fără afectare renală (5M/7F, 54.6±6.2 ani).

Toti pacienții dializați peritoneal au avut $Kt/V > 1.7$ și la toți pacienții s-a efectuat anterior includerii în studiu testul de echilibrare peritoneală (peritoneal equilibrium test-PET), rezultatele fiind procesate cu ajutorul programului Adequest Baxter PD.

Tuturor pacienților li s-a montat CGMS pe o perioadă de 72 de ore.

În mod paradoxal pacienții diabetici dializați peritoneal au prezentat o valoare mai mică a HbA1c comparativ cu pacienții cu diabet zaharat fără afectare renală dar rezultatele nu au fost semnificative statistic.

Pacienții diabetici dializați peritoneal au avut o glucoză interstițială medie semnificativ mai mare comparativ cu pacienții diabetici fără afectare renală ($p=0,27$).

Procentul de timp cu valori ale glucozei mai mari de 180 mg/dl a fost de asemenea mai mare la pacienții cu diabet zaharat dializați peritoneal comparativ cu pacienții cu diabet zaharat fără afectare renală cât și cu pacienții dializați peritoneal fără diabet zaharat dar diferențele nu au atins semnificația statistică.

Prezența unor valori ale glicemiei peste 180 mg/dl (2.8 ± 1.9) la pacienții dializați peritoneal fără diabet zaharat indică faptul că absorbția de glucoză din

peritoneu este responsabilă pentru scurte perioade de timp de hiperglicemie suținută la acești pacienți.

Pacienții diabetici dializați peritoneal au avut MAGE și MODD mai mari comparativ cu pacienții cu diabet zaharat fără afectare renală dar numai MODD a atins semnificația statistică ceea ce relevă o variabilitate glicemică între două zile consecutivă mai accentuată la acești pacienți.

În ceea ce privește acțiunea continuă a glicemiei nete într-o fereastră de timp predeterminată (CONGA) deși valori au fost net diferite în favoarea pacienților diabetici dializați peritoneal totuși diferențele nu au fost semnificative statistic pentru nicio perioadă de timp.

De asemenea procentul de timp în care pacienții cu prezentat valori ale glicemiei <70mg/dl a fost mai mare la pacienții cu diabet zaharat nedializați indicând faptul că dializa peritoneală protejează pacienții cu și fără diabet zaharat de hipoglicemii.

Deși nu toți parametri de variabilitate glicemică în cadrul aceleiași zile au diferit semnificativ statistic între pacienții diabetici cu și fără dializă peritoneală se poate spune că dializa peritoneală determină variabilitate glicemică mai mare comparativ cu pacienții diabetici nedializați mai ales variabilitate glicemică între două zile consecutive.

Nici un parametru de variabilitate glicemică nu a fost influențat în mod semnificativ de status-ul membranelor al peritoneului.

Concluzii

Studiul actual ofera dovezi că evaluarea variabilității glicemice folosind înregistrările CGMS este mai utilă decât HbA1c în cuantificarea dezechilibrului metabolic la pacienții diabetici cu dializa peritoneală.

Rezultatele studiului au subliniat faptul că dializa peritoneală induce variabilitate glicemică între zile și un control glicemic defectuos, fiind astfel un potențial factor de risc pentru progresia complicațiilor cronice ale diabetului zaharat.

Status-ul membranelor și schema de tratament dialitic nu influențează variabilitatea glicemică la pacienții dializați peritoneal.

I.2.6.Studiul variabilității glicemice la pacienții cu BCR stadiul 5 tratați prin hemodializă

Am luat în studiu 32 de pacienți din care 20 de pacienți hemodializați (10 pacienți cu DZ tip 2, 5M/5F, 58.5±8.2 ani, 10 pacienți fără diabet zaharat, 4M/6F, 38.5±9.9 ani) și 12 pacienți cu diabet zaharat tip 2 fără afectare renală (5M/7F, 52.5±7.3 ani).

Analiza comparativă a parametrilor de variabilitate glicemică a relevat faptul că glucoza interstițială medie în ziua fără dializă la pacienții diabetici hemodializați a fost mai mare comparativ cu pacienții diabetici nedializați în ambele zile cât și cu pacienții hemodializați fără diabet.

De asemenea procentul de timp cu valori ale glucozei > 180 mg/dl a fost mai mare în ziua fără dializă la pacienții diabetici hemodializați comparativ cu pacienții diabetici nedializați cât și cu pacienții hemodializați fără diabet zaharat.

Analizând variabilitatea glicemică în cadrul aceleași zile, cuantificată prin MAGE s-a evidențiat faptul că acesta a fost mai mare la pacienții diabetici hemodializați atât în ziua cu ședința de hemodializă cât și în ziua fără dializă comparativ cu celelalte două grupuri de pacienți indicând faptul că variabilitatea glicemică în cadrul aceleași zile este influențată de metoda de substituție a funcției renale.

Studiul variabilității glicemice între două zile consecutive relevat prin MODD a demonstrat faptul că valoarea acestuia a fost mai mare semnificativ statistic la pacienții diabetici hemodializați comparativ cu pacienții diabetici nedializați.

M100 a fost mai mare atât în prima zi cât și în a doua zi la pacienții diabetici nedializați comparativ cu pacienții hemodializați cu și fără diabet dar diferențele nu au fost semnificative statistic.

Comparând valorile CONGA la 1h, 2h, 4h, 6h din ziua fără dializă la pacienții diabetici hemodializați cu valorile din ziua echivalentă a celorlalte două loturi nu s-au înregistrat diferențe semnificative.

Analizând comparativ parametrii de variabilitate glicemică la pacienții diabetici hemodializați între ziua cu și fără ședința de hemodializă am obținut următoarele rezultate: glucoza interstițială medie ($p=0,048$), % de timp cu valori ale glucozei > 180mg/dl, dimensiunea fractală au fost mai mari în ziua fără ședința de hemodializă.

I.2.7. Analiza comparativă a parametrilor de variabilitate glicemică la pacienții cu BCR în predializă vs hemodializă și dializă peritoneală

Am inclus în studiu 36 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (15 pacienți cu BCR stadiile 3-4, 7M/8F, 66.8 ± 7.8 ani, 10 pacienți cu BCR stadiul 5 tratați prin hemodializă, 5M/5F, $58,50 \pm 8,2$ ani și 11 pacienți cu BCR stadiul 5 tratați prin dializă peritoneală continuă ambulatorie, 3M/8F, 65.8 ± 10.2 ani).

Glucoza interstițială medie a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții diabetici cu boală cronică de rinichi comparativ cu pacienții diabetici hemodializați și la pacienții dializați peritoneal comparativ cu pacienții diabetici hemodializați.

Procentul de timp cu valori ale glucozei > 180 mg/dl, din ziua a doua au fost semnificativ mai mare la pacienții în predializă comparativ cu pacienții diabetici dializați peritoneal. De asemenea, MODD a fost semnificativ mai mare la pacienții diabetici aflați în predializă comparativ cu pacienții dializați peritoneal.

Concluzii

Sumarizând se poate spune că pacienții cu diabet și dializă peritoneală au o variabilitate glicemică în cadrul aceleiași zile mai mare decât pacienții cu diabet zaharat hemodializați dar aceștia din urmă au o variabilitate glicemică între două zile consecutive mai mare.

I.2.8. Predictorii ai controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și BCR stadiile 3-5

Din analiza univariată efectuată, reiese faptul că predictorii pentru dezechilibrul metabolic, cuantificat prin $HbA1c > 6.5\%$ au fost glucoza interstițială medie, procentul de timp cu valori ale glucozei > 180 mg/dl, M100 și MODD.

Regresia liniară multiplă a relevat faptul că numai procentul de timp cu valori ale glucozei > 180 mg/dl este singurul predictor independent al dezechilibrului metabolic cuantificat prin $HbA1c > 6.5\%$.

II. CONCLUZII FINALE

1. CGMS este un instrument util care apreciază cu o mai mare acuratețe variabilitatea glicemică la pacienții cu DZ tip 2 și BCR comparativ cu hemoglobina glicată și automonitorizarea glicemiei capilare, fiind necesare studii viitoare care să identifice modul în care acest sistem de monitorizare poate contribui la îmbunătățirea controlului metabolic și managementului terapeutic la acești pacienți.

2. Pacienții cu diabet zaharat tip 2 și boală cronică de rinichi prezintă o variabilitate glicemică mai mare comparativ cu pacienții cu diabet zaharat fără disfuncție renală indiferent de stadiul evolutiv al bolii cronice de rinichi.

3. Variabilitatea glicemică este influențată de metoda de substituție a funcției renale la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și BCR stadiul 5.

4. Singurul parametru de variabilitate glicemică care este predictor independent pentru dezechilibrul glicemic cuantificat prin HbA1c >6,5% este intervalul de timp cu valori ale glucozei >180mg/dl.