

ARTICOLO ORIGINALE

Variabilità glicemica, variabilità dell'emoglobina glicata, e Time in range (TIR): possibile ruolo nello sviluppo di complicanze del diabete

Glycemic variability, HbA1c variability, and Time in range: emerging role in the development of diabetes complications

Rosalba La Grotta¹, Valeria Pellegrini¹, Francesco Prattichizzo¹, Antonio Ceriello¹

¹IRCCS MultiMedica, Milano.

Corresponding author: antonio.ceriello@multimedica.it

Abstract

Glycated hemoglobin (HbA1c) is the main metric for assessing glycemic control in patients with diabetes. HbA1c senses directly the average blood glucose level but does not intercept fluctuations in blood glucose over time. Recent data suggest that additional metrics of glycemic control hold predictive value for the development of diabetes complications. Glucose and HbA1c variability are both emerging as independent risk factors for the development of complications. The assessment of short-term glycemic variability, measured as a coefficient of variation, is possible with continuous glucose monitoring (CGM), an instrument that also provides data on a recently introduced metric, *i.e.* the Time in Range (TIR). TIR, *i.e.* the percentage of time spent by the patient in the glycemic range between 70 and 180 mg/dl, is associated with with glycemic fluctuations and represents an independent risk factor for the development of complications. More recently, the use of an additional metric has been proposed, which is the Time In Tight Range (TITR), *i.e.* the percentage of time spent by the patient in the glycemic window between 70 and 140 mg/dl, for which data are beginning to emerge from cohorts of patients with type 1 diabetes.

In this review, we will discuss the main findings relative to the impact of TIR, glucose variability, and HbA1c variability on the development of complications, highlighting also the possible influence of selected glucose-lowering drugs on these metrics.

KEY WORDS diabetes; TIR; HbA1c; glycemic variability; HbA1c variability; complications; cardiovascular diseases.

Riassunto

L'emoglobina glicata (HbA1c) rappresenta la principale metrica di misurazione del controllo glicemico nei pazienti diabete. La HbA1c dipende direttamente dal livello medio di glucosio nel sangue ma non intercetta



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation La Grotta R, Pellegrini V, Prattichizzo F, Ceriello A. Variabilità glicemica, variabilità dell'emoglobina glicata, e Time in range (TIR): possibile ruolo nello sviluppo di complicanze del diabete. JAMD 27:15-21, 2024.

DOI 10.36171/jamd 24.27.1.3

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received March, 2024

Accepted April, 2024

Published May, 2024

Copyright © 2024 R. La Grotta. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Competing interest The Author declares no competing interests.

le fluttuazioni della glicemia nel tempo. Dati recenti suggeriscono che ulteriori metriche di controllo glicemico hanno un valore predittivo per lo sviluppo di complicanze nel diabete. Ad esempio, la variabilità della glicemia e dell'HbA1c sembrano entrambi rappresentare fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di complicanze. La misurazione della variabilità glicemica, misurata come coefficiente di variazione, è possibile grazie all'utilizzo del monitoraggio continuo del glucosio (CGM), strumento che restituisce anche i dati relativi ad una metrica di recente introduzione, *i.e.* il Time In Range (TIR). Il TIR, ovvero la percentuale di tempo speso dal paziente nella finestra glicemica compresa tra 70 e 180 mg/dL, è correlato alle fluttuazioni glicemiche e rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di complicanze. Più recentemente, è stato proposto l'utilizzo di un'ulteriore metrica che è il Time In Tight Range (TITR), ovvero la percentuale di tempo speso dal paziente nella finestra glicemica compresa tra 70 e 140 mg/dL, per la quale iniziano ad emergere dati derivanti da coorti di pazienti con diabete di tipo 1. In questa rassegna parleremo dei principali risultati sull'influenza del TIR, della variabilità del glucosio e dell'HbA1c sullo sviluppo delle complicanze ed evidenzieremo il possibile impatto di alcuni farmaci su queste metriche.

PAROLE CHIAVE diabete; TIR; emoglobina glicata; variabilità glicemica; complicanze; patologie cardiovascolari.

Introduzione

L'emoglobina glicata (HbA1c) rappresenta il valore medio glicemico degli ultimi 3 mesi ed è il principale marcatore utilizzato per valutare il controllo glicemico. A livello terapeutico, l'HbA1c è il principale parametro utilizzato nei pazienti con diabete, soprattutto per il suo ruolo dimostrato nel predire lo sviluppo delle sue complicanze, in particolare quelle micro-vascolari⁽¹⁾. Se si considerano invece quelle macro-vascolari, l'associazione tra HbA1c e sviluppo di complicanze non risulta sempre lineare, con diversi fattori ad influenzare la relazione tra controllo glicemico e patologie cardiovascolari (CVD)^(2,3). Diversi studi derivanti da coorti osservazionali o analisi post hoc di trial hanno utilizzato una grande varietà di metriche per studiare gli effetti della variabilità della glicemia sullo sviluppo di complicanze, testimoniando l'utilità ma anche la scarsa possibilità di applicazione nella pratica clinica⁽⁴⁾.

L'introduzione del CGM ha semplificato la valutazione della variabilità del glucosio, in quanto questa tecnologia consente di identificare rapidamente il coefficiente di variazione (CV) del glucosio durante 14 giorni ed anche la percentuale di tempo che una persona trascorre con i livelli ematici di glucosio in un intervallo target, definendo quindi un parametro intuitivo definito come il Time In Range (TIR), ovvero la percentuale di tempo spesa dal paziente nel range 70-180 mg/dL di glucosio ematico⁽⁴⁾. Questo articolo riassume brevemente i lavori che mostrano un'associazione tra la variabilità del glucosio, la variabilità dell'HbA1c, ed il TIR nello sviluppo delle complicanze legate al diabete.

Definizione di variabilità a breve e lungo termine e relative metriche

La variabilità glicemica è definita dalla valutazione delle oscillazioni del glucosio o di altri marcatori dell'omeostasi del glucosio in un determinato intervallo di tempo. Questa definizione comprende due tipi principali di misurazioni: la variabilità glicemica a breve termine, rappresentata sia dalla variabilità glicemica intra-giornaliera che da quella inter-giornaliera, e la variabilità glicemica a lungo termine, basata su misure ripetute in un periodo di tempo più ampio, che di solito riguardano l'HbA1c, ma eventualmente anche la glicemia a digiuno e/o postprandiale⁽⁵⁾. La maggior parte di queste metriche sono difficilmente utilizzabili nella pratica clinica, soprattutto quando la variabilità del glucosio a breve termine è stimata attraverso l'automonitoraggio della glicemia (SMBG). Attualmente, il CGM è il metodo migliore per stimare la variabilità glicemica a breve termine⁽⁶⁾. Tra le varie metriche misurate dal software CGM, il CV della misurazione a 14 giorni del CGM e il TIR sono probabilmente i più utili per la pratica clinica, poiché un gruppo di esperti ha proposto soglie specifiche per differenziare il controllo glicemico labile da quello stabile. In effetti, l'American Diabetes Association (ADA)⁽⁷⁾ suggerisce un CV > 36% per identificare i pazienti con un'elevata variabilità a breve termine, mentre un TIR di almeno il 70%, che corrisponde a 16 ore e 48 minuti nell'arco di una giornata, è proposto come accettabile. Quindi il TIR non è una metrica della variabilità in quanto descrive solo il tempo trascorso dal paziente nell'intervallo di glicemia 70-180 mg/dL. Tuttavia, il TIR insieme al Time Below Range (TBR) < 70 mg/dL sono

misure surrogate della variabilità a breve termine⁽⁸⁾. È interessante notare inoltre che il TIR è correlato anche alla variabilità dell'HbA1c da visita a visita⁽⁹⁾. La Figura 1 sintetizza graficamente i fenomeni intercettati dalla variabilità glicemica, dalla variabilità dell'HbA1c e dal TIR.

Più recentemente, è stato proposto l'utilizzo di un range più stringente per definire la normoglicemia. Il Time In Tight Range (TITR) è definito come un intervallo di glicemia compreso tra 70 e 140 mg/dL. In una consensus recente⁽⁶⁾, si è discussa la necessità di adeguare questi intervalli e obiettivi sulla base di nuove osservazioni. Ad esempio, uno studio prospettico condotto su bambini e adulti, escludendo gli individui in gravidanza, ha dimostrato che i soggetti senza diabete trascorrono il 96% del tempo tra 70 e 140 mg/dL di glicemia⁽¹⁰⁾. Raramente raggiungono livelli di glucosio tra 140 e 180 mg/dL, e se lo fanno, questo avviene dopo i pasti e per un breve intervallo di tempo⁽⁷⁾. Pertanto, è stato proposto che la percentuale di tempo in cui la glicemia rientra nel range tra i 70 e i 140 mg/dL (ovvero TITR) possa rappresentare meglio il tempo speso dal paziente in una "normoglicemia" più rappresentativa di un contesto fisiologico⁽¹⁰⁾. Studi recenti condotti soprattutto in pazienti con diabete di tipo 1 (T1D) mostrano la possibilità utilità di questo parametro e queste evidenze preliminari suggerirebbero un target del 50% come quello più appropriato al momento per questa nuova metrica⁽⁶⁾. Le raccomandazioni relative ad i vari target suggeriti per le metriche derivanti da CGM sono sintetizzate nella Tabella 1.

La variabilità dell'HbA1c definisce le fluttuazioni a lungo termine. Mentre sono state utilizzate diverse

metriche per studiare il suo impatto sulle complicanze legate al diabete, quali ad esempio la deviazione standard delle varie misure di glicata registrate in visite successive, la maggior parte di esse sono difficilmente utilizzabili nella pratica clinica⁽⁵⁾. Recentemente è stata proposta un'alternativa interessante: il HbA1c variability score (HVS) è calcolato come la percentuale del numero di variazioni di HbA1c > 0,5% in un individuo, un cut-off proposto empiricamente⁽¹¹⁾. Nello specifico, l'HVS è uguale al numero di fluttuazioni di HbA1c > 0,5% (numero totale di misurazioni - 1) × 100. Come esempio pratico, se un individuo ha mostrato 2 Δ HbA1c > 0,5% nelle ultime 5 visite, si ottiene un HVS del 50%. Poiché solo due studi hanno convalidato questo approccio, non è non è chiaro quale cut-off debba essere considerato "pericoloso" per lo sviluppo di complicanze^(11, 12); tuttavia, pazienti con un HVS > 40% presentavano già un aumento del rischio di CVD rispetto ai pazienti con 0 < HVS < 20%, suggerendo che 2 oscillazioni di HbA1c > 0,5% ogni 5 visite potrebbero in futuro essere considerati un fattore di rischio per malattie cardiovascolari⁽¹¹⁾.

Relazione tra la variabilità del glucosio, dell'HbA1c e TIR con le complicanze del diabete

Un gran numero di studi osservazionali e di analisi post hoc di trial ha dimostrato che la variabilità del glucosio a lungo termine, valutata come variabilità da visita a visita sia del glucosio a digiuno che dell'HbA1c a digiuno, sono correlate ad

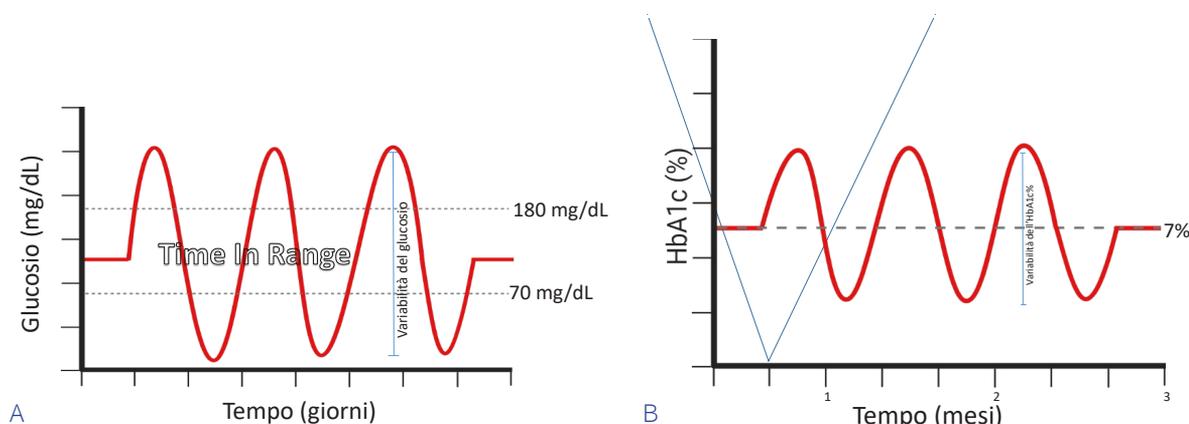


Figura 1 | In A, rappresentazione grafica della variabilità glicemica e del Time in Range (TIR). In B, rappresentazione grafica della variabilità dell'emoglobina glicata.

Tabella 1 | Target suggeriti dall'Advanced Technologies&Treatments for Diabetes⁽⁶⁾ e dall'ADA⁽⁷⁾ relativi al coefficiente di variazione e al TIR nel diabete non gestazionale, utilizzando dati derivati dal monitoraggio continuo del glucosio per 14 giorni.

Variabile	Range Relativo	Target suggerito	Note
Coefficiente di variazione	-	36%	Si raccomanda un target del 33% in caso di trattamento con insulina o sulfaniluree
Time In Range (TIR)	70-180 mg/dL o 3.9-10.0 mmol/L	>70% equivalente a >16 ore 48 minuti al giorno	>50% in caso di pazienti anziani o a rischio
Time Below Range (TBR)	<70 mg/dL o <3.9 mmol/L	<4% (1 ora)	<1% in caso di pazienti anziani o a rischio
Ipoglicemia severa	<54 mg/dL o 3.0 mmol/L	<1% (15 minuti)	Da evitare sempre se possibile
Time Above Range (TAR)	>180 mg/dL o 10.0 mmol/L	<25% (6 ore)	Più tollerato nei soggetti a rischio
Time Above Range (iperglicemia severa)	>250 mg/dL o 13.9 mmol/L	<5% (1 ora e 12 minuti)	<10% in caso di pazienti anziani o a rischio
Time In Tight Range (TITR)	70-140 mg/dL o 3.9-7.8 mmol/L	>50% (12 ore)	Studi solo su T1D, indicazioni preliminari

un aumento del rischio di complicanze micro e macro-vascolari e di mortalità per tutte le cause nei pazienti con T1D e diabete di tipo 2 (T2D)⁽¹¹⁻²⁵⁾. Meno evidenze sono disponibili per la variabilità del glucosio a breve termine, probabilmente a causa della difficoltà intrinseca di cogliere l'associazione con lo sviluppo di complicanze che si osservano invece a lungo termine, come ad esempio la mortalità; tuttavia, la variabilità glicemica nell'arco della giornata è stata associata sia ad un rischio di sviluppare malattie cardiovascolari nell'arco di 10 anni in pazienti con diabete ben controllato⁽²⁶⁾ che alla stabilità della placca, indipendentemente dal diabete⁽²⁷⁾.

Studiando il contributo della variabilità dell'HbA1c allo sviluppo di complicanze, due studi^(11,25) hanno evidenziato che nei pazienti con valori di HbA1c a target secondo le linee guida internazionali, cioè con valori medi di HbA1c <7%, si ha una maggiore associazione con gli eventi macro-vascolari rispetto a soggetti con valori superiori al target^(11,25). Questo suggerisce che va posta una particolare attenzione alle oscillazioni dell'HbA1c nei soggetti con T2D con un buon controllo glicemico.

Essendo una metrica di recente sviluppo, non sono presenti molti studi in cui si analizza la relazione tra TIR e lo sviluppo di complicanze. Ciononostante, alcuni studi hanno già dimostrato che un TIR basso è strettamente correlato alle principali complicanze micro-vascolari^(28,29) e che può predire prospetticamente sia la mortalità cardiovascolare che quella per tutte le cause nei pazienti con T2D⁽³⁰⁾. Inoltre è interessante notare che i pazienti nel range di TIR 71-85% presentavano un rischio di mortalità per tutte le cause (ma non di mortalità cardiovascolare) maggiore rispetto a

quelli nel range > 85%, suggerendo che l'aumento di TIR al di sopra della soglia suggerita dalle linee guida (Tabella 1) potrebbe fornire ulteriori benefici ai pazienti, un'ipotesi che merita ulteriori approfondimenti.

Meccanismi patogenetici indotti dalle fluttuazioni del glucosio

Sono stati proposti diversi meccanismi come possibili mediatori dell'effetto dannoso della variabilità del glucosio sul sistema cardiovascolare. Tra questi, lo stress ossidativo, l'infiammazione di basso grado e la disfunzione endoteliale sono coinvolti nell'eziopatogenesi dell'aterosclerosi⁽³¹⁾. Evidenze *in vivo* e *in vitro* supportano il postulato secondo cui le oscillazioni del glucosio, rispetto all'iperglicemia stabile nel tempo, promuovono uno stato pro-ossidativo e pro-infiammatorio più sostenuto, che si riflette anche in una peggiore funzione endoteliale^(4,32). Non è da escludere che tali meccanismi siano indotti anche dalla variabilità dell'HbA1c da visita a visita⁽³³⁾.

L'esposizione a periodi intermittenti di iperglicemia favorisce alterazioni epigenetiche di lunga durata che sono alla base dell'attivazione cronica di pathway ossidativi, infiammatori e dannosi, anche quando HbA1c è al target⁽³⁴⁾. Inoltre, l'alta variabilità glicemica è legata anche ad un elevato tasso di eventi ipoglicemici⁽³⁵⁾, che a loro volta rappresentano un fattore di rischio indipendente sia per la progressione dell'aterosclerosi che per lo sviluppo di eventi cardiovascolari⁽³⁶⁾.

Farmaci ipoglicemizzanti che riducono la variabilità e il TIR

Recentemente sono stati introdotti nuovi farmaci ipoglicemizzanti che, tra i vari meccanismi di azione, sono in grado di attenuare alcune caratteristiche della variabilità del glucosio. Ad esempio, l'insulina degludec e l'insulina glargine U300 sono in grado di ridurre eventi ipoglicemici notturni, se comparati con insulina glargine U100⁽³⁷⁾. Sono state effettuate altre prove rispetto agli agonisti del recettore del glucagone-like peptide-1 (GLP-1) che dimostrano la riduzione dell'iperglicemia postprandiale, della variabilità del glucosio e degli episodi ipoglicemici nella T2D⁽³⁸⁾, mentre la liraglutide è in grado di ridurre la variabilità del glucosio anche nel T1D⁽³⁹⁾. Dati simili sono disponibili per gli inibitori del trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2)⁽⁴⁰⁾. A questo proposito, quest'ultima classe di farmaci sono particolarmente interessanti in quanto sono l'unica classe di agenti che promuovono l'eliminazione del glucosio senza l'intervento dell'insulina. Da notare che sia gli agonisti del recettore del GLP-1, che gli inibitori del SGLT-2, hanno dimostrato benefici cardiovascolari e renali⁽⁴¹⁾. La loro capacità di stabilizzare i livelli di glucosio nel tempo potrebbe, eventualmente, affiancare altri meccanismi per spiegare tale effetto benefico sul sistema cardiorenale.

Le sulfoniluree, al contrario, sono associate ad una maggiore probabilità di episodi ipoglicemici e, più in generale, sono stati collegati ad un maggior grado di variabilità del glucosio⁽⁴²⁾. Sebbene siano ancora un'opzione per la gestione del diabete nella maggior parte delle linee guida, quelle più recenti enfatizzano l'utilizzo, quando non controindicato, delle nuove classi di farmaci caratterizzate da comprovata sicurezza e beneficio cardiovascolare⁽⁴³⁾. È importante sottolineare che anche l'attività fisica moderata sia in grado di ridurre la variabilità glicemica nei pazienti con T2D⁽⁴⁴⁾, anche se sono necessari ulteriori studi per supportare questa ipotesi. Relativamente al TIR, i pazienti con T1D hanno dimostrato di mantenere il TIR stabile o per lo meno al di sopra del target del 70%, con pochi eventi di ipoglicemia e bassa variabilità del glucosio quando si utilizzano i sistemi di somministrazione di Insulina Automatizzata⁽⁴⁵⁾.

Conclusioni

L'utilizzo della sola emoglobina glicata come unico parametro di valutazione del controllo glicemico si sta rivelando un approccio insufficiente a categorizzare il rischio micro- e cardiovascolare dei pazienti con diabete. Metriche derivanti dall'utilizzo del CGM, quali il CV del glucosio ed il TIR misurati durante una finestra di 14 giorni, sembrano avere un ruolo predittivo per lo sviluppo di complicanze. Evidenze crescenti suggeriscono un ruolo non ridondante per questi parametri, che potrebbero avere un valore intrinseco anche indipendentemente tra loro e dalla HbA1c. In modo simile, la variabilità di quest'ultima sembra associata ad un aumentato rischio micro- e macro-vascolare, in modo particolare in pazienti con buon controllo glicemico. Tuttavia, non è ancora noto se l'utilizzo di queste misure riesca ad intercettare completamente l'aumentato rischio CVD dei pazienti con TD1 e TD2. D'altro canto, un controllo stringente del CV del glucosio e del TIR è associato in ogni caso ad un miglioramento della glicata, promuovendo quindi un possibile circolo virtuoso nel controllo metabolico. Le nuove tecnologie possono svolgere un ruolo fondamentale nello sviluppo di una strategia sostenibile e mirata per controllare gli aspetti multiformi del controllo della glicemia, in particolare con l'aiuto dell'intelligenza artificiale. Inoltre, le nuove classi di farmaci potrebbero contribuire in modo consistente a raggiungere l'ambizioso obiettivo di una gestione moderna e olistica del controllo glicemico.

Studi volti a verificare il contributo e il peso che ciascuna variabile ha sulle complicanze a lungo termine sono necessari per rivelare definitivamente la combinazione di marcatori più efficace nel predire le stesse.

Funding

Il presente lavoro è sostenuto dal Ministero della Salute tramite Ricerca Corrente assegnata a IRCCS MultiMedica.

Authors' contribution

RLG, VP, FP, e AC hanno concettualizzato il manoscritto, collezionato la letteratura e scritto il lavoro. Tutti gli autori approvano la versione finale dell'articolo.

Bibliografia

- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405-412, 2000.
- Prattichizzo F, de Candia P, De Nigris V, et al. Legacy effect of intensive glucose control on major adverse cardiovascular outcome: systematic review and meta-analyses of trials according to different scenarios. *Metabolism* 110:Article 154308, 2020.
- Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, et al. (2014); Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 371:1972-1982, 2014.
- Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(3):221-230, 2019.
- Ceriello A, Prattichizzo F, Phillip M, et al. Glycaemic management in diabetes: old and new approaches. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 10(1):75-84, 2021.
- Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, Arreaza-Rubin G, Beck RW, Bergenstal RM, Buckingham BA, Carroll J, Ceriello A, Chow E, Choudhary P, Close K, Danne T, Dutta S, Gabbay R, Garg S, Heverly J, Hirsch IB, Kader T, Kenney J, Kovatchev B, Laffel L, Maahs D, Mathieu C, Mauricio D, Nimri R, Nishimura R, Scharf M, Del Prato S, Renard E, Rosenstock J, Saboo B, Ueki K, Umpierrez GE, Weinzimer SA, Phillip M. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 11(1):42-57, 2023.
- American Diabetes Association (2021); Glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care* 44(Supplement 1):S73-S84.
- Toschi E, Slyne C, Sifre K, et al. The relationship between CGM-derived metrics, A1C, and risk of hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 43:2349-2354, 2020.
- Tsuchiya T, Saisho Y, Murakami R, et al. Relationship between daily and visit-to-visit glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Endocr. J* 67(8):877-881, 2020.
- Shah VN, DuBose SN, Li Z, et al. Continuous Glucose Monitoring Profiles in Healthy Nondiabetic Participants: A Multicenter Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 107(4):e1775-e1776, 2022.
- Li S, Nemeth I, Donnelly L, et al. Visit-to-visit HbA1c variability is associated with cardiovascular disease and microvascular complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 43:426-432, 2020.
- Forbes A, Murrells T, Mulnier H, et al. Mean HbA1c, HbA1c variability, and mortality in people with diabetes aged 70 years and older: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 6:476-486, 2018.
- Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 37:2359-2365, 2014.
- Zinman B, Marso SP, Poulter NR et al. DEVOTE study group. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE2). *Diabetologia* 61:48-57, 2018.
- Zhou JJ, Schwenke DC, Bahn G, et al. Glycemic variation and cardiovascular risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care* 41:2187-2194, 2018.
- Echouffo-Tcheugui JB, Zhao S, Brock G, et al. Visit-to-visit glycemic variability and risks of cardiovascular events and all-cause mortality: the ALLHAT Study. *Diabetes Care* 42:486-493, 2019.
- Sheng CS, Tian J, Miao Y, et al. Prognostic significance of long-term HbA1c variability for all-cause mortality in the ACCORD Trial. *Diabetes Care* 43:1185-1190, 2020.
- Ceriello A, Ofstad AP, Zwiener I, et al. Empagliflozin reduced long term HbA1c variability and cardiovascular death: insights from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Cardiovasc. Diabetol.* 19:176, 2020.
- Scott ES, Januszewski AS, O'Connell R; et al. Long-term glycemic variability and vascular complications in type 2 diabetes: post-hoc analysis of the FIELD Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 105:dga361, 2020.
- Kaze AD, Santhanam P, Erqou S, et al. Long-term variability of glycemic markers and risk of all-cause mortality in type 2 diabetes: the Look AHEAD study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 8:e1753, 2020.
- Takao T, Matsuyama Y, Yanagisawa H, et al. Association between HbA1c variability and mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 28:494-499, 2014.
- Cardoso CRL, Leite NC, Moram CBM, et al. Long-term visit-to-visit glycemic variability as predictor of micro- and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. *Cardiovasc. Diabetol.* 17:33, 2018.
- Segar MW, Patel KV, Vaduganathan M, et al. Association of long-term change and variability in glycemia with risk of incident heart failure among patients with type 2 diabetes: a secondary analysis of the ACCORD Trial. *Diabetes Care* 43:1920-1928, 2020.
- Lee IT. Mean and variability of annual haemoglobin A1c are associated with high-risk peripheral artery disease. *Diab Vasc Dis Res* 17:1479164120909030, 2020.
- Sato M, Inaishi J, Saisho Y, et al. 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. *J Diabetes Investig* 12(12):2190-2196, 2021.
- Tang X, Li S, Wang Y, et al. Glycemic variability evaluated by continuous glucose monitoring system is associated with the 10-y cardiovascular risk of diabetic patients with well-controlled HbA1c. *Clin Chim Acta* 461:146-150, 2016.
- Gohbara M, Hibi K, Mitsuhashi T, et al. Glycemic variability on continuous glucose monitoring system correlates with non-culprit vessel coronary plaque vulnerability in patients with first-episode acute coronary syndrome—Optical Coherence Tomography Study. *Circ J* 80:202-210, 2016.
- Lu J, Ma X, Zhou J, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 41:2370-2376, 2018.
- Mayeda L, Katz R, Ahmad I, et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care* 8:Article e991, 2020.
- Lu J, Wang C, Shen Y, et al. Time in range in relation to all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes.

- tes: a prospective cohort study. *Diabetes Care* 44:549–555, 2021.
31. Prattichizzo F, De Nigris V, Spiga R, et al. Inflammation and metaflammation: the yin and yang of type 2 diabetes. *Ageing Res Rev* 41:1–17, 2018.
32. Ceriello A. Glucose variability and diabetic complications: is it time to treat? *Diabetes Care* 43:1169–1171, 2020.
33. Monnier L, Colette C, Owens D. Glucose variability and diabetes complications: risk factor or biomarker? Can we disentangle the “Gordian knot”? *Diabetes Metab.* 47:101225, 2021.
34. Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic vascular complications and metabolic memory: the 2020 Edwin Bierman Award Lecture. *Diabetes* 70:328–337, 2021.
35. Monnier L, Wojtusciszyn A, Colette C, et al. The contribution of glucose variability to asymptomatic hypoglycemia in persons with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 13:813–818, 2011.
36. Hanefeld M, Duetting E, Bramlage P. Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes—a systematic review. *Cardiovasc Diabetol* 12:135, 2013.
37. Home P. The evolution of insulin therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 175:Article108816, 2021.
38. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes-state-of-the-art. *Mol Metab* 46:Article 101102, 2021.
39. Crisci I, Aragona M, Politi KS, et al. GLP-1 receptor agonists in type 1 diabetes: a proof-of-concept approach. *Acta Diabetol* 52:1129–1133, 2015.
40. Boeder S, Edelman SV. Sodium-glucose cotransporter inhibitors as adjunctive treatment to insulin in type 1 diabetes: a review of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 21:62–77, 2019.
41. Prattichizzo F, de Candia P, Ceriello A. Diabetes and kidney disease: emphasis on treatment with SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Metabolism* 120:154799, 2021.
42. Ceriello A. Is it time to ban sulfonylureas? *J Diabetes* 12:848–850, 2020.
43. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *EurHeart J* 41(2):255–323, 2020.
44. Farabi SS, Carley DW, Smith D, et al. Impact of exercise on diurnal and nocturnal markers of glycaemic variability and oxidative stress in obese individuals with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. *Diab Vasc Dis Res* 12:381–385, 2015.
45. Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, et al. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet* 397:208–219, 2021.