



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Fernanda Augustini Rigon

AVALIAÇÃO DO PERFIL GLICÊMICO DE PACIENTES COM CIRROSE POR MEIO
DE MONITORAMENTO AMBULATORIAL CONTÍNUO POR SISTEMA *FLASH*

Florianópolis

2022

Fernanda Augustini Rigon

AVALIAÇÃO DO PERFIL GLICÊMICO DE PACIENTES COM CIRROSE POR MEIO
DE MONITORAMENTO AMBULATORIAL CONTÍNUO POR SISTEMA *FLASH*

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo de Lucca Schiavon
Coorientadora: Profa. Dra. Simone Van de Sande Lee

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Rigon, Fernanda Augustini
Avaliação do perfil glicêmico de pacientes com cirrose
por meio de monitoramento ambulatorial contínuo por sistema
flash / Fernanda Augustini Rigon ; orientador, Leonardo de
Lucca Schiavon, coorientadora, Simone Van de Sande Lee,
2022.
114 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Ciências Médicas-Novo, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas-Novo. 2. Diabetes mellitus. 3.
Cirrose hepática. 4. Monitorização contínua da glicose. 5.
Hemoglobina glicada. I. de Lucca Schiavon, Leonardo. II.
Van de Sande Lee, Simone. III. Universidade Federal de
Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas-Novo. IV. Título.

Fernanda Augustini Rigon

AVALIAÇÃO DO PERFIL GLICÊMICO DE PACIENTES COM CIRROSE POR MEIO
DE MONITORAMENTO AMBULATORIAL CONTÍNUO POR SISTEMA *FLASH*

O presente trabalho em nível de Doutorado foi avaliado e aprovado, em 12 de setembro de
2022, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Profa. Dra. Esther Buzaglo Dantas Correa
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Dra. Maria Isabel Cunha Vieira Cordioli
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Dra. Rose Marie Mueller Linhares
Universidade do Sul

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado
adequado para obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas.

Insira neste espaço a
assinatura digital

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Insira neste espaço a
assinatura digital

Prof. Dr. Leonardo de Lucca Schiavon
Orientador

Florianópolis, 2022.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço aos meus pais que nunca mediram esforços para me proporcionar uma excelente educação. E ao meu marido, Gustavo, por estar sempre ao meu lado, me incentivando, aconselhando e acompanhando toda trajetória.

Ao meu orientador Prof. Dr. Leonardo de Lucca Schiavon, por permitir que eu fosse sua orientanda, por dividir os seus conhecimentos, pela confiança, incentivo e auxílio em todo processo. E a Profa. Dra. Simone Van de Sande Lee, minha coorientadora, que esteve presente em cada etapa da pesquisa, por acreditar em mim, me incentivar, apoiar e contribuir tanto com a execução desse trabalho.

Agradeço ao Prof. Dr. Alexandre Hohl e Prof. Dr. Marcelo Fernando Ronsoni, os quais também contribuíram muito na elaboração e me apoiaram do início ao fim para finalizar esse projeto. Agradeço ainda aos colegas do Serviço de Endocrinologia do HU-UFSC, pelo apoio e incentivo em toda minha formação e aos residentes de endocrinologia pela paciência e ajuda durante a coleta de dados.

Aos amigos e sócios Bruno, Carina, Giovana, e a secretária Jaqueline que estiveram presentes ao meu lado nos últimos anos, que entenderam muitas vezes a minha ausência e sempre incentivaram a minha formação.

Aos funcionários do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago – HU-UFSC/EBSERH e do Sabin Medicina Diagnóstica pelo apoio. Assim como a empresa *Abbott Diabetes Care*, pelo patrocínio dos sensores da pesquisa.

Esta conquista é de todos nós!

RESUMO

O monitoramento do Diabetes *Mellitus* (DM) em pacientes com cirrose pode ser desafiador. A hemoglobina glicada A1c (HbA1c) frequentemente subestima o controle glicêmico nessa população, enquanto o automonitoramento da glicemia capilar falha em verificar de forma adequada as flutuações da glicose ao longo do dia. Nós propomos a avaliar o uso do monitoramento ambulatorial contínuo de glicose por sistema *flash* (FCGM) em pacientes com cirrose hepática (CH). Estudo observacional analítico incluindo 30 pacientes com CH (Child-Pugh B/C): 10 sem DM (G1), 10 com diagnóstico recente de DM pelo teste oral de tolerância a glicose (TOTG) (G2), 10 com diagnóstico prévio de DM (G3). O monitoramento da glicose foi realizado com FCGM durante 56 dias (4 sensores por paciente). Foi calculado o indicador de gestão de glicose (GMI) pela média de glicose dos 56 dias, o qual corresponde aos níveis de HbA1c estimado pelo FCGM. O tempo no alvo (TIR) foi determinado pela porcentagem de tempo em que os valores de glicose permaneceram entre 70–180mg/dL. Exames laboratoriais, incluindo a HbA1c e frutossamina foram realizados no início do estudo (D0) e após 28 e 56 dias. A idade foi maior no G3 (67,20±3,82) vs. G1 (50,80±11,34) e G2 (54,60±8,90). Porém não houve diferença entre os grupos em relação ao IMC, sexo, peptídeo-C, HOMA-IR e variáveis associadas a gravidade da doença hepática. Comparações entre os grupos no D0 mostraram diferenças significativas de HbA1c (4,75±0,43, 5,39±0,95, 6,79±1,41% respectivamente, p=0,000), frutossamina (275,90±36,90, 297,90±24,95, 365,59±76,19μmol/L, p=0,004) e glicemia de jejum (94,10±10,05, 107,20±21,99, 148,50±37,98mg/dL, p=0,001). Comparações entre os grupos quanto aos parâmetros do FCGM após 56 dias, mostraram diferenças significativas de GMI (5,28±0,17, 6,03±0,59, 6,86±1,08%, p=0,000), glicose média (82,79±7,06, 113,39±24,32, 149,14±45,31mg/dL, p=0,000), TIR (70,89±9,76, 80,2±13,55, 57,96±17,96%, p=0,006) e variabilidade glicêmica (26,1±5,0, 28,21±5,39, 35,31±6,85%, p=0,004). Nos pacientes com DM, GMI teve correlação com HbA1c, de forma mais significativa no G3 (r=0,827, p=0,003), do que em G2 (r=0,618, p=0,057). Entretanto, houve discordância entre os valores de GMI e HbA1c em todos os grupos, G1 e G2, sendo a maior diferença encontrada no G2 0,69% (95% IC 0,45-1,33). Quanto ao TIR, G1, G2 e G3 permaneceram 30,95, 11,38 e 12,48% do tempo abaixo do alvo, 69,05, 80,20 e 57,96% do tempo no alvo e 0, 8,42 e 29,56% do tempo acima do alvo, respectivamente. Foram encontradas discordâncias entre HbA1c e GMI em pacientes com CH. O FCGM foi capaz de detectar anormalidades no controle glicêmico que não seriam detectadas pelo acompanhamento com o uso da HbA1c. Apesar de novos estudos serem necessários, esse estudo piloto sugere que o FCGM seja uma forma melhor de avaliação do controle glicêmico de pacientes com CH.

Palavras-chave: diabetes *mellitus*; cirrose hepática; monitorização contínua da glicose; hemoglobina glicada A1c.

ABSTRACT

Managing diabetes (DM) in patients with liver cirrhosis (LC) is challenging. Glycated Hemoglobin (HbA1c) frequently underestimates glycemic control in this population, while self-monitoring of blood glucose fails to adequately check for glucose fluctuations throughout the day. We aimed to evaluate the use of flash glucose monitoring (FGMS) in patients with LC. Analytical observational study including 30 outpatients with LC (Child-Pugh B/C): 10 without DM (G1), 10 newly diagnosed DM by oral glucose tolerance test (G2), and 10 with a previous diagnosis of DM (G3). Glucose levels were monitored using FGMS for 56 days (4 sensors/patient). We calculated the 56-day average Glucose Management Indicator (GMI), which is the expected level of HbA1c based on the average of glucose measurements by FGMS. Time in range (TIR) was determined as the percent of time spent with glucose values within 70-180 mg/dL. Blood tests including HbA1c and fructosamine were performed at baseline, after 28 and 56 days. Age was higher in G3 ($67,20 \pm 3,826$ yo) vs. G1 ($50,80 \pm 11,34$ yo) and G2 ($54,60 \pm 8,90$ yo). Although no differences between groups was found regarding to BMI, gender, c-peptide, HOMA-IR and variables associated with LC severity. Comparisons of FGMS parameters between groups at 56 days showed significant differences in GMI ($5,28 \pm 0,17$, $6,03 \pm 0,59$, $6,86 \pm 1,08\%$, $p=0,000$), average glucose ($82,79 \pm 7,06$, $113,39 \pm 24,32$, $149,14 \pm 45,31$ mg/dL, $p=0,000$), TIR ($70,89 \pm 9,76$, $80,2 \pm 13,55$, $57,96 \pm 17,96\%$, $p=0,006$) and glucose variability ($26,01 \pm 5,0$, $28,21 \pm 5,39$, $35,31 \pm 6,85\%$, $p=0,004$). The 56-day HbA1c average for G1, G2 and G3 were $4,82 \pm 0,39$, $5,34 \pm 1,26$, $6,97 \pm 1,47\%$, respectively. There was discordance between GMI and HbA1c when all groups were considered together, with a mean difference of 0,35% (95% IC 0,07-0,63). In G1, the mean difference was 0,46% (95% IC 0,19-0,73) and in G2 0,69% (95% IC 0,45-1,33). However, there was concordance between values of GMI and HbA1c in G3, with a mean difference of -0,10% (95% IC -0,59-0,38). Regarding TIR, G1, G2 and G3 remained 30,95, 11,38 and 12,48% of the time below range, 69,05, 80,20 and 57,96% in target and 0, 8,42 and 29,56% above range, respectively. Disagreements were found between GMI and HbA1c in patients with LC. FGMS was able to detect abnormalities in glycemic control that would not be detected by monitoring with HbA1c. Although further studies are needed, this pilot study suggests that FGMS is a better way to assess glycemic control in patients with LC.

Keywords: diabetes mellitus; liver cirrhosis; continuous glucose monitoring; glycated hemoglobin A1c.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Índice global de mortalidade por cirrose 2019.....	16
Figura 2	- Número total estimado de adultos com diabetes em 2021.....	18
Figura 3	- Imagem do sensor e leitor do FreeStyle Libre.....	21
Figura 4	- Exemplo das zonas do <i>Consensus Error Grid</i>	22
Figura 5	- Exemplo de Relatório do Perfil Ambulatorial da Glicose (AGP)..	24
Figura 6	- Fluxograma de inclusão dos pacientes.....	30
Figura 7	- Exemplo dados disponíveis no <i>LibreView</i>	42
Figura 8	- Características clínicas e metabólicas da casuística, por grupo.	60
Figura 9	- Variáveis associadas a gravidade da doença hepática.....	61
Figura 10	- Etiologia da cirrose hepática.....	62
Figura 11	- Comparação de Bland-Altman entre GMI e HbA1c em todos os grupos.....	65
Figura 12	- Comparação de Bland-Altman entre GMI e HbA1c no grupo 1..	66
Figura 13	- Comparação de Bland-Altman entre GMI e HbA1c no grupo 2..	66
Figura 14	- Comparação de Bland-Altman entre GMI e HbA1c no grupo 3..	67
Figura 15	- Avaliação de tempo por intervalo glicêmico.....	68
Figura 16	- Exemplo de padrão noturno de hipoglicemias.....	68
Figura 17	- Exemplo de distribuição de hipoglicemias ao longo do dia no grupo 3.....	69

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios de West Haven.....	32
-----------------------------------------	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Estimativa de peso corporal em pacientes com edema.....	32
Tabela 2	- Estimativa de peso corporal de acordo com a intensidade da ascite.....	32
Tabela 3	- Classificação de peso conforme IMC.....	33
Tabela 4	- Classificação de Child-Pugh.....	35
Tabela 5	- Distribuição das variáveis clínicas e laboratoriais em cada grupo.....	59
Tabela 6	- Comparação de dados do FCGM entre os grupos de estudo.....	63
Tabela 7	- Correlações entre GMI e variáveis clínicas, laboratoriais e dados do FCGM, após 56 dias, de acordo com o grupo de estudo.....	64
Tabela 8	- Média do GMI dos 56 dias e HbA1c sérica da última coleta entre os pacientes incluídos e de acordo com o grupo de estudos.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	Associação Americana de Diabetes
AF	Atividade Física
AG	Albumina Glicada
AGP	Perfil Ambulatorial da Glicose
CGM	Monitoramento Contínuo da Glicose
CH	Cirrose Hepática
Cm	Centímetros
Col.	Colaboradores
CV	Cardiovascular
%CV	Porcentagem Coeficiente de Variação
D0	Dia zero (primeira visita)
D28	Dia 28 (28 dias após a primeira visita)
D56	Dia 56 (56 dias após a primeira visita)
DHC	Doença Hepática Crônica
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica
dL	Decilitro
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DM1	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DMG	Diabetes Gestacionar
DP	Desvio Padrão
DRT	Doença Renal em Estágio Terminal
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
GCGM	Sistema Flash de Monitoração da Glicose
g	Grama
G1	Grupo 1
G2	Grupo 2
G3	Grupo 3
GC	Glicemia Capilar
GIG	Grande para Idade Gestacional
GME	Glicemia Média Estimada

GMI	Indicador de Gestão da Glicose
HbA1c	Hemoglobina Glicada A1c
HBV	Hepatite B
HCC	Carcinoma Hepatocelular
HCV	Hepatite C
HD	Hemodiálise
HIIT	Treinamentos Intervalados de Alta Intensidade
HOMA-IR	Homeostase para Resistência à Insulina
HU	Hospital Universitário
IMC	Índice de Massa Corporal
INR	Relação Normatizada Internacional
Kg	Kilograma
L	Litro
m ²	Metro quadrado
MARD	Diferença Relativa Absoluta Média
Mcmol	Micromol
MELD	Modelo para Doença Hepática Terminal
mg	Miligramas
min	Minutos
mm	Milímetros
μU	Microunidade
NASH	Esteatohepatite não Alcoólica
Ng	Nanogramas
Nmol	Nanomol
pg	Picogramas
Pro	Profissional
RI	Resistência Periférica à Insulina
SPSS	Statistical Package for the Social Science
TAP	Atividade de Protrombina
TIR	Tempo no Alvo
TOTG	Teste Oral de Tolerância a Glicose
TSR	Terapia de Substituição Renal
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina

UI Unidade
UTI Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

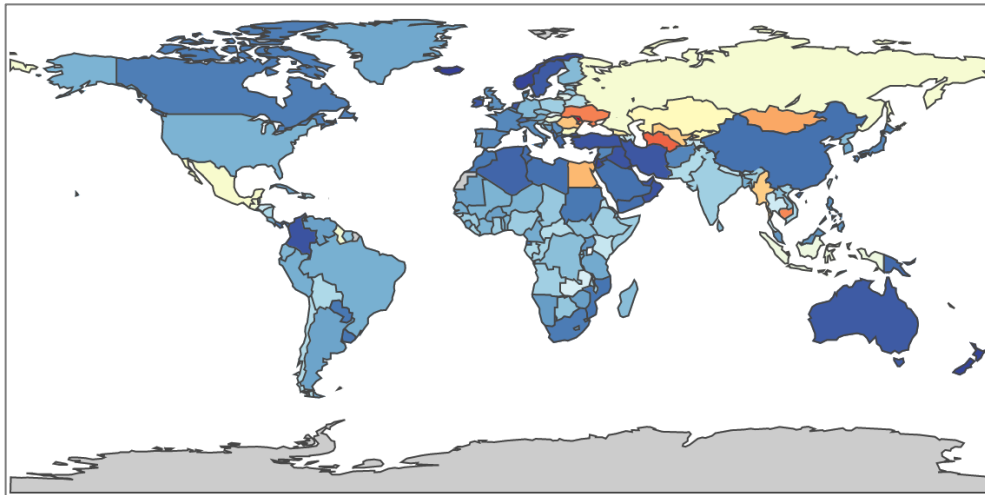
1	INTRODUÇÃO.....	16
2	OBJETIVOS.....	26
2.1	OBJETIVO GERAL.....	26
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
3	JUSTIFICATIVA.....	27
3.1	PARTE 1.....	27
3.2	PARTE 2.....	27
4	MÉTODOS.....	29
4.1	PARTE 1.....	29
4.2	PARTE 2.....	29
4.2.1	População e amostragem.....	29
4.2.2	Procedimentos.....	31
4.2.3	Variáveis sociodemográficas e clínicas.....	31
4.2.4	Parâmetros antropométricos.....	32
4.2.5	Variáveis laboratoriais.....	33
4.2.6	Modelos prognósticos.....	34
4.2.7	Cálculo do modelo de avaliação da homeostase para resistência à insulina (HOMA-IR)	35
4.2.8	Glicemia media estimada (GME).....	35
4.2.9	Sistema de monitoramento contínuo da glicose FeeStyle Libre Pro®.....	36
4.2.10	Diferença entre GMI e HbA1c.....	36
4.2.11	Análise estatística.....	37
4.2.12	Aspectos éticos.....	37
5	RESULTADOS.....	38
5.1	USO DE MONITORIZAÇÃO CONTINUA DE GLICOSE POR SISTEMA <i>FLASH</i> EM SITUAÇÕES ESPECIAIS.....	38
5.2	AVALIAÇÃO DO PERFIL GLICÊMICO DE PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA POR MEIO DO MONITORAMENTO AMBULATORIAL CONTÍNUO POR SISTEMA <i>FLASH</i>	58
6	DISCUSSÃO.....	70

7	CONCLUSÃO.....	75
	REFERÊNCIAS.....	76
	APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA.....	91
	APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	98
	ANEXO A – PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	100
	ANEXO B – ARTIGO PUBLICADO: FLASH GLUCOSE MONITORING SYSTEM IN SPECIAL SITUATIONS.....	103

1 INTRODUÇÃO

A doença hepática crônica (DHC) e a cirrose hepática (CH) são responsáveis por 2 milhões de mortes em todo o mundo a cada ano, além de gerar um alto índice de incapacidade e necessidade de cuidados em saúde (Figura 1) (MOON *et al.*, 2020).

Figura 1 – Índice global de mortalidade por cirrose 2019



Fonte: <https://vizhup.healthdata.org/gbd-compare>

Legenda: Risco de morte por cirrose ajustado para idade (por 100.000 pessoas). Azul escuro – azul claro (0 – 40); amarelo (40 – 50); amarelo - laranja (50 – 60); laranja – vermelho (60 – 70) e vermelho (>70).

Globalmente, 1,5 bilhão de pessoas apresentava DHC em 2017, sendo as etiologias mais frequentes a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (60%), hepatite B (HBV) (29%), hepatite C (HCV) (9%) e doença hepática alcoólica (2%) (JAMES *et al.*, 2018). Lembrando que as etiologias da CH em cada região ou país variam com base nos diferentes fatores de risco (ZHAI *et al.*, 2021). Além disso, o número de pacientes com CH por abuso de álcool e esteatohepatite não alcoólica (NASH) vem aumentando continuamente, necessitando estratégias de prevenção direcionadas (ZHAI *et al.*, 2021).

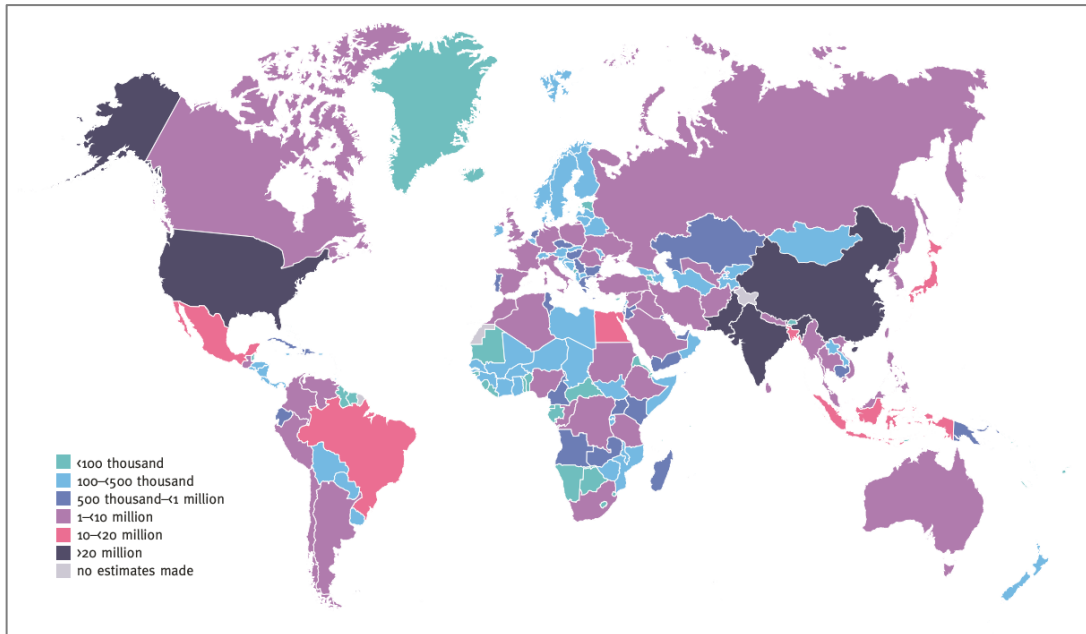
CH corresponde ao estágio final da DHC e está associada a fibrose hepática progressiva. Diabetes *mellitus* (DM) e intolerância à glicose são frequentemente observados em pacientes com CH, uma vez que o fígado desempenha um papel central no metabolismo da glicose (COMAN *et al.*, 2021). Um grande estudo de coorte mostrou que a presença de DM é um fator de risco independente para desenvolver DHGNA, assim como para carcinoma hepatocelular (HCC) (DAVILA *et al.*, 2005). Por

outro lado, CH é uma das principais causas de morte em pacientes com DM (DE MARCO *et al.*, 1999).

Intolerância à glicose e DM secundários a CH ocorrem como resultado da resistência periférica à insulina (RI) e hiperinsulinemia. Vários mecanismos parecem estar envolvidos no aumento da insulina: 1.) a síntese de glicogênio é prejudicada e a hiperglicemia estimula a secreção das células *beta* pancreáticas; 2.) a sensibilidade das células *beta* ao *feedback* negativo da insulina encontra-se reduzida; 3.) a inativação da insulina diminui na lesão hepática; 4.) devido ao desvio portossistêmico, a insulina entra diretamente na circulação sistêmica, sem ser inativada pelo fígado (LI *et al.*, 2021). Essa hiperinsulinemia está associada a uma redução da afinidade dos receptores de insulina, a um menor número de receptores na superfície celular e alterações na função desses receptores. Portanto, a hiperinsulinemia pode induzir a RI. Outro fenômeno secundário à doença hepática que parece contribuir com a RI é o acúmulo de produtos finais de glicação avançada e fatores induzidos por hipoxia (ELKRIEF *et al.*, 2016).

DM é uma doença crônica que atinge taxas alarmantes no mundo todo. Sua prevalência tem aumentado em todas as regiões do mundo nas últimas três décadas. A Federação Internacional de Diabetes estima que 537 milhões de adultos estão vivendo com DM em todo o mundo e prevê um aumento para 643 milhões até 2030 e 783 milhões até o ano de 2045 (Figura 2) (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019).

Figura 2 – Número total estimado de adultos com diabetes em 2021



Fonte: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021

A hemoglobina glicada A1c (HbA1c) permanece como padrão-ouro para monitorar o controle glicêmico de pacientes com DM. Sua formação depende da interação entre a concentração sérica de glicose e a meia-vida dos glóbulos vermelhos e é diretamente proporcional à concentração glicêmica. Aproximadamente 50% da HbA1c é resultado da exposição de glicose dos últimos 30 dias, 40% dos últimos 31 – 90 dias e 10% é formado pela exposição de glicose dos últimos 91 – 120 dias. Portanto, sua medida representa o *status* do nível glicêmico médio dos últimos 2 – 3 meses (SILVA *et al.*, 2018; LENTERS-WESTRA *et al.*, 2013).

Vários fatores afetam a medida de HbA1c, o que pode resultar em níveis falsamente altos ou baixos. Fatores que podem aumentar a HbA1c incluem anemia associada à diminuição de renovação celular (por exemplo, deficiência de ferro, folato e vitamina B12), uremia, hipertrigliceridemia aguda, ingestão crônica de salicilato e opioides. Alguns fatores frequentemente relacionados à doença hepática também podem levar a níveis falsamente elevados de HbA1c, como hiperbilirrubinemia grave (> 20mg/dL) e alcoolismo ativo (SILVA *et al.*, 2018).

Ademais, situações como anemia hemorrágica, hemólise, gestação e ingestão de vitamina E podem falsamente reduzir os níveis de HbA1c. O tratamento previamente padronizado da hepatite C crônica com interferon e ribavirina, também poderia reduzir os níveis de HbA1c, possivelmente devido à hemólise induzida pela

ribavirina. Outro fator importante relacionado à redução dos níveis de HbA1c é a própria cirrose hepática (SILVA *et al.*, 2018). Foi realizado um estudo em 200 pacientes com cirrose descompensada avaliados para transplante hepático, com dosagem de HbA1c e três medidas prévias de glicemia para calcular a HbA1c estimada. Nesse estudo, uma diferença maior de 0,5% entre HbA1c sérica e a estimada foi observada em 47% dos pacientes e a HbA1c sérica foi menor do que 5% em 49% dos casos (NADELSON *et al.*, 2016). As razões para redução dos níveis de HbA1c na cirrose hepática não são completamente compreendidas. Possíveis explicações incluem a reduzida meia-vida dos eritrócitos e a anemia, frequentemente observadas naqueles com doença hepática avançada, devido a sangramentos ou hemólise relacionada ao hiperesplenismo (GONZALEZ-CASAS *et al.*, 2009).

Para diagnosticar distúrbios do metabolismo da glicose em situações em que os resultados da HbA1c não são confiáveis, a melhor opção é o uso da glicemia de jejum ou o teste oral de tolerância a glicose (TOTG) conforme recomendação das principais diretrizes (THE INTERNATIONAL EXPERT COMMITTEE, 2009; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022). No entanto, a glicemia de jejum pode ser normal em 23% dos pacientes com cirrose e diabetes em estágios iniciais, e por isso é recomendado a realização do TOTG nesses pacientes (ELKRIEF *et al.*, 2016; NISHIDA *et al.*, 2006).

A monitorização do DM em pacientes com cirrose avançada pode ser desafiadora, uma vez em que outras opções alternativas também podem ser afetadas pela doença.

A albumina glicada (AG), ao contrário da HbA1c, apresenta valores mais elevados em relação aos níveis plasmáticos de glicose nesses indivíduos, em razão da meia-vida prolongada da albumina sérica, consequente a capacidade reduzida de síntese (WRIGHT *et al.*, 2017; CONSTANTINI *et al.*, 1992).

A frutossamina representa todas as proteínas séricas glicadas durante as últimas 2 a 3 semanas antes da análise. Não é influenciada pela anemia como a HbA1C, além de ser superior em refletir o *status* glicêmico em curto prazo. No entanto, os níveis de frutossamina são fortemente influenciados pela concentração de proteínas séricas e substâncias de baixo peso molecular que coexistem no plasma (por exemplo, bilirrubina, ácido úrico, etc.) (CONSTANTINI *et al.*, 1992, ARMBURSTER, 1987, KOGA, 2010). Ainda que resultados de estudos preliminares tenham indicado que este marcador poderia representar uma ferramenta útil em pacientes com

doenças hepáticas avançadas, é provável que a cirrose hepática influencie negativamente o desempenho da frutossamina (TRENTI *et al.*, 1990). Desta forma, novos estudos são necessários para avaliar a frutossamina como parâmetro de controle glicêmico nesta população.

Indivíduos com DHC apresentam resistência à insulina e hiperinsulinemia, sendo frequentemente observada hiperglicemia pós-prandial. Entretanto, após um jejum noturno, aqueles com cirrose apresentam um perfil metabólico semelhante ao encontrado em indivíduos normais após 2 a 3 dias de jejum, devido ao baixo estoque de glicogênio hepático desses pacientes (OWEN *et al.*, 1983).

A automonitorização da glicemia capilar fornece informações de acordo com a necessidade e indicação da frequência de medidas, o que normalmente acontece antes e após as refeições. No entanto, hipoglicemias noturnas normalmente não são capturadas e não é possível obter informação quanto às oscilações da glicose entre uma medida e outra (HAAK *et al.*, 2017; STAAL *et al.*, 2018).

Recentemente mais difundida, o monitoramento contínuo da glicose (CGM) passou a ser uma ferramenta importante para pessoas com DM, principalmente para detectar possíveis níveis extremos de glicose e para ajudar na decisão quanto ao manejo terapêutico. Ademais, ajuda os pacientes a compreender as variações glicêmicas em resposta aos alimentos e situações que desencadeiam flutuações de seus níveis (BOLINDER *et al.*, 2016; REDDY *et al.*, 2018; HAAK *et al.*, 2017; DOVER *et al.*, 2017; ISH-SHALOM *et al.*, 2016; CAMPBELL *et al.*, 2018; OSKARSSON *et al.*, 2018).

Em 2016, uma nova categoria de CGM, também capaz de avaliar a glicose intersticial, foi disponibilizada: o *Freestyle Libre*® sistema *flash* de monitoração da glicose (FCGM), (*Abbott Diabetes Care*, Alameda, CA). Diferentemente da maioria dos dispositivos de CGM, o *Freestyle Libre*® já vem calibrado de fábrica, não necessitando calibração pelo usuário através da glicemia capilar. Um pequeno sensor, redondo, descartável, com aproximadamente 2 cm de diâmetro, é aplicado na parte posterior do membro superior do indivíduo, com duração de até 14 dias (Figura 1). O sensor é resistente a água até um metro de profundidade, durante um período máximo de 30 minutos. Este, mede continuamente a glicose do líquido intersticial por meio de um pequeno filamento de 5 mm de comprimento por 0,4 mm de largura inserido no subcutâneo, utilizando a tecnologia *wired enzyme*™ (BAILEY *et al.*, 2015).

A leitura da glicose é feita por aproximação do leitor quando desejado, inclusive através da roupa com espessura de até 4 cm. Fornece, além da glicose intersticial atual, dados históricos das últimas 8 horas e uma seta de tendência indicando a velocidade e direção da variação da glicose. Além disso, o sensor mede automaticamente os níveis de glicose a cada minuto, armazenando os valores em intervalos de 15 minutos, sempre que uma leitura com intervalo máximo de 8 horas for realizada, permitindo a análise posterior por meio de *download* dos dados para o *software LibreView* (LEELARATHNA E WILMOT, 2018; MANCINI *et al.*, 2018). Além do leitor, é possível realizar as leituras de glicose e avaliar as demais informações por meio do aplicativo de celular, que permite quando desejado, o compartilhamento dessas informações em tempo real com o médico assistente e familiares.

Figura 3 – Imagem do sensor e leitor do FreeStyle Libre



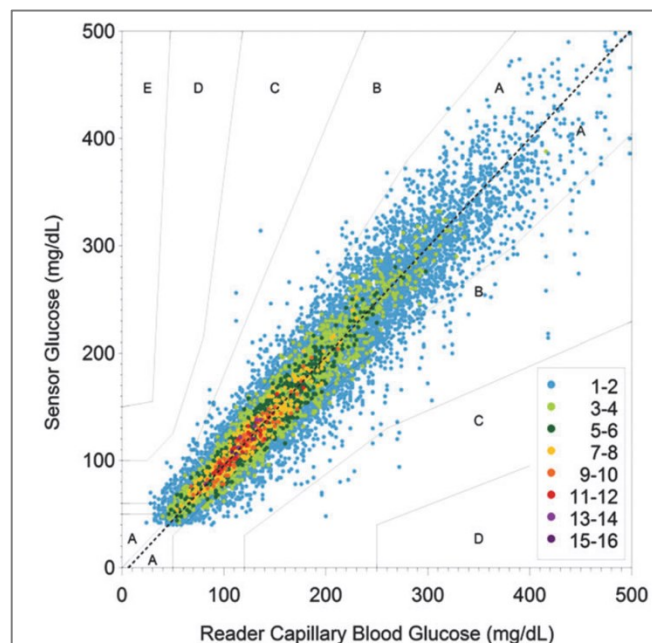
Fonte: www.freestylelibre.abbott/

Devemos ter em mente que os diferentes compartimentos fisiológicos seguem diferentes dinâmicas, incluindo o tempo de atraso do líquido intersticial em refletir os níveis de glicose plasmática. A glicose é transferida do endotélio capilar para o interstício por difusão simples, através de um gradiente de concentração (ZIERLER, 1999; CENGIZ E TAMBORLANE, 2009). Os valores de glicose intersticial são determinados pela taxa de difusão de glicose do plasma e a taxa de captação de glicose pelas células do tecido subcutâneo. Assim, a taxa metabólica celular adjacente e outros fatores como a insulina, o fluxo sanguíneo da área e a permeabilidade capilar, que pode ser alterada por diversos fatores, influenciam os níveis de glicose no interstício (KOSCHINSKY E HEINEMANN, 2001).

Várias métricas estão sendo usadas para caracterizar a acurácia do FCGM. A diferença relativa absoluta média (MARD), compara leituras do sensor com

amostras de glicose plasmática como referência. Quanto menor a MARD, melhor o desempenho do sensor (AJJAN *et al.*, 2018). A precisão dos resultados é avaliada por sua significância clínica de acordo com o *Consensus Error Grid*, uma ferramenta que identifica a frequência de erros e o desempenho do dispositivo. É construído a partir de um gráfico em que um eixo representa os níveis de glicose plasmática e o outro, os valores obtidos pelo sensor. Este gráfico é dividido em zonas (A, B, C, D e E) que separam a magnitude dos erros em uma hierarquia, onde pequenos erros podem ser tolerados com risco mínimo ao paciente, enquanto erros maiores podem causar danos, como mostra o exemplo da Figura 4. Os valores na zona A são considerados clinicamente precisos, não implicando alterações na prática clínica; aqueles na zona B podem levar a mudanças na prática com pouco ou nenhum efeito no resultado clínico; a zona C significa diferenças que levariam à alteração da conduta clínica com provável impacto no seu desfecho; na zona D, essas mudanças de conduta poderiam gerar risco moderado, enquanto na zona E, as mudanças poderiam ter consequências perigosas (PARKES *et al.*, 2000).

Figura 4 – Exemplo das zonas do Consensus Erro Grid



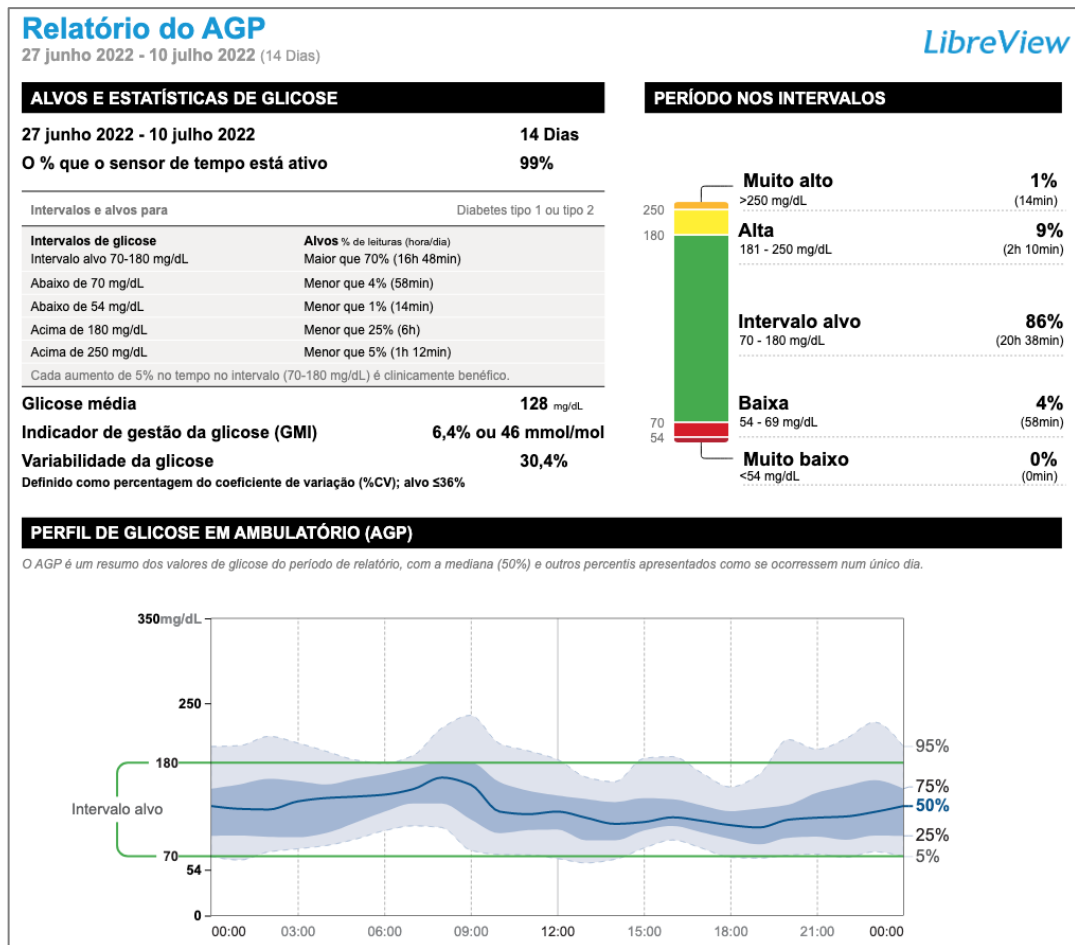
Fonte: Adaptado de Bailey *et al.* (2015)

No estudo de Bailey *et al.* em 2015, foram comparados 25.834 resultados de glicose intersticial pelo sistema de FCGM com medidas de glicose no sangue venoso e capilar. A MARD foi de 11,4 % e 99,7% dos resultados encontrados situaram-se nas

zonas A e B do *Consensus Error Grid* (Figura 4). A precisão do sensor não foi afetada pelas características dos participantes, incluindo idade, tipo de DM, índice de massa corporal (IMC), uso de insulina, ou níveis HbA1c (BAILEY *et al.*, 2015).

O *software LibreView* fornece uma maneira simples para avaliar o controle glicêmico por meio de números, tabelas e gráficos, com armazenamento de dados por até 90 dias (Figura 5). O tempo no alvo (TIR), é o parâmetro mais relevante, o qual determina o período de tempo em que os valores de glicose estiveram dentro do alvo proposto, usualmente definido entre 70 e 180 mg/dL. Além disso, é possível obter a média da glicose no período; a estimativa da HbA1c, atualmente conhecido como indicador de gestão da glicose (GMI); a diferença entre a glicemia mais alta e a mais baixa; a amplitude média de excursão glicêmica; o tempo abaixo do alvo; o tempo acima do alvo; assim como o número de testes realizados por dia pelo usuário (DANNE *et al.*, 2017; BERGENSTAL *et al.*, 2018).

Figura 5 – Exemplo de relatório do perfil ambulatorial da glicose (AGP)



Fonte: elaborado pela autora

O objetivo primário de controle eficaz e seguro da glicose é manter o TIR acima de 70%, enquanto reduzimos o tempo de hipoglicemia menor que 70 mg/dL para menos de 5%. A associação entre TIR e complicações microvasculares do DM foi relatada em estudos prévios, onde indivíduos com retinopatia diabética e doença renal crônica mais avançadas passaram menos tempo no alvo, enquanto o maior tempo no alvo reduziu a frequência destas complicações (BECK *et al.*, 2019; LU *et al.*, 2018). Em análises utilizando dados de ensaios clínicos randomizados, um TIR (70 – 180mg/dL) de 70% e 50%, correspondeu a uma HbA1c de aproximadamente 7 e 8%, respectivamente. Enquanto um aumento do TIR em 10% associou-se a uma diminuição na HbA1c de cerca de 0,5% (BECK *et al.*, 2019; VIGERSKY *et al.*, 2019).

As principais vantagens do FCGM são a conveniência para o paciente e a maior quantidade de dados disponibilizados em relação ao controle de ponta de dedo (AL HAYEK *et al.*, 2019). Além do valor atual da glicose, o leitor fornece uma seta de

tendência que indica a direção e a velocidade de mudança da glicose nos próximos 15 a 30 minutos, ajudando na tomada de decisão (KUDYA *et al.*, 2018; AJJAN *et al.*, 2019). O tempo abaixo do alvo reduziu em 38% em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) no estudo IMPACT e em 43% em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) no estudo REPLACE, quando utilizaram FCGM em comparação com a glicemia capilar. Em ambos os estudos, a HbA1c foi semelhante nos dois grupos, além de mostrarem uma melhora significativa de qualidade de vida nos grupos com FCGM (BOLINDER *et al.*, 2016; HAAK *et al.*, 2017).

O *FreeStyle Libre Professional (Pro)* é um dispositivo que utiliza o mesmo sistema de FCGM, porém de maneira cega ao paciente, ou seja, com este aparelho o paciente não tem acesso aos resultados até que o provedor faça *download* e revise os dados coletados durante o período de uso do sensor.

Tendo em vista que as alterações sistêmicas causadas pela disfunção hepática geram imprecisão dos marcadores que avaliam o controle glicêmico e uma vez em que o automonitoramento da glicemia capilar falha em verificar de forma adequada as flutuações da glicose ao longo do dia, este estudo se propõe a avaliar se o uso do FCGM poderia ser uma melhor opção em pacientes com cirrose hepática.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão narrativa sobre o uso de FCGM em pacientes com cirrose hepática e realizar comparações entre o controle glicêmico fornecido pelo monitoramento por FCGM e as medidas de controle glicêmico sérico tradicionais.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar revisão de literatura relacionada ao uso do CGM em situações especiais, com redação de um artigo de revisão narrativa;
- Realizar revisão de literatura relacionada ao uso do CGM em pacientes com cirrose hepática;
- Comparar parâmetros clínicos e laboratoriais entre pacientes com cirrose hepática e sem DM, com DM recém diagnosticado pelo TOTG ou com DM já em tratamento;
- Comparar parâmetros do FCGM entre pacientes com cirrose hepática e sem DM, com DM recém diagnosticado pelo TOTG ou com DM já em tratamento;
- Correlacionar o GMI do FCGM com parâmetros de controle glicêmico séricos e demais dados do FCGM em pacientes com cirrose hepática e sem DM, com DM recém diagnosticado pelo TOTG ou com DM já em tratamento;
- Comparar o GMI do FCGM com controle de HbA1c sérica em pacientes com cirrose hepática e sem DM, com DM recém diagnosticado pelo TOTG ou com DM já em tratamento;
- Descrever a porcentagem de tempo no alvo, tempo acima do alvo e tempo abaixo do alvo entre os grupos de pacientes com cirrose hepática e sem DM, com DM recém diagnosticado pelo TOTG ou com DM já em tratamento pelo período de 56 dias.

3 JUSTIFICATIVA

A justificativa, foi dividida em 2 partes: parte 1 - artigo de revisão narrativa e parte 2 - avaliação do perfil glicêmico de pacientes com cirrose por meio do FCGM.

3.1 PARTE 1

O método mais utilizado para automonitoramento do controle glicêmico é a glicemia capilar. Suas barreiras são bem conhecidas e incluem: dor, inconveniência, despertares noturnos e constrangimento (WAGNER *et al.*, 2005; WHITTEMORE *et al.*, 2012). Além disso, os resultados são isolados e intermitentes, podendo não capturar intervalos de variabilidade extrema ou eventos noturnos (NEW *et al.*, 2015).

Recentemente mais difundida, a monitorização contínua da glicose passou a ser uma ferramenta importante para pessoas com DM. As principais vantagens do FCGM são a conveniência para o paciente e a maior quantidade de dados disponibilizados em relação ao controle de ponta de dedo.

Em algumas situações especiais, o monitoramento frequente da glicose é imprescindível para se evitar complicações e o uso do FCGM poderia auxiliar no diagnóstico quanto à variabilidade glicêmica e contribuir na decisão em relação ao tratamento instituído. Entretanto, as evidências científicas atuais embasam o uso do sistema *flash* na população geral de pacientes com DM, mas não em situações especiais como durante a gestação, em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva, em pacientes em terapia de substituição renal (diálise), pacientes com cirrose hepática ou durante exercício físico. Portanto, nos propomos a realizar uma revisão quanto aos dados disponíveis sobre o uso do FCGM nessas situações especiais.

3.2 PARTE 2

Apesar da dinâmica da glicemia na doença hepática crônica ter sido pouco estudada, acentuadas flutuações parecem ser frequentes, com maior risco de eventos de hipoglicemias graves, hiperglicemias pós-prandiais e hipoglicemias noturnas, que são facilmente subestimadas por ferramentas de monitoramento padrão. Por essa

razão, alguns autores defendem a potencial aplicabilidade do uso da monitorização contínua de glicose em pacientes com cirrose hepática.

Entretanto, não há dados suficientes sobre o uso de CGM nesta população, particularmente sobre o FCGM, que não foi validada como uma opção adequada para acompanhamento de DM em pacientes com cirrose hepática.

Sendo assim, nos propomos a avaliar e realizar comparações entre o controle glicêmico fornecido pelo monitoramento contínuo por sistema *flash* e medidas de controle glicêmico sérico tradicionais, com o objetivo de corroborar os dados disponíveis até o momento para o uso do sistema nessa população.

4 MÉTODOS

Os métodos foram divididos em 2 partes: parte 1 - artigo de revisão narrativa e parte 2 - avaliação do perfil glicêmico de pacientes com cirrose por FCGM.

4.1 PARTE 1

Revisão da literatura sobre o uso da monitoração contínua de glicose durante a gestação, em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise, durante internação em unidade de terapia intensiva, em pacientes com cirrose hepática e durante o exercício físico.

A pesquisa foi realizada por meio do banco de dados Medline (PUBMED). Os termos escolhidos para a pesquisa abrangem o uso do CGM de forma geral, assim como o seu uso nas situações específicas acima descritas. Para isso, além da pesquisa isolada por "*continuous glucose monitoring*", esta foi cruzada utilizando o operador "AND" com as situações especiais: "*pregnancy*"; "*hemodialysis*"; "*intensive care*"; "*cirrhosis*" e "*exercise*". Foram selecionados os artigos mais relevantes ao escopo da revisão.

4.2 PARTE 2

4.2.1 População e amostragem

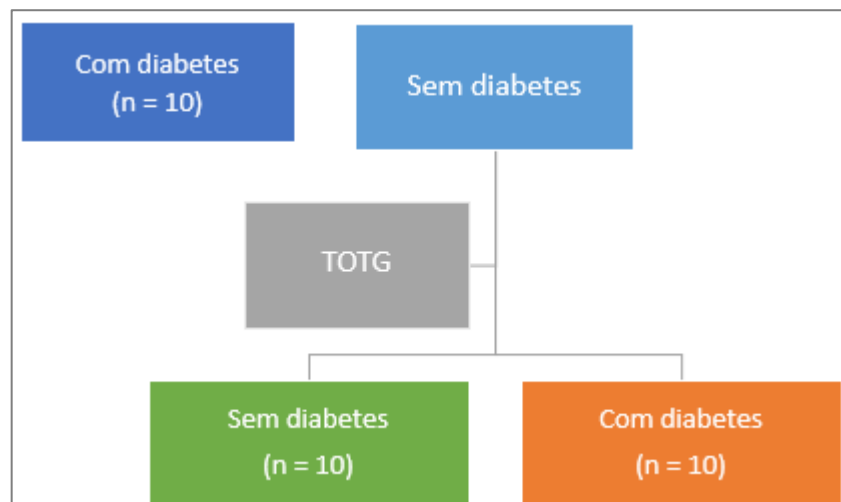
Estudo observacional analítico que incluiu pacientes maiores que 18 anos e com diagnóstico de cirrose em acompanhamento regular no Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago – HU-UFSC/EBSERH, atendidos no período de julho 2019 a maio de 2022. Foram excluídos os indivíduos com diagnóstico duvidoso de cirrose hepática, pacientes classificados como Child-Pugh A; e pacientes com as seguintes características: hemoglobina sérica menor que 9,0 g/dL; diagnóstico de neoplasias malignas ativas; doença renal crônica (taxa de filtração glomerular menor 45 mL/min/1.73m²); esplenectomia prévia; vitamina B12 menor que 200 pg/mL; uso das medicações antirretrovirais, dapsona e ribavirina; hipotireoidismo ou hipertireoidismo descompensados; uso crônico de opioides e ácido acetilsalicílico; bilirrubina total

maior que 20 mg/dL; anemias hemolíticas; uso ativo de álcool; uso de vitaminas C, A ou E; trigliceridemia maior que 500 mg/dL; aqueles que não completaram mais de 50% do seguimento ou que se recusaram a participar.

O diagnóstico de cirrose hepática foi estabelecido por histologia (quando disponível), ou pela combinação de achados de exames de imagem (ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética), achados laboratoriais e clínicos.

A amostra foi definida por conveniência. A inclusão de pacientes ocorreu de forma consecutiva até atingir o número pré-estabelecido de 30 pacientes, sendo 10 em cada grupo de estudo. Inicialmente foram selecionados 10 pacientes com diagnóstico prévio de DM de acordo com os critérios da Associação Americana de Diabetes (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022). Em seguida foram avaliados pacientes sem diagnóstico estabelecido de DM, que foram submetidos ao TOTG conforme a rotina do serviço de gastroenterologia do HU-UFSC/EBSERH. Destes, foram incluídos 10 pacientes diagnosticados com DM com base no TOTG (grupo de diagnóstico recente) e 10 pacientes sem diabetes. Nos casos de diagnóstico de DM pelo TOTG, os pacientes foram orientados quanto a medidas dietéticas e mudanças de vida e encaminhados para acompanhamento especializado.

Figura 1 - Fluxograma de inclusão dos pacientes



Fonte: elaborada pela autora

4.2.2 Procedimentos

Os pacientes que aceitaram participar da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice B), que foi produzido em 2 vias, sendo uma delas entregue ao sujeito da pesquisa antes da coleta de dados.

As avaliações e todo o seguimento foram realizados exclusivamente pela pesquisadora principal. Inicialmente foi agendada uma data para avaliação clínica e colocação do primeiro sensor de monitorização de glicose, de forma ambulatorial. A cada 14 dias foi realizada a troca do sensor, até um total de 4 sensores por paciente, totalizando um seguimento de 56 dias consecutivos. Além da troca do sensor, a cada visita, foi realizada pelo pesquisador, a leitura dos dados através de *scan* por um leitor único, com posterior transferência para o *software* do *FreeStyle Libre Pro*.

No dia da colocação do primeiro sensor (D0), foram coletadas com o paciente em jejum por 8 a 12 horas, amostras de sangue para realização de exames de rotina do ambulatório de hepatologia e exames específicos da pesquisa. Após 28 (D28) e 56 dias (D56), uma nova coleta de sangue foi realizada.

4.2.3 Variáveis sociodemográficas e clínicas

As seguintes variáveis clínicas foram coletadas: idade, sexo, diagnóstico prévio de DM, medicações em uso, etiologia da cirrose, presença de ascite, encefalopatia e edema periférico, etilismo atual ou pregresso.

Etilismo atual foi definido como consumo de álcool nos últimos 12 meses anteriores à coleta de dados de cada indivíduo. A encefalopatia hepática, quando presente, foi graduada segundo os Critérios de West Haven descritos no Quadro 1 (FERENCI c 2002).

Quadro 1 - Critérios de West Haven

GRAU	ALTERAÇÃO
GRAU I	Alterações leves de comportamento e de funções biorregulatórias, como alternância do ritmo do sono, distúrbios discretos do comportamento como riso e choro fácil, hálito hepático.
GRAU II	Letargia ou apatia, lentidão nas respostas, desorientação no tempo e espaço, alterações na personalidade e comportamento inadequado, presença de flapping.
GRAU III	Sonolência e torpor com resposta aos estímulos verbais, desorientação grosseira e agitação psicomotora, desaparecimento do flapping.
GRAU IV	Coma não responsivo aos estímulos verbais e com resposta flutuante à dor.

Fonte: Ferenci e col. (52).

4.2.4 Parâmetros antropométricos

Peso seco: O peso foi obtido com os sujeitos sem calçados e com roupas leves, em balança eletrônica. O peso seco foi calculado após ajuste de peso de acordo com ascite e edema de membros inferiores, conforme as Tabelas 1 e 2 (DUARTE, 2002).

Tabela 1 - Estimativa de peso corporal em pacientes com edema

Edema	Localização	Excesso de peso hídrico
+	Tornozelo	1 Kg
++	Joelho	3 a 4 Kg
+++	Base da Coxa	5 a 6 Kg
++++	Anasarca	10 a 12 Kg

Fonte: Adaptado de Duarte et al. (2002)

Tabela 2 - Estimativa de peso corporal de acordo com a intensidade da ascite

Grau de ascite	Peso ascítico
Leve	2,2 Kg
Moderada	6,0 Kg
Grave	14,0 Kg

Fonte: Adaptado de Duarte et al. (2002)

IMC: foi calculado pela divisão do peso seco em kg pela altura em metros elevada ao quadrado (kg/m^2), levando à classificação abaixo (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE, 2016). Para a medida da altura utilizou-se estadiômetro acoplado à balança (Tabela 3).

Tabela 3 - Classificação de peso conforme IMC

IMC (Kg/m^2)	Classificação	Obesidade Grau/Classe
< 18,5	Magro ou baixo peso	0
18,5 – 24,9	Normal ou eutrófico	0
25 – 29,9	Sobrepeso ou pré-obeso	0
30 – 34,9	Obesidade	I
35 – 39,9	Obesidade	II
$\geq 40,0$	Obesidade grave	III

Fonte: Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016(54)

4.2.5 Variáveis laboratoriais

Os seguintes exames foram considerados neste estudo: hemograma, peptídeo-C, insulina, glicemia, HbA1c, frutossamina, bilirrubina total e direta, albumina, tempo de atividade de protrombina (TAP) com relação normatizada internacional (RNI), creatinina-e sódio. Esses exames foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago – HU-UFSC/EBSERH, exceto a frutossamina, realizada pelo laboratório Sabin Medicina Diagnóstica.

Os testes de função hepática e outras análises bioquímicas foram determinados por analisadores automáticos:

- Hemograma: analisador hematológico XE-2100 (Sysmex); utilizado para análise os valores de hemoglobina da primeira coleta (D0);
- Parâmetros bioquímicos (glicemia, bilirrubina total e direta, creatinina, albumina): *Dimension RxL Max* (Siemens) com metodologia por fotometria; utilizado para análise valores de D0 e média glicêmica das três coletas (D0, D28 e D56);

- TAP: analisador de Coagulação CA-1500 (Sysmex); analisado valores de INR coletados em D0;
- Insulina: *Immulite 2000* (Siemens) por quimiluminescência; avaliação realizada em D0;
- Hemoglobina Glicada: D-10 (Bio-Rad) com metodologia por cromatografia líquida de alta eficiência; no qual os valores de referência são: < 5,7% = normoglicemia; de 5,7 a 6,5% = pré-diabetes ou risco aumentado para DM; e >= 6,5% = diabetes estabelecido. A dosagem inicial e a média de D0, D28 e D56 foram utilizadas para realizar as avaliações, correlações e comparações do estudo;
- Frutosamina: ensaio colorimétrico (BioTécnica®); tendo como valor de referência 205 a 285 $\mu\text{mol/L}$. Foi utilizada a dosagem inicial (D0) e a média da coleta de D28 e D56 para análise dos dados;
- Peptídeo C: quimiluminescência por micropartículas, (ADVIA-CENTAUR). O exame fez parte da primeira coleta, com valor de referência de 0,81 a 3,85 ng/mL ;
- Eletrólitos (Sódio): *Dimension RxL Max* (Siemens) que utiliza eletrodos íon seletivos; avaliação realizada em D0.

4.2.6 Modelos prognósticos

Classificação de Child-Pugh: sistema de estadiamento utilizado para avaliar o prognóstico da cirrose, levando em consideração valores de bilirrubina sérica, albumina sérica, presença de ascite, encefalopatia hepática e tempo de protrombina. O *score* foi calculado somando os pontos dos cinco fatores, e varia de 5 a 15 pontos. A classificação é A quando entre 5 e 6 pontos, B de 7 a 9 pontos e C acima de 10 pontos (PUGH *et al.*, 2005).

Tabela 4 - Classificação de Child-Pugh

Fator	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina sérica mg/dL	< 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0
Albumina sérica g/dL	> 3,5	3,0 – 3,5	< 3,0
Ascite	Nenhuma	Facilmente controlada	Mal controlada
Encefalopatia Hepática	Nenhuma	Mínima	Coma avançado
Tempo de protrombina (INR)*	< 1,7	1,7 – 2,3	> 2,3

Fonte: Adaptado de Pugh et al. (2005)
*INR = relação normatizada internacional.

Escala MELD: modelo matemático que utiliza três parâmetros laboratoriais: creatinina, bilirrubina e tempo de protrombina. A equação utilizada para calcular o score MELD foi: $[9,57 \times \log_e \text{ creatinina mg/dL} + 3,78 \times \log_e \text{ bilirrubina (total) mg/dL} + 11,20 \times \log_e \text{ INR} + 6,42]$, arredondando-se o resultado para o próximo número inteiro (KAMATH *et al.*, 2007).

4.2.7 Cálculo do modelo de avaliação da homeostase para resistência à insulina (HOMA-IR)

Os valores de HOMA-IR foram calculados a partir dos valores de glicemia e insulinemia de jejum da primeira amostra de sangue. A fórmula utilizada é $\text{HOMA-IR} = [\text{glicemia (nmol/L)} \times \text{insulina } (\mu\text{U/mL}) / 22,5]$ (MATTHEWS *et al.*, 1985).

4.2.8 Glicemia média estimada (GME)

Valor derivado da dosagem de HbA1c sérica, através da fórmula $\text{GME} = 28,7 \times \text{HbA1c} - 46,7$ (NATHAN *et al.*, 2008). Utilizados valores de HbA1c da coleta de 56 dias e calculado a GME pelo instrumento disponibilizado pela Associação Americana de Diabetes (ADA): https://professional.diabetes.org/diapro/glucose_calc.

4.2.9 Sistema de monitoramento contínuo de glicose *FreeStyle Libre Pro*[®]

Dispositivo fabricado pela *Abbott Diabetes Care*, (Alameda, CA) e aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sob o número 80146501935.

Foi utilizado sensores do *FreeStyle Libre Pro*[®], ou seja, cegos ao paciente, não permitindo com que os usuários tivessem acesso aos dados em tempo real e assim realizassem qualquer intervenção comportamental ou medicamentosa a depender dos valores de glicose obtidos pelo sensor.

A leitura das medidas de glicose foi feita pelo avaliador após os 14 dias, por aproximação do leitor. Os dados foram então baixados para o *software LibreView* (LEELARATHNA E WILMOT, 2018; MANCINI *et al.*, 2018). Cada paciente utilizou no total 4 sensores, de forma consecutiva, finalizando 56 dias de seguimento.

Baseados nesses dados, foram analisados:

- Glicose média: composta pela média de todas as medidas de glicose registradas no período.

- Média de tempo no alvo: porcentagem média de tempo em que os indivíduos permaneceram com a glicose dentro do alvo de 70 a 180mg/dL.

- Média de tempo abaixo do alvo: porcentagem média de tempo em que os indivíduos permaneceram com a glicose abaixo de 70mg/dL.

- Média de tempo abaixo de 54mg/mL: porcentagem média de tempo em que os indivíduos permaneceram com a glicose abaixo de 54mg/dL.

- Média de variabilidade da glicose: a variabilidade é definida pela porcentagem do coeficiente de variação (%CV), ou seja, a razão do desvio padrão pela média da glicose [(%CV) = DP/glicose intersticial média], com um alvo definido como $\leq 36\%$ (DANNE *et al.*, 2017).

- Indicador de gestão da glicose (GMI): essa equação foi desenvolvida para estimar a HbA1c baseada na glicose intersticial média: $[GMI (\%) = 3.31 + 0.02392 \times \text{glicose média. (mg/dL)}]$ (BERGENSTAL *et al.*, 2018; BATTELINO *et al.*, 2019).

4.2.10 Diferença entre GMI e HbA1c

Uma diferença maior ou igual a 0,5% entre GMI e HbA1c foi considerada como significativa na análise dos dados (GOMEZ-PERALTA *et al.*, 2022).

4.2.11 Análise estatística

As variáveis numéricas foram expressas por média e desvio padrão (DP) e as variáveis qualitativas foram apresentadas por frequência absoluta (N) e relativa (%). A distribuição das variáveis quanto a normalidade foi realizada pelo teste de *Shapiro-Wilk*. Nos casos com distribuição normal, a comparação das médias entre os grupos foi realizada pelo teste ANOVA e a diferença entre os grupos foi avaliada pela correção de *Bonferroni* (análise post hoc). Nos casos de distribuição não-normal foi utilizado o teste *Kruskal-Wallis* seguido do teste de *Mann-Whitney* no caso de diferença estatística na análise inicial. A correlação entre as variáveis foi avaliada por meio do cálculo do coeficiente de Correlação de *Spearman*. A concordância entre métodos diferentes com mesmo desfecho foi avaliada pelo teste de *Bland-Altman*, com análise de viés de proporção feita por regressão simples. Níveis descritivos (P) inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. Todos os testes utilizados foram executados pelo programa estatístico SPSS, versão 23.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA).

4.2.12 Aspectos éticos

O banco de dados foi realizado na forma de arquivo de computador, guardado por senha. Foram respeitados os princípios éticos e as normas para pesquisa com seres humanos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, respeitando os princípios éticos da beneficência, não-maleficência, justiça e autonomia. A autonomia do sujeito foi respeitada por meio de sua decisão em participar da pesquisa, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da UFSC sob número: CAAE 01062212.4.0000.0121.

5 RESULTADOS

Os resultados foram divididos em 2 partes: parte 1 - artigo de revisão narrativa e parte 2 - avaliação do perfil glicêmico de pacientes com cirrose por meio do FCGM.

5.1 USO DE MONITORIZAÇÃO CONTINUA DE GLICOSE POR SISTEMA *FLASH* EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

O controle glicêmico adequado é a base do tratamento do Diabetes *Mellitus* (DM). Reduções na variabilidade glicêmica são capazes de minimizar as complicações micro e macrovasculares associadas à doença (MANNUCCI *et al.*, 2013; NATHAN, 2014; ORASANU *et al.*, 2009; HIRSCH *et al.*, 2015; DEVRIES, 2013). A hemoglobina glicada (HbA1c) permanece, até o momento, como o exame de referência na avaliação do controle de pacientes com DM, estimando a média dos últimos dois a três meses de suas glicemias (GARBER *et al.*, 2020). No entanto, não é capaz de medir as variações ao longo do dia e assim detectar eventos agudos de hipoglicemia ou hiperglicemias pós-prandiais, além de não ser uma medida confiável em algumas situações, como por exemplo na anemia e no período gestacional (BEYOND GROUP, 2018; BRY; CHEN; SACKS, 2001; FORD *et al.*, 2011; NIELSEN *et al.*, 2004).

O automonitoramento do DM por meio da glicemia capilar (GC) apesar de útil no manejo da doença, não nos fornece dados de forma contínua, sendo os valores obtidos de forma pontual, a critério do paciente ou de terceiros (KATO; CUI; KATO, 2013; KEMPF *et al.*, 2013). Por se tratar de um procedimento doloroso e inconveniente, resulta em menor frequência de avaliações, além de dificultar o diagnóstico de hipoglicemias noturnas (DUNN *et al.*, 2018; HEINEMANN, 2008).

Recentemente mais difundida, o monitoramento contínuo da glicose (CGM) passou a ser uma ferramenta importante para pessoas com DM, principalmente para detectar possíveis níveis extremos de glicose e para ajudar na decisão quanto ao manejo terapêutico. Ademais, ajuda os pacientes a compreender as variações glicêmicas em resposta aos alimentos e situações que desencadeiam flutuações de seus níveis (BOLINDER *et al.*, 2016; REDDY *et al.*, 2018; HAAK *et al.*, 2017; DOVER *et al.*, 2017; ISH-SHALOM *et al.*, 2016; CAMPBELL *et al.*, 2018; OSKARSSON *et al.*, 2018).

Em 1999, o MiniMed foi aprovado como o primeiro dispositivo de CGM retrospectivo (BODE *et al.*, 2001). Desde então, várias opções de CGM retrospectivos e em tempo-real (rt-CGM) foram disponibilizados, incluindo: MiniMed iPro, Enlite 2, Enlite Enhanced, Enlite 3 (Medtronic Inc, Northridge, CA, EUA), DexCom Short Term Sensor, Dexcom 3, 7, Gen 4 e 5 (Dexcom Inc, San Diego, CA, EUA) e Navigator I e II (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA, EUA). Estes dispositivos foram avaliados em uma série de estudos, nos quais o uso consistente do rt-MCG associou-se a melhorias da HbA1c e reduções na frequência de hipoglicemias (BECK *et al.*, 2017; LIND *et al.*, 2017). Contudo, o uso generalizado desta tecnologia foi dificultado por vários fatores, incluindo o custo, a baixa acurácia dos primeiros dispositivos e a acessibilidade pelos usuários (LEELARATHNA E WILMOT, 2018).

Nas unidades de terapia intensiva, outra forma de CGM se dá por meio de dispositivos intravasculares, os quais avaliam a glicemia em um acesso vascular central ou periférico. Além de possíveis interferentes, essa forma de acesso predispõe à formação de coágulos, o que inevitavelmente afeta o desempenho do sensor e eleva o risco de tromboembolismo (CRANE *et al.*, 2015).

Em 2016, uma nova categoria de dispositivo capaz de avaliar a glicose intersticial foi disponibilizada: o *Freestyle Libre*® sistema *flash* de monitoração da glicose (FCGM), (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA). Um pequeno sensor, redondo, descartável, com aproximadamente 2 cm de diâmetro, é aplicado na parte posterior do membro superior do indivíduo, com duração de até 14 dias. O sensor é resistente a água até um metro de profundidade, durante um período máximo de 30 minutos. Este, mede continuamente a glicose do líquido intersticial por meio de um pequeno filamento de 5 mm de comprimento por 0,4 mm de largura inserido no subcutâneo, utilizando a tecnologia *wired enzyme*TM (BAILEY *et al.*, 2015).

Essa tecnologia enzimática funciona com potencial oxidante relativamente baixo, de +40mV, utilizando uma molécula mediadora baseada em ósmio especialmente projetada para operar em potência baixa e estabilizada em um filme polimérico para uso *in vivo*. A oxidação por muitos interferentes como acetaminofeno e ácido úrico levando a falsas leituras elevadas de glicose é minimizado por esse baixo potencial operacional (HOSS *et al.*, 2017).

O elemento sensor é um gel ativo *redox*, composto por (1) moléculas mediadoras ligadas por estáveis âncoras a um esqueleto de filme polimérico, (2) moléculas de enzima glicose oxidase. O resultado é um gel sensível a glicose, que

traduz com precisão as concentrações de glicose no intervalo de 20 a 500mg/dL. O eletrodo avaliador e o opositor são fabricados a partir de carbono, enquanto o eletrodo referência é feito de prata/cloreto de prata (Ag/AgCl). O avaliador possui uma área ativa de 0,15mm², revestida com uma camada de detecção enzimática com fio. A vida útil do sensor é limitada pela estabilidade da enzima e é essencial que suas condições de estabilização sejam selecionadas com cuidado (MCGARRAUGH, 2009; FELDMAN *et al.*, 2003).

A leitura da glicose é feita por aproximação do leitor quando desejado, inclusive através da roupa com espessura de até 4cm. Fornece além da glicose intersticial atual, dados históricos das últimas 8 horas e uma seta de tendência indicando a velocidade e direção da variação da glicose. Ademais, o sensor mede automaticamente os níveis de glicose a cada minuto, armazenando os valores em intervalos de 15 minutos, sempre que uma leitura com intervalo máximo de 8 horas for realizada, permitindo a análise posterior por meio de *download* dos dados para o *software LibreView* (MANCINI *et al.*, 2018). Além do leitor, é possível realizar as leituras de glicose e avaliar as demais informações através do aplicativo de celular, que permite quando desejado, o compartilhamento dessas informações em tempo real, para o médico assistente e familiares.

Diferentemente da maioria dos dispositivos de CGM, o *Freestyle Libre*® já vem calibrado de fábrica, não necessitando calibração pelo usuário através da GC. No entanto, recomenda-se que seja realizada uma GC nos casos de hipoglicemia, quando ocorrer rápida variação da concentração de glicose devido ao atraso do equilíbrio no líquido intersticial e nas primeiras 24 horas após inserção do sensor, período no qual a acurácia é menor (LEELARATHNA E WILMOT, 2018).

Nesse contexto, devemos ter em mente que os diferentes compartimentos fisiológicos seguem diferentes dinâmicas, incluindo o tempo de atraso do líquido intersticial em refletir os níveis de glicose plasmática. A glicose é transferida do endotélio capilar para o interstício por difusão simples, através de um gradiente de concentração (ZIELER, 1999; CENGIZ E TAMBORLANE, 2009). Os valores de glicose intersticial são determinados pela taxa de difusão de glicose do plasma e a taxa de captação de glicose pelas células do tecido subcutâneo. Assim, a taxa metabólica celular adjacente e outros fatores como a insulina, o fluxo sanguíneo da área e a permeabilidade capilar, que pode ser alterada por diversos fatores, influenciam os níveis de glicose no interstício (KOSCHINSKY E HEINEMANN, 2001).

A acurácia dos sistemas de monitoração é avaliada, atualmente, entre outros, pela diferença média relativa absoluta (MARD), a qual compara os resultados do CGM com a glicose plasmática. Quanto menor a MARD, melhor o desempenho do sensor (AJJAN *et al.*, 2018). E a precisão dos resultados é avaliada quanto a sua significância clínica segundo o *Consensus Error Grid*, ferramenta que permite identificar a frequência de erros e desempenho do dispositivo. É construída a partir de um gráfico em que um eixo representa os níveis de glicose plasmática e o outro, os valores obtidos. Este gráfico é dividido em zonas (A, B, C, D e E) que separam a magnitude dos erros em hierarquia, onde pequenos erros podem ser tolerados com mínimo risco para o paciente, enquanto erros maiores podem causar danos. Valores na zona A são considerados clinicamente exatos, não implicando em alterações na conduta clínica; aqueles na zona B pode levar a alterações de conduta com pequeno ou nenhum efeito sobre o desfecho clínico; quando na zona C, traduzem alterações com provável repercussão no desfecho clínico; na zona D, essas alterações podem gerar risco moderado, enquanto na zona E, as alterações podem gerar consequências perigosas.

No estudo de Bailey *et al.* em 2015, foram comparados 25.834 resultados de glicose intersticial pelo sistema de CGMF com medidas de glicose no sangue venoso e capilar. A MARD foi de 11,4 % e 99,7% dos resultados encontrados situaram-se nas zonas A e B do *Consensus Error Grid*. A precisão do sensor não foi afetada pelas características dos participantes, incluindo idade, tipo de diabetes *mellitus*, índice de massa corporal, uso de insulina, ou níveis HbA1c (BAILEY *et al.*, 2015).

Charleer S *et al.*, demonstraram uma boa acurácia dos sensores inseridos na parte superior da coxa quando comparados ao uso tradicional no membro superior, enquanto o abdome não se mostrou um local adequado para o uso do mesmo, devido à redução de sua acurácia (CHARLEER *et al.*, 2018).

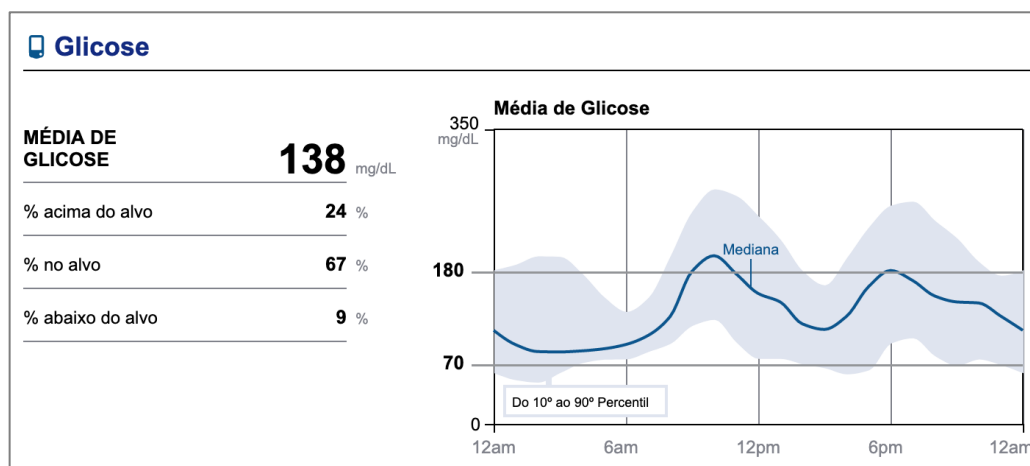
Foram avaliadas 16 substâncias com possível interferência no desempenho do sensor de FCGM. Destas, a ingestão de ácido ascórbico pode falsamente aumentar os valores de glicose, enquanto o uso de ácido salicílico mostrou discreta redução na leitura do sensor, ambos com intensidade dose-dependente (LEELARATHNA E WILMOT, 2018).

O *software* do Freestyle Libre® fornece uma maneira simples para avaliar o controle glicêmico por meio de números, tabelas e gráficos, com armazenamento de dados por até 90 dias. O tempo no alvo (TIR), é o parâmetro mais relevante, o qual determina o período de tempo em que os valores de glicose estiveram dentro do alvo

proposto, usualmente definido entre 70 e 180 mg/dL (Figura 7). Além disso, é possível obter a média da glicose no período desejado, a estimativa da HbA1c, a diferença entre a glicemia mais alta e a mais baixa, a amplitude média de excursão glicêmica, a quantidade de episódios de hipoglicemia com valores e horários, assim como o número de testes realizados por dia pelo usuário (DANNE *et al.*, 2017).

A HbA1c estimada nos relatórios utiliza os dados de glicose do sensor e pode não corresponder a HbA1c medida no laboratório. Baseado no estudo de Jeppsson J. *et al.*, que compararam a glicose média do sensor e a HbA1c medida no laboratório, utilizou-se as seguintes fórmulas: $HbA1c\% = [m\acute{e}dia \text{ de glicose do sensor (mg/dL)} + 46,7]/28,7$ ou $HbA1c\% = [m\acute{e}dia \text{ de glicose do sensor (mmol/L)} + 2,59]/1,59$ (JEPPSSON *et al.*, 2002).

Figura 2 - Exemplo dados disponíveis no LibreView



Fonte: elaborada pela autora

O objetivo primário de controle eficaz e seguro da glicose é manter o TIR acima de 70%, enquanto reduzimos o tempo de hipoglicemia menor que 70 mg/dL para menos de 5%. A associação entre TIR e complicações microvasculares do DM foram relatadas em estudos prévios, onde indivíduos com retinopatia diabética e doença renal crônica mais avançadas passaram menos tempo no alvo, enquanto o maior tempo no alvo reduziu a frequência destas complicações (BECK *et al.*, 2019; LU *et al.*, 2018). Em análises utilizando dados de ensaios clínicos randomizados, um TIR (70 – 180mg/dL) de 70% e 50%, correspondeu a uma HbA1c de aproximadamente 7 e 8%, respectivamente. Enquanto um aumento do TIR em 10% associou-se a uma

diminuição na HbA1c de cerca de 0,5% (BECK *et al.*, 2019; VIGERSKY E MCMAHON, 2019).

Recentemente uma nova versão, o *FreeStyle Libre 2*, foi disponibilizado com a vantagem de alarme sonoro automático aos usuários quando a glicose se encontra alta ou baixa, usando a tecnologia *bluetooth*. Os limites de glicose podem ser personalizados, assim como a opção de desativar a função. O sistema possui uma MARD de 9,3%, mantendo a alta precisão do FCGM ao longo dos 14 dias (HAAK *et al.*, 2017).

Em algumas situações especiais o monitoramento frequente da glicose é imprescindível para se evitar complicações, sendo o automonitoramento pela GC, uma barreira frente ao controle ideal da glicose. Estudos recentes mostram uma relação positiva entre a frequência de avaliações da glicemia e o controle glicêmico (BOLINDER *et al.*, 2016; HAAK *et al.*, 2017; BAILEY *et al.*, 2015; PICKUP; FREEMAN; SUTTON, 2011).

As principais vantagens do FCGM são a conveniência para o paciente e a maior quantidade de dados disponibilizados em relação ao controle de ponta de dedo (AL HAYEK; ROBERT; AL DAWISH, 2019). Além do valor atual da glicose, o leitor fornece uma seta de tendência que indica a direção e a velocidade de mudança da glicose nos próximos 15 a 30 minutos, ajudando na tomada de decisão (KUDYA *et al.*, 2018; AJJAN *et al.*, 2019). O tempo abaixo do alvo reduziu em 38% em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) no estudo IMPACT e em 43% em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) no estudo REPLACE, quando utilizaram FCGM em comparação a GC. Em ambos os estudos, a HbA1c foi semelhante nos dois grupos, além de mostrarem uma melhora significativa de qualidade de vida nos grupos com FCGM (BOLINDER *et al.*, 2016; HAAK *et al.*, 2017).

Algumas desvantagens do *Freestyle Libre*® incluem a menor precisão para valores baixos de glicose, a falta de alarmes sonoros informando hipoglicemias e hiperglicemias, recentemente solucionado com a nova versão do dispositivo; além de não estar ligado à bomba de insulina, necessitando de leitor exclusivo (LEELARATHNA E WILMOT, 2018).

Nesta revisão, discutimos situações específicas onde o controle rigoroso da glicose é essencial, nas quais as métricas atuais mostram-se inadequadas e o uso do CGMF poderia auxiliar no diagnóstico quanto à variabilidade glicêmica e contribuir na decisão em relação ao tratamento instituído.

Gestação

Está bem estabelecida na literatura a relação entre hiperglicemia na gestação e resultados adversos para mãe e feto. Essas complicações incluem abortamento espontâneo, natimorto, recém-nascido grande para idade gestacional (GIG) e hipoglicemia neonatal. Em mulheres com DM1 e DM2, um controle rigoroso da glicose no período pré-gestacional e gestacional, reduz os riscos fetais e maternos recomendando-se, portanto, alvos glicêmicos mais rígidos durante este período .

Um estudo do Reino Unido observou que apenas 15% das mulheres com DM1 atingem a HbA1c desejada durante o período inicial da gestação e apesar de visitas assistenciais frequentes, apenas 40% delas atingem o alvo com 24 semanas de gravidez (MURPHY *et al.*, 2017).

No entanto, a HbA1c não é considerada confiável para avaliar o controle da glicose durante a gestação devido às alterações fisiológicas que comprometem a sua aferição, como o aumento da produção de glóbulos vermelhos, maior meia-vida das células, menos afinidade da hemoglobina à glicose e deficiência de ferro (COBAN; OZDOGAN; TIMURAGAOGLU, 2004; HERRANZ *et al.*, 2007).

Mudanças hormonais da gestação geram uma maior variabilidade glicêmica. O aumento da resistência insulínica (RI) no final do segundo trimestre e a maior parte do terceiro trimestre é a principal característica, seguido pela diminuição da RI no início da gravidez, entre a décima e a vigésima semanas. Os mecanismos responsáveis pela maior RI são bem conhecidos e incluem o aumento dos hormônios gestacionais e do fator de necrose tumoral. Enquanto a redução da RI no final do primeiro trimestre foi atribuída à diminuição dos níveis de progesterona e hormônios tireoidianos, a melhora da função das células beta observado através do aumento do peptídeo C, podendo ser potencializada pela menor ingestão alimentar decorrente dos enjoos matinais frequentes (NIELSEN *et al.*, 2009).

O risco de hipoglicemia grave é uma importante barreira para manter o controle glicêmico rigoroso, podendo ser até cinco vezes mais frequente no início da gestação em relação ao período pré-gestacional em mulheres com DM1 (RINGHOLM *et al.*, 2012)

Mulheres com diabetes gestacional (DMG) apresentam um desafio particular, uma vez que necessitam entender sobre a doença, os métodos de monitorização e

controle da glicose, assim como os efeitos da dieta, exercícios e medicamentos, em um período de tempo muito curto para otimizar de forma rápida o seu controle durante o restante da gestação e assim, minimizar suas possíveis complicações (SCOTT; BILOUS; KAUTZKY-WILLER, 2018).

Para que as rigorosas metas glicêmicas sejam atingidas, recomenda-se testar por meio da GC de quatro a oito vezes ao dia, com testes mais frequentes para aquelas em tratamento intensivo de insulina e menos frequentemente quando em terapia comportamental ou apenas em doses de insulina basal (MURPHY *et al.*, 2017). Entretanto, a GC pode não capturar excursões transitórias de glicose, pois seus valores são avaliados de forma intermitente, dificultando o controle adequado (SCOTT; BILOUS; KAUTZKY-WILLER, 2018).

O monitoramento contínuo da glicose fornece dados adicionais, sem a inconveniência e desconforto atribuídos a GC. O estudo CONCEPTT mostrou melhora nos desfechos neonatais, em gestantes com DM1 que usaram rt-CGM em comparação àquelas que controlaram através da GC, com aumento de 5% do TIR (63 a 149mg/dL) (FEIG *et al.*, 2017). Scott *et al.* (2020) analisaram os dados do estudo CONCEPTT e constataram que o uso de rt-CGM reduziu a exposição fetal a glicose especialmente no período diurno, sugerindo possibilitar a observação dos efeitos da alimentação durante o dia com mais facilidade que a GC e, dessa forma, facilitar a conduta adequada para prevenir e manejar as flutuações dos níveis de glicose (SCOTT *et al.*, 2020).

Kristensen *et al.* observaram que um aumento de 5 a 7% no TIR durante o segundo e terceiro trimestres em gestante com DM1 associou-se ao menor risco de recém-nascidos GIG e complicações neonatais, incluindo macrosomia, distocia de ombro, hipoglicemia neonatal e admissões em unidade de terapia intensiva (UTI) por mais de 24 horas (KRISTENSEN *et al.*, 2019). Murphy *et al.* (2008), por sua vez, relataram que o uso de CGM está associado a um melhor controle glicêmico, melhorando assim, desfechos de gestantes com DM1 e DM2 (MURPHY *et al.*, 2008). Em relação ao DMG, os mesmos benefícios foram observados em uma recente revisão sistemática, com o uso de CGM (YU *et al.*, 2014).

Entretanto, barreiras para o uso de CGM incluem desafios técnicos, calibração, irritação cutânea, alarmes frequentes, acurácia e custo, desestimulando sua utilização nesta população (SECHER *et al.*, 2013; ALFADHLI; OSMAN; BASRI *et al.*, 2016; SECHER *et al.*, 2012). Apesar dos resultados positivos no estudo

CONCEPTT, mais de 80% das mulheres experimentaram frustrações com o CGM, como problemas de conectividade, alarmes e erros de calibração, e 48% das participantes apresentaram reações cutâneas, como sangramento, eritema e desconforto (FEIG *et al.*, 2017).

A simplicidade no manuseio do dispositivo, associado a ausência de alarmes ou a possibilidade de ajuste de limites personalizados fazem com que o FCGM seja mais bem aceito pelas gestantes em relação aos outros aparelhos de CGM. Entretanto, poucos estudos avaliaram o uso do sistema *flash* em mulheres grávidas.

O maior deles, realizado por Scott. *et al.*, estudou a acurácia e segurança do *FreeStyle Libre*® comparando o controle de 74 gestantes hiperglicêmicas (DM1, n = 24, DM2, n = 11 e diabetes gestacional, n = 39), com valores de GC. Os resultados demonstraram boa concordância entre os valores de glicose obtidos pelo sensor e valores de glicemia capilar, comparáveis ao relatado na população não gestante (SCOTT *et al.*, 2018).

Outro estudo realizado por Sola-Gazagnes *et al.* (2019) com 33 gestantes, entretanto, encontrou discordância entre os valores do FCGM e glicemia capilar. Embora próximos, os valores do sensor subestimaram os da GC, podendo gerar conflitos quanto à decisão de conduta em 25 – 35% dos casos (SOLA-GOZAGNES *et al.*, 2019).

Apesar da necessidade de novos estudos, o uso de FCGM pode desempenhar um importante papel na melhora do controle glicêmico e na qualidade de vida de mulheres grávidas com hiperglicemia devido a sua maior aceitabilidade e simplicidade do sistema em relação a outros dispositivos de CGM. Até o momento, todavia, o uso concomitante da glicemia capilar deve ser recomendado em associação ao FCGM para gestantes com DM, principalmente com o intuito de confirmar valores de glicose próximas ao limite inferior da normalidade (SCOTT *et al.*, 2018).

Novos estudos são necessários para investigar a relação da melhora do controle glicêmico com desfechos maternos e fetais com o uso prolongado do FCGM durante a gravidez (SCOTT *et al.*, 2018).

Diálise

A crescente prevalência de diabetes *mellitus* nas últimas décadas é o principal fator responsável pelo aumento global substancial da doença renal em estágio

terminal (DRT). Atualmente, estima-se que mais de 3 milhões de pessoas no mundo estejam recebendo tratamento para falência renal, com previsão de mais de 5 milhões até 2035 (LIYANAGE *et al.*, 2015).

A doença renal crônica, principalmente em estágio terminal, causa distúrbios da homeostase da glicose em indivíduos com e sem diabetes. Estas alterações têm etiologia multifatorial incluindo, em especial: uremia crônica, anorexia, acidose metabólica, alterações nas concentrações séricas de hormônio de crescimento e glucagon (SCHMITZ *et al.*, 1993). Pelo seu relevante papel no metabolismo da glicose e da insulina, a disfunção renal torna o controle glicêmico particularmente desafiador, com maior risco de hipoglicemias e hiperglicemias (ABE; KAIZU; MATSUMOTO, 2007).

O controle glicêmico intensivo atrasa a progressão da doença microvascular, entretanto, grandes estudos clínicos randomizados não demonstraram benefícios quanto à mortalidade para pacientes com alto risco cardiovascular (CV). Eventos hipoglicêmicos são mais frequentes com o tratamento intensivo, podendo causar disritmias fatais na presença de doença CV (Engl Med, 1993).

A despeito da falta de uma diretriz baseada em evidências quantos aos alvos para pacientes em diálise, o controle glicêmico adequado dessa população parece ser um importante preditor de sobrevida (MORIOKA *et al.*, 2001). O estudo DOPPS avaliou 9201 pacientes em hemodiálise (HD) com DM1 ou DM2, observando uma associação em forma de U entre os valores de HbA1c e o risco de morte, com maior mortalidade para valores $< 6\%$ e $\geq 9\%$ (RAMIREZ *et al.*, 2012). Dessa forma, apesar de desafiador, o controle adequado do diabetes, visando menores variações glicêmicas, deve ser almejado de forma especial nesta população (YOO *et al.*, 2012).

Nos pacientes em terapia de substituição renal (TSR), o uso da HbA1c para avaliação do controle glicêmico, entretanto, parece ser inadequado devido a menor meia-vida das hemácias, ao tratamento com eritropoietina, a reposição de ferro endovenoso, ao próprio ambiente urêmico e as frequentes transfusões sanguíneas, resultando em valores no geral mais baixos de HbA1c (GAI *et al.*, 2014).

A albumina glicada (AG) avalia o controle glicêmico de curto prazo e por não sofrer influência das modificações eritrocitárias, exibe melhor associação com os níveis médios de glicemia. Estudos observacionais mostraram que a AG, mas não a HbA1c, foi capaz de prever o risco de eventos cardiovasculares futuros e mortalidade

por todas as causas, independentemente de outros fatores de risco CV presentes (DIVANI *et al.*, 2018; MUREA *et al.*, 2012).

Ambos os métodos, no entanto, não são capazes de detectar variações glicêmicas ao longo dos dias com e sem HD, importante para o ajuste de medicações e identificação de hipoglicemias. Nesse contexto, o CGM vem surgindo como uma ferramenta promissora no controle glicêmico de pacientes com diabetes em TSR, embora atualmente as evidências disponíveis ainda sejam escassas (DIVANI *et al.*, 2018).

Em estudos recentes, o CGM mostrou-se útil para detectar hipoglicemias assintomáticas, flutuações glicêmicas, assim como para avaliar o efeito de algumas medicações em pacientes submetidos a HD (KAZEMPOUR-ARDEBILI *et al.*, 2009; VOS *et al.*, 2012; JIN *et al.*, 2015; JUNG *et al.*, 2010). Kazempour-Aedrbili *et al.* mostraram ainda níveis médios mais elevados de glicose nos dias sem diálise em relação aos dias com HD (KAZEMPOUR-ARDEBILI *et al.*, 2009).

A diálise peritoneal (DP), diferente da HD, utiliza concentrados com glicose para criar um gradiente osmótico entre a solução dialítica e o plasma, possibilitando o processo de filtração. Obrigatoriamente a absorção de carboidrato contribui para o consumo energético total destes pacientes, podendo resultar em piora do controle glicêmico. O tipo e o momento das trocas da DP podem influenciar significativamente nos níveis de glicose no plasma, gerando maiores variações (MEHROTRA; BOER; HIMMELFARB, 2013).

O controle glicêmico de paciente com diabetes em uso de insulina e em DP foi avaliado por Qayyum *et al.* por meio de CGM, os quais observaram uma alta incidência de hipoglicemias assintomáticas, elevando o risco CV. Assim como, quase todos os pacientes apresentaram alguma hiperglicemia intersticial ($> 200\text{mg/dL}$), durante o uso de CGM (QAYYUM *et al.*, 2016). Porém, avaliação quanto a acurácia do CGM nesta população não está disponível na literatura até o momento.

O FCGM por não necessitar de calibração e apresentar uma vida útil mais prolongada, poderia ser uma opção mais adequada, visando a melhora da qualidade de vida e facilitando o tratamento do DM em indivíduos com DRT.

O monitoramento glicêmico por meio do *FreeStyle Libre*® em pacientes em HD demonstrou-se aceitável pelo estudo de Yajima *et al.* (2019) no qual 100% dos valores de glicose intersticial medidos por CGM e FCGM comparados à glicemia capilar ficaram dentro da zona A ou B do *Consensus Error Grid*. Contudo, a média dos

valores de glicose pelo FCGM foram significativamente mais baixas do que a média obtida através da glicemia capilar e CGM, com MARD significativamente mais alto (19,5% vs 8,1%, $P < .0001$) em relação ao CGM (YAJIMA *et al.*, 2019). Estudos anteriores relataram resultados semelhantes, com níveis médios de glicose no FCGM de 5 a 9,2 mg/dL mais baixos que os valores de GC em pacientes com diabetes sem DRT (KUMAGAI *et al.*, 2019; ÓLAFSDÓTTIR *et al.*, 2017).

Um estudo piloto com 10 pacientes em HD e em uso de FCGM registrou a presença de hipoglicemia (glicose menor que 70 mg/dL) em 90% dos pacientes, e em 4 de 10, valores menores que 55 mg/dL no dia da diálise. Todos os episódios foram assintomáticos, tornando-os mais perigosos e difíceis de detectar (JAYHERANI *et al.*, 2018).

Sabe-se que episódios de hipoglicemia leves ou graves estão associados a um maior risco de eventos cardiovasculares, hospitalização e mortalidade. Pacientes com diabetes e DRT frequentemente apresentam neuropatia associada, prejudicando a percepção de hipoglicemias. Embora o risco destas possa ser reduzido usando fluidos enriquecidos com glicose, os padrões glicêmicos ainda são dificilmente previsíveis e o uso do FCGM poderia ser útil nessa situação (JAYHERANI *et al.*, 2018; SOBNGWI *et al.*, 2010).

Estudos adicionais, no entanto, são necessários para que se determine a acurácia e segurança dessa forma de monitorização glicêmica em pacientes com DRT. No momento, não se recomenda o uso em pessoas submetidas a DP devido a falta de evidências. Para aqueles em HD o uso deve ser cauteloso, valorizando padrões em detrimento aos valores específicos de glicose (GALINDO *et al.*, 2020).

Unidade de Terapia Intensiva

Alterações dos valores da glicose, incluindo hiperglicemia induzida por estresse, hipoglicemia e excessiva variabilidade glicêmica, são comuns entre pacientes internados em UTI (ARAMENDI *et al.*, 2017).

O estresse presente nos pacientes criticamente enfermos provoca um estado catabólico não controlado, caracterizado pela resistência a sinais anabólicos, como aqueles mediados pela insulina. Uma combinação de citocinas inflamatórias e altos níveis de hormônios contrarreguladores (glucagon, cortisol, catecolaminas e hormônio do crescimento) parecem desempenhar um papel fundamental na patogênese da

hiperglicemia induzida pelo estresse, levando ao aumento da gliconeogênese hepática e redução da captação periférica de glicose (ARAMENDI *et al.*, 2017; MCCOWEN *et al.*, 2001; PREISER *et al.*, 2014).

Considerando o fato de algumas intervenções terapêuticas, como a infusão de catecolaminas e o uso de altas concentrações de glicose e glicocorticoides parenterais, aumentarem os níveis de glicose no sangue e que a maioria destes pacientes não são capazes de demonstrar sintomas frente às variações glicêmicas, torna-se evidente o quão desafiador pode ser para se atingir a estabilidade (KOTZAPANAGIOTOU *et al.*, 2019).

Estudos prévios associam o controle glicêmico inadequado ao aumento da morbimortalidade nos pacientes em UTI (KRINSLEY *et al.*, 2003; KRINSLEY *et al.*, 2008). Um recente metanálise demonstrou que o tratamento intensivo da hiperglicemia entre pacientes críticos reduz o risco de morte, contudo, hipoglicemias graves são mais frequentes neste contexto, justificando a necessidade de avaliação contínua do *status* glicêmico (YAO *et al.*, 2020).

Atualmente, o controle da glicose na UTI é baseado, principalmente, em testes intermitentes de GC, apesar de sua acurácia ser questionável em relação à análise laboratorial e gasométrica, especialmente em pacientes com anemia, hipóxia ou expostos a determinados medicamentos (GARINGARAO; BUENALUZ-SEDURANTE; JIMENO, 2014; HOEDEMAEKERS *et al.*, 2008). Em pacientes críticos, entre 4 e 15% dos eventos hipoglicêmicos não são detectados e ocorrem com maior frequência quando há um intervalo de tempo maior entre as verificações de glicose (BOYD E BRUNS, 2014; JUNEJA *et al.*, 2009).

Os sistemas de CGM estão progressivamente ganhando espaço, uma vez que podem superar esta limitação e detectar mudanças agudas nos níveis de glicose sem sobrecarregar a equipe de enfermagem (BOOM *et al.*, 2014; GARTEMANN *et al.*, 2012).

É muito importante, porém, estar ciente das limitações dos sistemas de CGM, que se originam de aspectos fisiológicos e técnicos. Para que sejam utilizados na prática, seu desempenho técnico e acurácia devem ser confiáveis. Os dados disponíveis em pacientes com diabetes não podem ser transferidos automaticamente para uma situação diferente como a UTI, onde muitas variáveis podem afetar o desempenho do CGM (edema, hipotensão, drogas vasoativas, entre outros) (BLOCK *et al.*, 2008).

Uma revisão sistemática de van Steen *et al.* identificou 32 estudos relacionados a acurácia de CGM, porém apenas cinco estudos clínicos randomizados abordando sua eficácia na população na UTI (VAN STEEN *et al.*, 2017). Apesar de concluírem que o CGM não melhora o controle glicêmico, nenhuma metanálise pode ser feita devido ao limitado número de estudos, ao tamanho das amostras reduzido, heterogeneidade dos grupos e diferença nos valores do alvo de glicose.

A literatura mostra-se discordante quanto à detecção de hipoglicemia com CGM. Enquanto Holzinger *et al.* mostraram que o CGM diminui os episódios de hipoglicemia (HOLZINGER *et al.*, 2010), Boom *et al.* não demonstraram aumento na detecção de eventos hipoglicêmicos com o sistema (BOOM *et al.*, 2014).

Ancona *et al.* relataram alta confiabilidade do sistema do *FreeStyle Libre*® em oito pacientes adultos internados na UTI, sendo que todos apresentavam diagnóstico prévio de DM. Observaram acurácia numérica e clínica aceitável em relação à glicemia arterial, maior inclusive do que quando comparado aos níveis de glicemia capilar (ANCONA *et al.*, 2017).

Outro estudo avaliando a performance do FCGM em UTI, porém dessa vez, na faixa etária pediátrica, não mostrou resultado satisfatório, com valores consistentemente mais baixos em relação às referências (gasometria arterial, GC e bioquímica sérica). As diferenças parecem ser maiores para valores na faixa abaixo do normal e de normoglicemia, em detrimento a valores mais elevados (KOTZAPANAGIOTOU *et al.*, 2019). Esta observação poderia explicar o resultado satisfatório do estudo de Ancona *et al.*, onde todos os pacientes apresentavam DM previamente à internação e, portanto, medições de glicose usualmente mais elevadas.

Os valores mais baixos encontrados podem não refletir imprecisão, mas a diferença dos níveis de glicose plasmática, antes do consumo celular, em comparação aos níveis intersticiais que são influenciados pela captação de glicose pelas células. A difusão de glicose é determinada pelo suprimento sanguíneo, que pode ser prejudicado em pacientes com doença crítica, terapia com vasopressores ou ambos. Ao mesmo tempo, a captação de glicose pode ser aumentada pela administração exógena de insulina. Importante lembrar que o edema intersticial, comum em pacientes graves, pode diluir ainda mais a glicose subcutânea e contribuir para o aumento da diferença entre os compartimentos (ANCONA *et al.*, 2017).

A avaliação de acurácia de dispositivos de CGM subcutâneos e intravasculares ainda é um desafio, apesar de estudos clínicos randomizados

apontarem para uma menor precisão dos primeiros. O dispositivo intravascular, no entanto, requer um procedimento invasivo para colocação, com risco de trombose venosa periférica e infecção. Schierenbeck *et al.* mostraram uma MARD de 30,5% vs 6,5% entre o FreeStyle Libre® e o Eirus (intravascular) após cirurgia cardíaca, onde o menor valor corresponde a maior acurácia (PUNKE *et al.*, 2019). Uma das hipóteses, apesar de não relatada pelo autor, seria a possível má perfusão do subcutâneo gerada pela hipotermia perioperatória, limitando a eficácia do método (ANCONA *et al.*, 2017).

Embora ainda não seja possível uma resposta definitiva, o uso de FCGM poderia oferecer um melhor controle da glicose com menos risco de eventos de hipoglicemia em pacientes na UTI, justificando a investigação futura através de estudo clínico randomizado controlado (SALINAS E MENDEZ, 2019).

Cirrose Hepática

Diabetes *mellitus* e intolerância a glicose são frequentemente observados em pacientes com cirrose hepática, uma vez que o fígado desempenha um papel central no metabolismo da glicose (MEGYESI *et al.*, 1967; GENTILE *et al.*, 1993; VIDAL *et al.*, 1994; MASON *et al.*, 1999; PETRIDES *et al.*, 1994). Um grande estudo de coorte mostrou que a presença de DM é um fator de risco independente para desenvolver doença hepática crônica não alcoólica, assim como para carcinoma hepatocelular (HCC) (EL-SERAG *et al.*, 2004). Por outro lado, cirrose hepática é uma das principais causas de morte em pacientes com DM (DE MARCO *et al.*, 1999; BALKAU *et al.*, 1991).

A HbA1c não representa adequadamente o *status* de controle glicêmico em pacientes com cirrose, que geralmente apresenta valores subestimados. As razões para tal não são totalmente compreendidas. Possíveis explicações incluem a redução da meia-vida dos eritrócitos e anemia, frequentemente observados em pacientes com doença hepática avançada, seja por sangramentos ou hemólise devido ao hiperesplenismo (KOGA *et al.*, 2008).

A albumina glicada (AG), ao contrário, apresenta valores mais elevados em relação aos níveis plasmáticos de glicose nesses indivíduos, devido a meia-vida prolongada da albumina sérica, conseqüente a capacidade reduzida de síntese. Da mesma forma, outros indicadores do controle glicêmico recente como a frutossamina, não reflete de maneira precisa o controle do DM em pacientes com doença hepática

crônica (DHC), pois pode sofrer influência da hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia destes pacientes (WRIGHT E HIRSCH, 2017; CONSTANTINI *et al.*, 1992).

Uma fórmula proposta por Koga *et al.* utilizando HbA1c e AG, mostrou-se superior ao uso desses marcadores de forma isolada, entretanto, faltam evidências para apoiar o seu uso na prática clínica (KOGA *et al.*, 2008).

Indivíduos com DHC apresentam resistência à insulina e hiperinsulinemia, sendo frequentemente observada hiperglicemia pós-prandial. Entretanto, após um jejum noturno, pacientes com cirrose apresentam um perfil metabólico semelhante ao encontrado em indivíduos normais após dois a três dias de jejum, devido ao baixo estoque de glicogênio hepático desses pacientes (OWEN *et al.*, 1983).

A automonitorização da GC fornece informações de acordo com a necessidade e indicação da frequência de medidas, o que normalmente acontece antes e após as refeições. No entanto, hipoglicemias noturnas normalmente não são capturadas e não é possível obter informação quanto as oscilações da glicose entre uma medida e outra (ADOLFSSON *et al.*, 2018).

Honda *et al.* mostraram uma relação direta em indivíduos com diabetes, entre piora da reserva funcional hepática e maior variabilidade glicêmica avaliada por CGM. Este estudo foi capaz de identificar anormalidades ocultas de flutuações de glicose nesta população, assim como a presença de hipoglicemias noturnas assintomáticas (HONDA *et al.*, 2018).

Recentemente, um estudo avaliou o desempenho do FCGM de paciente com diabetes e cirrose hepática (CH). Foram analisados 31 pacientes no grupo de estudo e 30 controles com diabetes, porém sem doença hepática. Os resultados mostraram uma forte concordância entre as leituras do FCGM e a glicêmica capilar. Encontrou-se uma MARD de 12,68% no grupo com CH e 10,55% no grupo controle, semelhante aos resultados de estudos prévios com diferentes populações-alvo. Entretanto, a MARD foi persistentemente maior naqueles com CH quando comparados ao controle, possivelmente devido a sobrecarga de fluido característica da permanente circulação hiperdinâmica e retenção hídrica presente nesta população, impactando significativamente na acurácia do FCGM. Contudo, confirmou-se a usabilidade clínica desta forma de monitorização glicêmica em pacientes com CH através da análise pelo *Consensus Error Grid*, que resultou em 80,36% dos valores na zona A e 99,83% nas zonas A + B (COSTA *et al.*, 2020).

Estudos prévios apontam o DM como fator de risco independente para mortalidade de pacientes com cirrose, onde as mortes foram na sua maioria, por complicações da doença hepática (QUINTANA *et al.*, 2011; HOLSTEIN *et al.*, 2002). Isso pode ser devido ao fato do DM acelerar a progressão da fibrose e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, o que justifica o maior risco de complicações da cirrose em detrimento às complicações do diabetes (WHITEHEAD *et al.*, 2006; AMARAPURKAR; PATEL; KAMANI, 2008).

Tendo em vista que as alterações sistêmicas causadas pela disfunção hepática geram imprecisão dos marcadores que avaliam o controle glicêmico e uma vez que, nos estágios iniciais os níveis de glicemia em jejum são normais em 23% daqueles com diabetes evidente, o diagnóstico destes pacientes pode não ser fácil (NISHIDA *et al.*, 2006).

Apesar do impacto do diagnóstico e tratamento precoces das alterações glicêmicas no curso clínico de pacientes com cirrose ser desconhecido, é tentador especular que isso poderia ser benéfico. Com este objetivo, assim como para o acompanhamento do controle glicêmico em todos os estágios do DM, o uso de FCGM poderia ser conveniente, facilitando o acompanhamento, a identificação da variabilidade glicêmica e o tratamento adequado das alterações identificadas. Novos estudos, porém, são necessários nessa população para confirmar a acurácia dessa ferramenta e assim, recomendá-la na prática clínica (COSTA *et al.*, 2020).

Exercício físico

A adesão e manutenção da prática de atividade física (AF) é essencial para o gerenciamento da glicose e saúde geral de indivíduos com diabetes e pré-diabetes. De maneira geral, recomenda-se a prática de 150 minutos de exercícios aeróbicos por semana, com o máximo de dois dias consecutivos sem se exercitar. Da mesma forma, exercícios de resistência também são recomendados de duas a três vezes por semana (RIDDELL *et al.*, 2017).

A prática regular de exercícios pode impedir ou retardar o desenvolvimento de DM2, ao mesmo tempo em que faz parte do seu tratamento como medida não farmacológica eficaz. Estudos prévios mostram que exercícios aeróbicos ou combinados (aeróbico e de resistência) podem reduzir a variabilidade glicêmica em pacientes com a doença. Ademais, marcadores séricos de estresse oxidativo e

inflamação que podem ser influenciados por exercícios, foram anteriormente relacionados a alterações na variabilidade glicêmica no DM2 (FIGUEIRA *et al.*, 2019).

A atividade física tem um papel importante em muitos aspectos do tratamento de indivíduos com DM1. Um grande estudo transversal com 18.028 adultos com DM1 apresentou melhores resultados de HbA1c e IMC, menor prevalência de dislipidemia e hipertensão, assim com menos complicações relacionadas ao DM naqueles que se envolviam em exercícios físicos recreativos, quando comparados aos menos ativos (BOHN *et al.*, 2015).

A ação da insulina no músculo e no fígado pode ser modificada por sessões de exercícios intensos e por AF regular. De forma aguda, exercícios aeróbicos aumentam a captação de glicose muscular em até cinco vezes, por mecanismos independentes da insulina. Após o exercício, a captação de glicose permanece elevada por mecanismos independentes da insulina (~2 horas) e dependentes (até 48 horas), se o mesmo for realizado de forma prolongada (MAGKOS *et al.*, 2008). A melhora da ação da insulina pode durar 24 horas após exercícios intermitentes de alta intensidade e curta duração (~20 minutos) (GILLEN *et al.*, 2012). Mesmo a AF de baixa intensidade, mas com duração maior ou igual a 60 minutos, é capaz de aumentar a ação da insulina por pelo menos 24 horas em obesos e resistentes à insulina (NEWSOM *et al.*, 2013).

As respostas da glicose plasmática à AF no DM1 são muito variáveis e levam em consideração a duração e intensidade do exercício, níveis iniciais de glicemia, aptidão aeróbica do indivíduo e a quantidade de insulina na circulação (RIDDELL *et al.*, 2017). No geral, exercícios aeróbicos diminuem a glicemia se realizados durante o período pós-prandial com a dose habitual de insulina administrada nessa refeição, podendo causar hipoglicemia no caso de treinamentos prolongados (MALLAD *et al.*, 2015). Atividades em jejum produzem uma redução menor ou mesmo um leve aumento na glicemia (TURNER *et al.*, 2016). Exercícios anaeróbicos e treinamentos intervalados de alta intensidade (HIIT) promovem melhor estabilidade da glicose, reduzindo menos, ou até mesmo elevando levemente a glicemia (YARDLEY *et al.*, 2013; MITCHELL *et al.*, 1988).

Devido a essa maior instabilidade glicêmica com necessidade, muitas vezes, de ajustes da terapia, é necessário maior frequência na monitorização da glicose naqueles fisicamente ativos. Um estudo prévio apontou o medo de hipoglicemias e da

perda do controle do diabetes, como algumas das barreiras identificadas pelos pacientes com DM1 para prática de exercícios (BRAZEAU *et al.*, 2008).

Isto posto, o uso de CGM aparece como um possível aliado para essa população, permitindo avaliações frequentes de forma mais conveniente e indolor. As informações obtidas em tempo real durante e após a AF poderiam ajudar no ajuste do esquema de insulina antes e após o exercício, reduzindo assim, oscilações extremas da glicemia. No entanto, recentemente os dispositivos de CGM tem sido minuciosamente avaliados no contexto de exercícios físicos devido ao aparente atraso entre a glicose intersticial e a glicemia sérica em situações onde ocorrem mudanças rápidas de suas concentrações (ZAHARIEVA *et al.*, 2019).

Um estudo avaliando a acurácia do CGM durante o exercício aeróbico prolongado em pacientes com DM1 observou um atraso de 12 ± 11 minutos entre o CGM e a GC, além de um aumento na MARD de 13% durante o exercício(181). Da mesma forma, Biagi *et al.* relataram um aumento na MARD de 9,5% para 16,5% durante o exercício aeróbico, enquanto o exercício anaeróbico não mostrou diferença significativa (BIAGI *et al.*, 2018).

Quanto ao HIIT, a diferença de MARD encontrada foi de 10,4% antes do exercício, para 17,8% durante o treinamento, além de um atraso para atingir a metade do valor máximo da glicose em relação a GC de 35 minutos (LI *et al.*, 2019).

Aberer *et al.* compararam o desempenho de três diferentes sensores de CGM: *FreeStyle Libre*® (Abbott), *Dexcom G4 Platinum*® (Dexcom) e *Medtronic MiniMed 640G*® (Medtronic) durante exercícios aeróbicos moderados, realizados por indivíduos com DM1, encontrando boa acurácia para todos os dispositivos. A melhor acurácia foi do *FreeStyle Libre*®, com MARD de $8,7 \pm 5,9\%$ (ABERER *et al.*, 2017).

O fato do FCGM não necessitar de calibração pelo usuário e ter maior durabilidade do sensor torna o sistema mais conveniente para o uso em diferentes condições da vida cotidiana, incluindo o exercício (GIANI *et al.*, 2018).

O desempenho do FCGM durante exercício intervalado em jovens com DM1 foi avaliado por Giani *et al.* (2018). A MARD durante o exercício foi mais alta quando comparado à GC (12,5 vs 5,7%). Durante a atividade física houve um aumento da MARD de 5,5% para 15,8% aos 30 minutos, sugerindo um declínio da acurácia, mesmo o resultado não sendo significativo, possivelmente devido ao tamanho pequeno da amostra (GIANI *et al.*, 2018).

Outro recente estudo, avaliou a performance do *FreeStyle Libre*® em pacientes com DM1 durante exercício aeróbico moderado. A MARD em repouso foi em média de 13,7%, enquanto durante o exercício aumentou para 22%, chegando a 36,3% durante hipoglicemia induzida pelo exercício (MOSER *et al.*, 2019).

Zaharieva *et al.* (2019) avaliaram simultaneamente dois dispositivos rt-CGM e um FCGM em um paciente masculino com DM1, durante exercício aeróbico. Observaram um atraso significativo destes dispositivos em relação a GC, sendo a diferença dos valores aferidos maior nos primeiros 30 minutos de exercício (ZAHARIEVA *et al.*, 2019).

O desempenho do FCGM foi avaliado durante os desafios da vida diária de indivíduos com DM1, incluindo a prática de exercícios. A MARD média encontrada durante o período foi de 14,3%, porém durante a AF houve um aumento para 29,8%, não sendo suficientemente acurada e necessitando assim, confirmação através da GC (MOSER *et al.*, 2019).

Embora o uso de FCGM seja uma ferramenta potencialmente útil durante e após a AF, o menor desempenho do sistema observado nos estudos, até o momento, torna necessária a confirmação dos resultados, principalmente frente a necessidade de mudança do regime terapêutico (MOSER *et al.*, 2019).

Conclusão

O desenvolvimento do sistema flash de monitorização contínua de glicose vem transformando o manejo e o tratamento dos pacientes portadores de DM nos últimos anos. Entretanto, embora seja inquestionável o número de informações fornecidas, a praticidade e comodidade de seu uso e a qualidade de vida promovida, o acesso a essa tecnologia permanece baixo. Diversas situações clínicas que previamente apresentavam dificuldades para monitorização foram contempladas com o benefício do sistema *flash* de monitorização contínua de glicose e, a prática clínica, tem nos mostrado os cenários em que este benefício se sobressai. Embora as evidências científicas atuais nos embasam o uso do sistema flash na população geral de pacientes com DM, mais estudos são necessários para reforçar o desempenho e segurança nas subpopulações específicas

5.2 AVALIAÇÃO DO PERFIL GLICÊMICO DE PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA POR MEIO DO MONITORAMENTO AMBULATORIAL CONTÍNUO POR SISTEMA *FLASH*

Os pacientes foram separados em grupos, de acordo com o diagnóstico de DM (grupo 1 [G1] = sem DM; grupo 2 [G2] = diagnóstico recente de DM pelo TOTG; grupo 3 [G3] = diagnóstico prévio de DM). Entre os dez pacientes do grupo 3 (G3), oito (80%) estavam em uso de insulina em esquema *basal-bolus*, com dose média de 0,85UI/Kg. Os outros dois pacientes que não eram tratados com insulina estavam em uso de metformina e sulfonilureia.

Um paciente do G3 foi excluído no decorrer do estudo, pois veio a óbito antes de completar pelo menos 50% da avaliação e, portanto, foi substituído para atingir o número proposto de 10 pacientes por grupo.

A Tabela 5 e as Figuras 8 e 9 mostram a distribuição das variáveis clínicas e laboratoriais em cada grupo. Todos os dados foram obtidos na primeira visita (D0).

A idade foi diferente entre os grupos, sendo o G3 o de pacientes com idade mais avançada ($50,80 \pm 11,34$ vs. $54,60 \pm 8,90$ vs. $67,20 \pm 3,82$ anos, $p = 0,001$). Porém não houve diferença estatística entre o G1 e o G2. Não houve diferença entre os grupos em relação ao IMC, sexo e variáveis associadas a gravidade da doença hepática, como: classificação de Child-Pugh, escala MELD, hemoglobina, creatinina, bilirrubina total, albumina, sódio e INR. Apenas dois pacientes do G1 apresentaram classificação de Child-Pugh C, sendo os demais classificados como Child-Pugh B.

Também não se observou diferença em relação à reserva pancreática avaliada pela dosagem de peptídeo-C sérico ($p = 0,830$), assim como de resistência à insulina, estimada pelo HOMA-IR ($p = 0,579$).

A glicemia de jejum, tal qual a HbA1c e a frutossamina foram progressivamente mais elevadas do G1 ao G3. Houve diferença na glicemia de jejum entre o G1 x G3 ($p = 0,001$) e G2 x G3 ($p = 0,006$). Quanto a HbA1c, verificou-se diferença entre o G1 x G3 ($p = 0,000$), assim como entre o G2 e G3 ($p = 0,014$). Do mesmo modo em relação à frutossamina: G1 x G3 ($p = 0,006$) e G2 x G3 ($p = 0,016$).

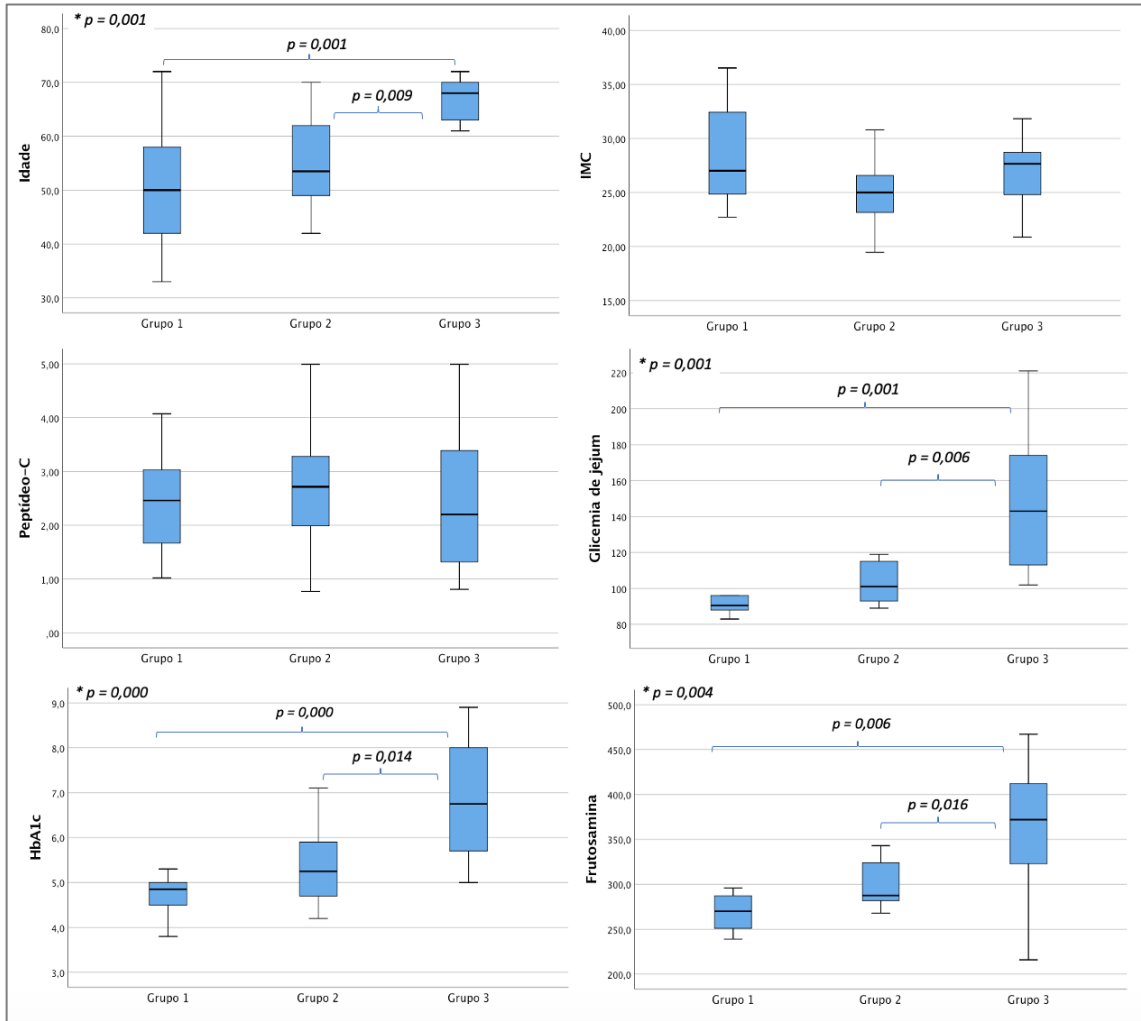
Tabela 5 - Distribuição das variáveis clínicas e laboratoriais em cada grupo

Variáveis	Grupo 1 Cirrose sem DM (n = 10)	Grupo 2 Cirrose com DM pelo TOTG (n = 10)	Grupo 3 Cirrose com DM (n = 10)	Valor de P
Idade (anos)	50,80 ± 11,34	54,60 ± 8,90	67,20 ± 3,82	0,001 ^a
IMC	28,41 ± 4,73	24,83 ± 4,58	26,67 ± 3,48	0,196
Sexo masculino, n (%)	6 (60%)	6 (60%)	8 (80%)	0,549
Child-Pugh	7,5 ± 0,71	8,10 ± 1,37	7,70 ± 0,82	0,599
MELD	12,31 ± 2,71	12,25 ± 3,91	10,56 ± 2,69	0,384
Hemoglobina	13,41 ± 2,13	12,82 ± 2,07	12,40 ± 2,18	0,572
Creatinina	0,89 ± 0,20	0,99 ± 0,18	0,92 ± 0,22	0,492
Bilirrubina total	1,91 ± 1,07	1,79 ± 0,74	1,48 ± 1,08	0,252
Albumina	3,04 ± 0,39	3,10 ± 0,54	3,13 ± 0,32	0,893
Sódio	139,60 ± 2,41	138,30 ± 3,53	138,60 ± 3,81	0,659
INR	1,34 ± 0,16	1,40 ± 0,48	1,24 ± 0,14	0,352
Peptídeo-C	2,39 ± 0,95	2,66 ± 1,23	2,37 ± 1,30	0,830
HOMA-IR	4,33 ± 3,34	4,83 ± 2,77	NA*	0,579
Insulina	18,63 ± 14,22	18,97 ± 10,64	NA*	0,684
Glicemia de jejum (mg/dL)	94,10 ± 10,05	107,20 ± 21,99	148,50 ± 37,98	0,001 ^b
Hemoglobina glicada A1c (%)	4,75 ± 0,43	5,39 ± 0,95	6,79 ± 1,41	<0,001 ^c
Frutosamina (mcmol/L)	275,90 ± 36,90	297,90 ± 24,95	365,59 ± 76,19	0,004 ^d

Fonte: elaborada pela autora

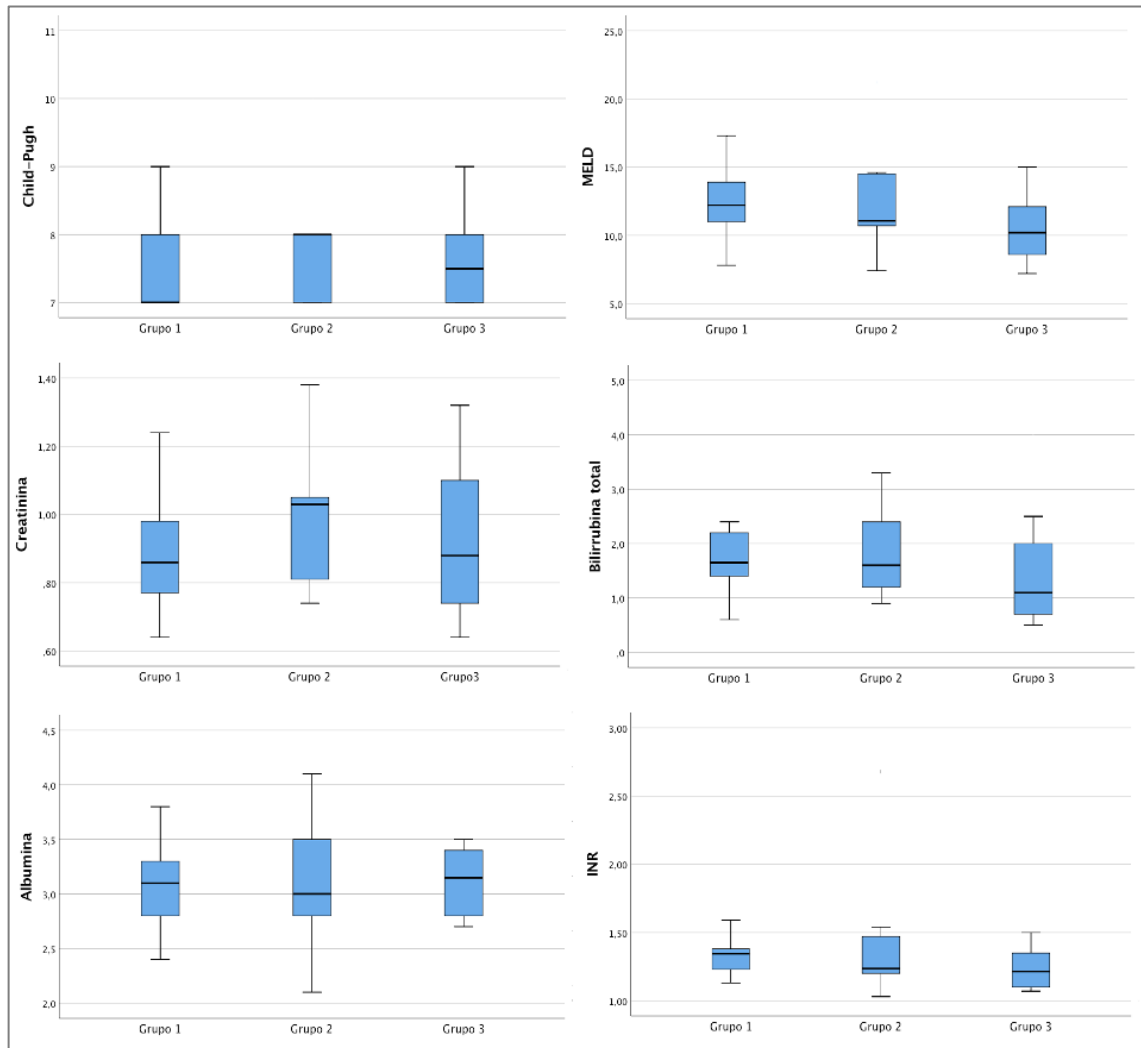
* NA: não aplicável. a: G1 vs. G3 (0,001) e G2 vs. G3 (0,009); b: G1 vs. G3 (0,001) e G2 vs. G3 (0,006); c: G1 vs. G3 (0,000) e G2 vs. G3 (0,014); d: G1 vs. G3 (0,006) e G2 vs. G3 (0,016)

Figura 3 - Características clínicas e metabólicas da casuística de acordo com grupo de estudo



Fonte: elaborada pela autora

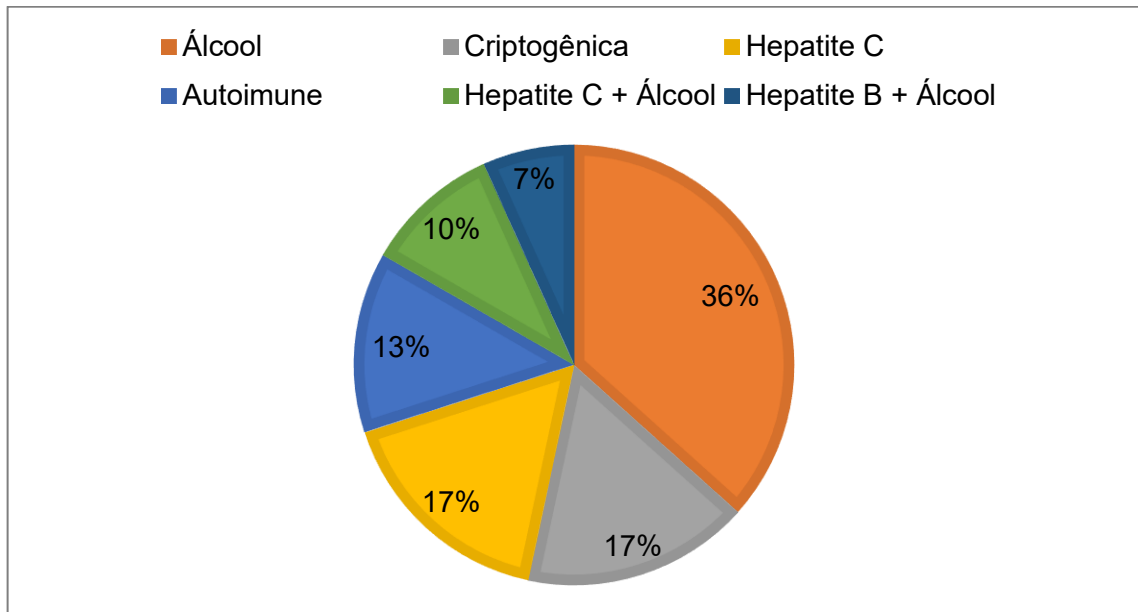
Figura 4 - Variáveis associadas a gravidade da doença hepática de acordo com o grupo de estudo



Fonte: elaborada pela autora

As etiologias da cirrose encontradas na presente casuística estão demonstradas na Figura 10. A maior parte dos pacientes (36%) tiveram o consumo de álcool como causa da cirrose hepática; 17% eram de causa criptogênica, outros 17% por HCV, 13% de causa autoimune; 10% por HCV associado ao consumo de álcool e 7% por HBV e álcool.

Figura 5 - Etiologia da cirrose hepática



Fonte: elaborada pela autora

Durante o estudo ocorreram no total seis perdas de sensores, sendo duas em cada grupo: G1 e G3 houve uma perda do 3º e outra do 4º sensor (pacientes diferentes) e no G2 uma perda do 2º e uma do 4º sensor, também em pacientes distintos.

Houve diferença entre os três grupos em relação ao GMI ($5,28 \pm 0,17$ vs. $6,03 \pm 0,59$ vs. $6,86 \pm 1,08$, $p < 0,001$), glicose média ($82,79 \pm 7,06$ vs. $113,39 \pm 24,32$ vs. $149,14 \pm 45,31$, $p < 0,001$), média de tempo no alvo ($70,89 \pm 9,76$ vs. $80,20 \pm 13,35$ vs. $57,96 \pm 17,96$, $p = 0,006$), média de tempo abaixo do alvo ($30,95 \pm 11,70$ vs. $11,43 \pm 10,16$ vs. $12,48 \pm 12,51$, $p = 0,001$) e variabilidade glicêmica ($26,10 \pm 5,00$ vs. $28,20 \pm 5,39$ vs. $35,31 \pm 6,85$, $p = 0,004$), como mostra a Tabela 6.

Tabela 6 - Comparação de dados do FCGM entre os grupos de estudo

Variáveis	Grupo 1 Cirrose sem DM (n = 10)	Grupo 2 Cirrose com DM pelo TOTG (n = 10)	Grupo 3 Cirrose com DM (n = 10)	Valor de P
FCGM				
Indicador de gestão da glicose (GMI) (%)	5,28 ± 0,17	6,03 ± 0,59	6,86 ± 1,08	<0,001
Glicose média (mg/dL)	82,79 ± 7,06	113,39 ± 24,32	149,14 ± 45,31	<0,001
Média tempo no alvo (%)	70,89 ± 9,76	80,20 ± 13,35	57,96 ± 17,96	0,006
Média tempo abaixo de 70 mg/dL (%)	30,95 ± 11,70	11,43 ± 10,16	12,48 ± 12,51	0,001
Média variabilidade glicêmica (%)	26,10 ± 5,00	28,20 ± 5,39	35,31 ± 6,85	0,004

Fonte: elaborada pela autora

A Tabela 7 correlaciona a média de GMI com variáveis clínicas, laboratoriais e outros parâmetros obtidos nos 56 dias de uso do FCGM. Nessa análise foram utilizados a última HbA1c (D56), a média de frutossamina da segunda e terceira visita (D28 e D56) e a glicemia de jejum média das três coletas (D0, D28 e D56). Como esperado, houve correlação em todos os grupos entre GMI e glicose média do FCGM ($p < 0,001$ no G1, G2 e G3). No G1 houve ainda, correlação com IMC ($r = 0,681$; $p = 0,030$) e média da variabilidade glicêmica ($r = 0,693$; $p = 0,026$). No G2, a correlação foi também positiva com glicemia de jejum ($r = 0,924$; $p < 0,001$) e HbA1c ($r = 0,618$; $P = 0,057$). Já no G3, houve correlação entre GMI e HbA1c ($r = 0,827$; $p = 0,003$), assim como entre glicemia de jejum ($r = 0,806$; $p = 0,005$) e frutossamina ($r = 0,697$; $p = 0,025$). Observou-se ainda neste grupo, correlação negativa com média de tempo no alvo ($r = -0,758$; $p = 0,011$), média de tempo abaixo de 70mg/dL ($r = -0,661$; $p = 0,038$) e média de tempo abaixo de 54mg/dL ($r = -0,745$; $p = 0,013$).

Tabela 7 - Correlações entre GMI e variáveis clínicas, laboratoriais e dados do FCGM, após 56 dias, de acordo com o grupo de estudo

Média GMI	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
	r	p	r	p	r	p
Idade	-0,252	0,482	0,596	0,069	-0,238	0,508
IMC	0,681	0,030	0,316	0,374	0,442	0,200
MELD	0,583	0,077	0,043	0,906	-0,237	0,510
Hemoglobina glicada A1c	0,203	0,574	0,618	0,057	0,827	0,003
Glicemia média	0,203	0,574	0,924	<0,001	0,806	0,005
Frutosamina	0,472	0,168	0,401	0,250	0,697	0,025
FCGM: glicose média	0,988	<0,001	0,997	<0,001	1,000	
Média tempo no alvo	0,583	0,077	-0,267	0,455	-0,758	0,011
Média de tempo abaixo de 70 mg/dL	-0,583	0,077	-0,462	0,179	-0,661	0,038
Média de tempo abaixo de 54 mg/dL	-0,542	0,106	-0,506	0,136	-0,745	0,013
Δ (GMI x HbA1c)	0,105	0,774	-0,462	0,179	-0,236	0,511
Média da variabilidade	0,693	0,026	0,036	0,920	0,030	0,934

Fonte: elaborada pela autora

Na Tabela 8 são apresentadas as médias de GMI dos 56 dias de avaliação e a HbA1c da última coleta (D56) de cada um dos grupos. A diferença entre o GMI e a HbA1c foi maior ou igual a 0,5% em pelo menos metade dos pacientes de cada grupo. No G1, cinco pacientes (50%) tiveram diferença entre GMI e HbA1c $\geq 0,5$, todos com HbA1c mais baixa do que o GMI. No G2, observou-se essa diferença em seis pacientes (60%), sendo cinco destes com valor de HbA1c menor que GMI. E no G3, também seis pacientes apresentaram essa diferença, porém a metade deles apresentou HbA1c menor do que o GMI.

Tabela 8 - Média do GMI dos 56 dias e HbA1c sérica da última coleta entre os pacientes incluídos e de acordo com o grupo de estudos

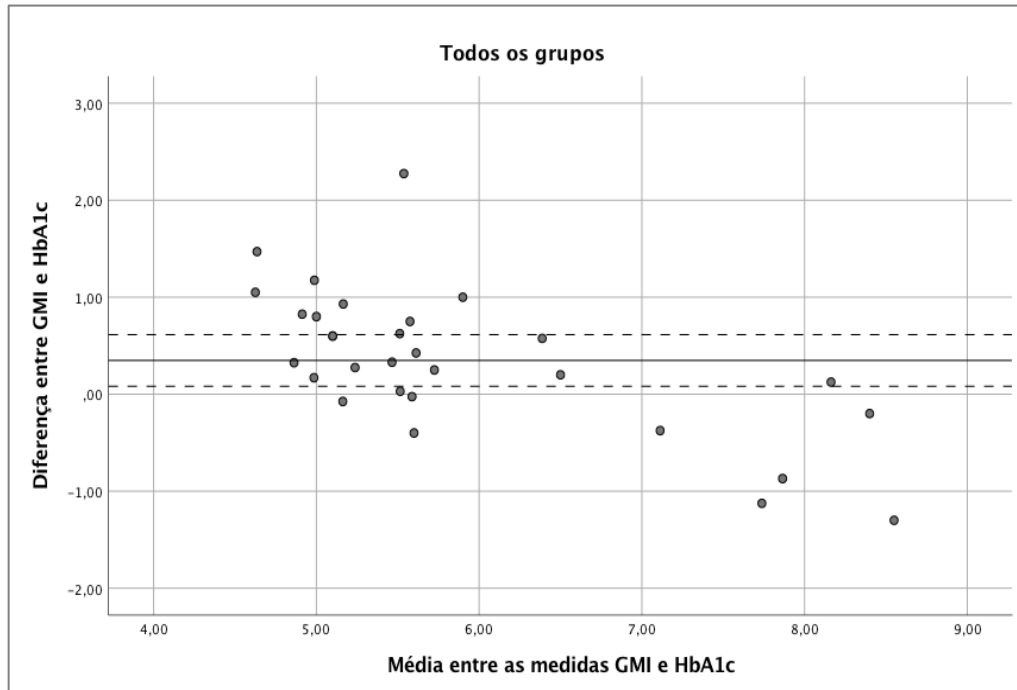
Grupos	GMI	HbA1c
Todos os grupos	6,06 \pm 0,95	5,71 \pm 1,44
G1 (Cirrose sem DM)	5,28 \pm 0,17	4,82 \pm 0,39
G2 (Cirrose com DM pelo TOTG)	6,03 \pm 0,59	5,34 \pm 1,26
G3 (Cirrose com DM)	6,86 \pm 1,08	6,97 \pm 1,47

Fonte: elaborada pela autora

A comparação de *Bland-Altman* entre GMI e HbA1c mostrou discordância entre os resultados quando considerados todos os grupos em conjunto, com diferença média de 0,35% (95% IC 0,07 – 0,63). No grupo 1 a diferença média foi de 0,46% (95% IC 0,19 – 0,73) e no grupo 2, de 0,69% (95% IC 0,45 – 1,33), conforme Figuras

11, 12 e 13. Inversamente, houve concordância entre os valores de GMI e HbA1c no grupo 3, com diferença média -0,10 % (95% IC -0,59 – 0,38), conforme Figura 14. Não houve viés de proporção, avaliado por regressão simples, com $p = 0,75$.

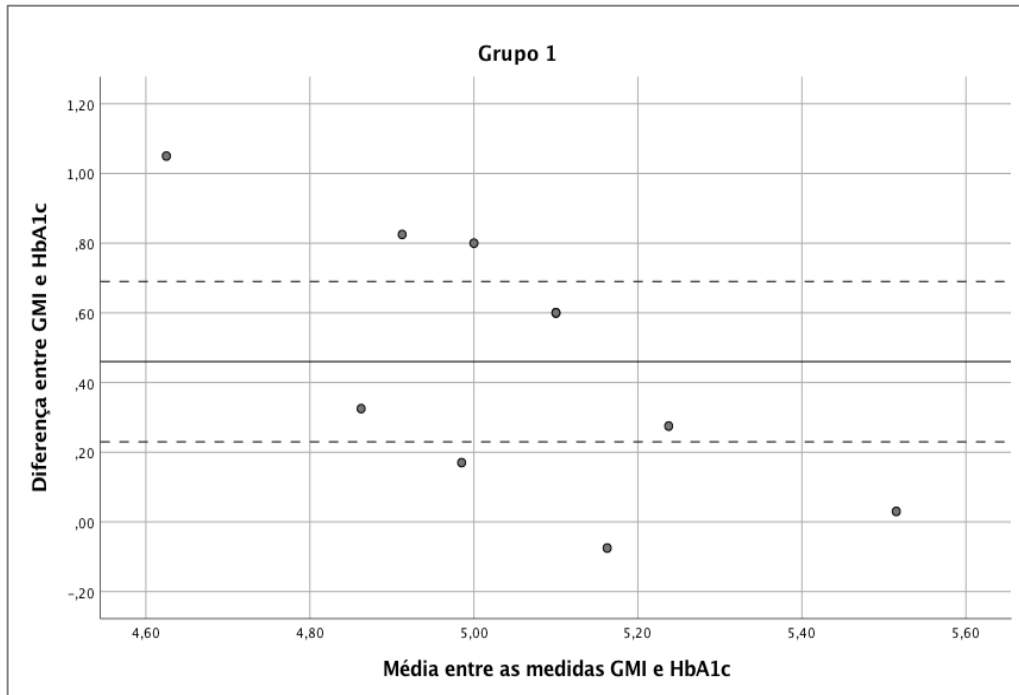
Figura 6 - Comparação de Bland-Altman entre GMI e HbA1c em todos os grupos



Fonte: elaborada pela autora

Legenda: A linha contínua representa a média e as linhas descontinuas indicam o intervalo de confiança de 95%.

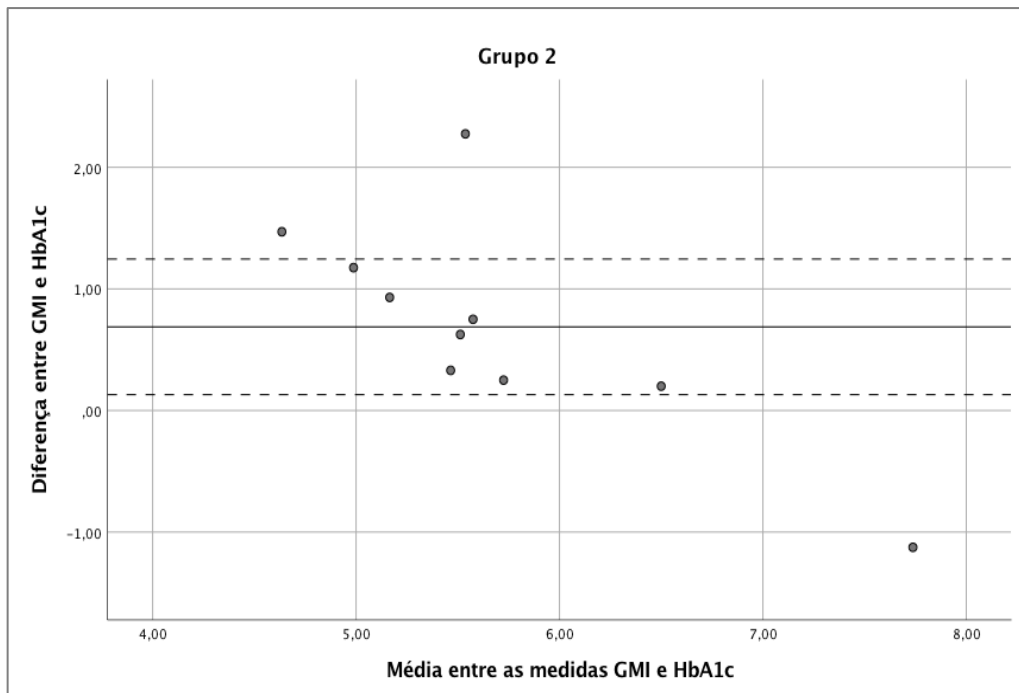
Figura 7 - Comparação de Bland-Altman entre GMI e HbA1c no grupo 1



Fonte: elaborada pela autora

Legenda: A linha contínua representa a média e as linhas descontinuas indicam o intervalo de confiança de 95%.

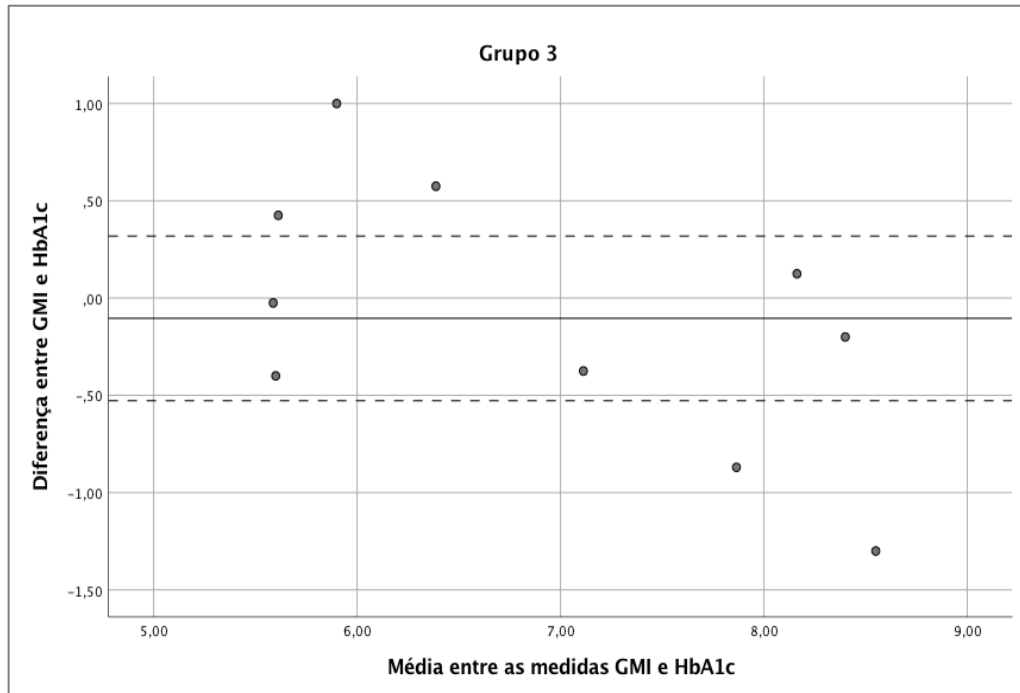
Figura 8 - Comparação de Bland-Altman entre GMI e HbA1c no grupo 2



Fonte: elaborada pela autora

Legenda: A linha contínua representa a média e as linhas descontinuas indicam o intervalo de confiança de 95%.

Figura 9 - Comparação de Bland-Altman entre GMI e HbA1c no grupo 3

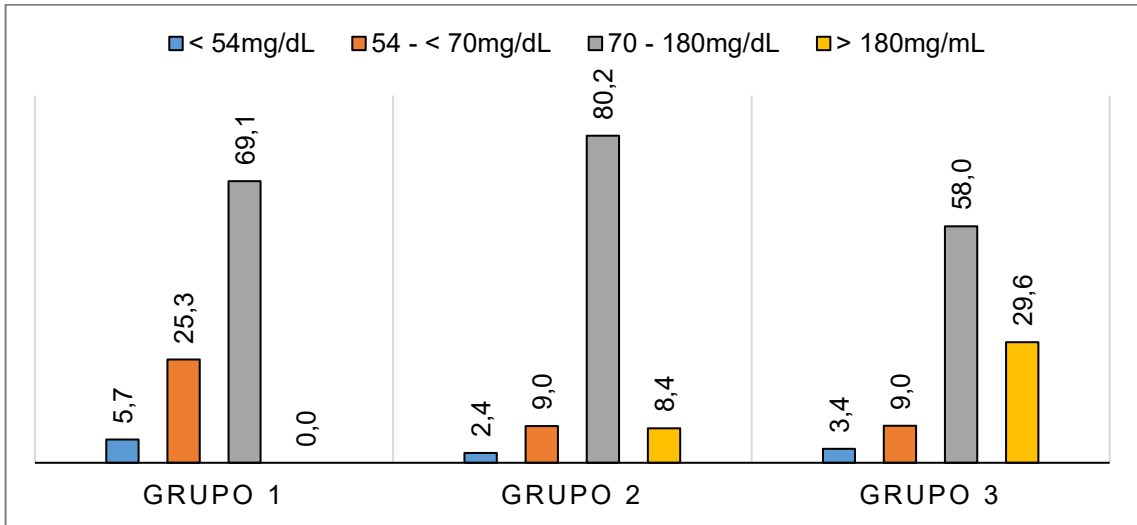


Fonte: elaborada pela autora

Legenda: A linha contínua representa a média e as linhas descontinuas indicam o intervalo de confiança de 95%.

A Figura 15 demonstra a porcentagem de tempo em que os grupos passaram em cada intervalo glicêmico: tempo de glicose abaixo de 54mg/dL, tempo abaixo do alvo (glicose < 70mg/dL), tempo no alvo (glicose entre 70 e 180mg/dL) e tempo acima do alvo (> 180mg/dL), analisando todo período de seguimento. O G1 permaneceu 69,05% do tempo dentro do alvo e 30,95% do tempo em hipoglicemia, sendo 5,67% com valores < 54mg/dL. O G2 80,20% do tempo no alvo, 8,42% do tempo acima de 180mg/dL e 11,38% abaixo do alvo, sendo 2,37% do tempo abaixo de 54mg/dL. Enquanto o G3, manteve-se no alvo 57,96% do tempo, acima em 29,61% do tempo e 11,38% abaixo de 70mg/dL, com 3,44% abaixo de 54mg/dL.

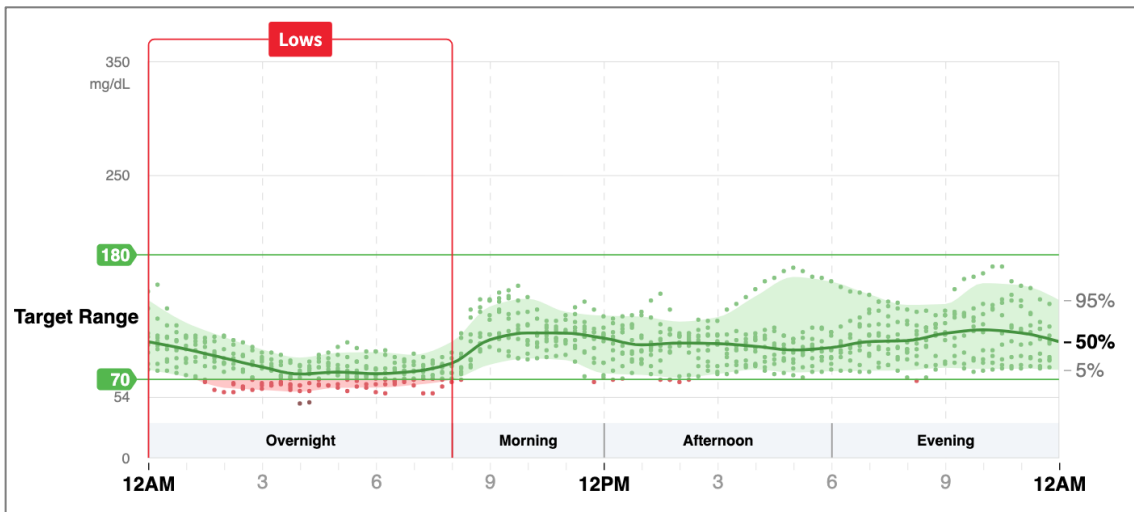
Figura 10 - Avaliação de tempo por intervalo glicêmico



Fonte: elaborada pela autora

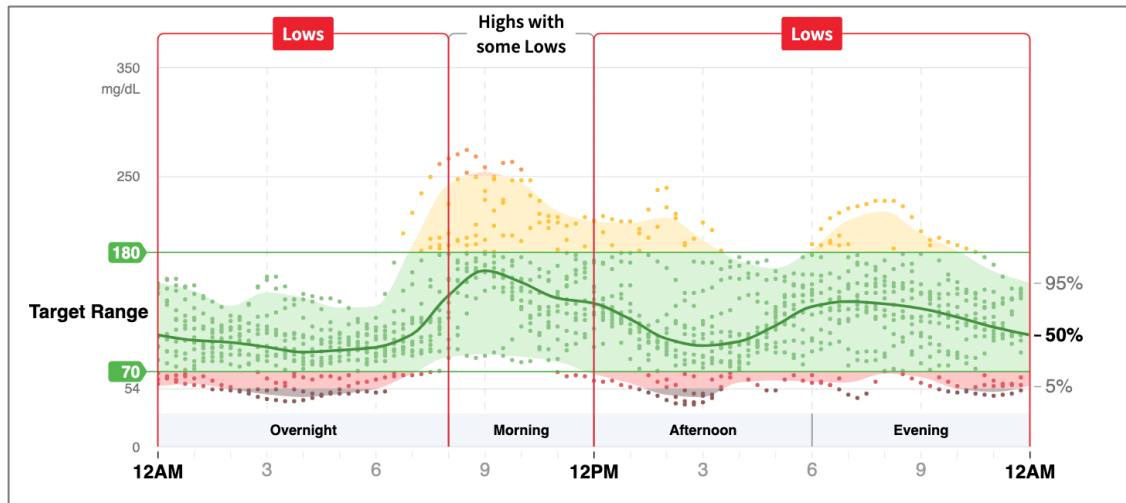
Foi realizada uma análise visual para tentar estabelecer um padrão de hipoglicemias, sendo observado um padrão de valores baixos de glicose no período de jejum noturno em pacientes dos grupos 1 e 2, conforme Figura 16. Enquanto aqueles do G3, em que 80% estavam em uso de insulina, não apresentaram um padrão bem definido de hipoglicemias ao longo do dia (Figura 17).

Figura 11 - Exemplo de distribuição das glicemias ao longo do dia nos grupos 1 e 2 com enfoque nas hipoglicemias



Fonte: elaborada pela autora

Figura 12 - Exemplo de distribuição das glicemias ao longo do dia no grupo 3 com enfoque nas hipoglicemias



Fonte: elaborada pela autora

Não houve complicações graves relacionadas à permanência do sensor. Foram observados, apenas problemas cutâneos em uma minoria dos pacientes, que incluíram: prurido, eritema, hematoma, além de dor leve e que melhoraram após a retirada do mesmo.

6 DISCUSSÃO

Este estudo avaliou pacientes ambulatoriais com CH Child-Pugh B ou C, com e sem DM. Encontramos discordância significativa entre os parâmetros GMI e HbA1c, que foi maior no grupo de pacientes com diagnóstico recente de DM por TOTG. Neste grupo, a HbA1c se encontrava dentro dos valores de referência para indivíduos sem diabetes, enquanto os valores de GMI mostraram-se mais elevados. O FCGM foi capaz de evidenciar alterações no controle glicêmico que não seriam detectadas pelo seguimento tradicional, baseado na HbA1c. Do nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo de acompanhamento de pacientes com CH descompensada (Child-Pugh B e C) que comparou dados do FCGM com a HbA1c.

As características basais da amostra foram semelhantes entre os grupos, com exceção da idade, mais avançada no grupo com diagnóstico prévio de diabetes em relação aos demais. Um estudo que avaliou o desempenho do FCGM comparado à glicemia capilar, em pacientes de 18 a 71 anos com DM, não encontrou diferenças relacionadas à idade quanto à acurácia do sensor (BAILEY *et al.*, 2015). Outro estudo que incluiu especificamente pacientes com cirrose hepática e DM também não observou diferenças na acurácia analítica do FCGM ao comparar pacientes abaixo de 60 anos de idade com os pacientes de 60 anos ou mais (LI; BROWN; EKINCI, 2022). Portanto, consideramos improvável que este fator tenha influenciado significativamente os resultados.

Em relação à etiologia da doença hepática, observou-se o abuso de álcool como a principal causa de CH na casuística. Esse resultado difere do encontrado em um estudo publicado em 2021, onde a esteatohepatite não alcoólica (NASH) aparece como responsável por 56,46% dos casos de CH. Entretanto, esse estudo acrescenta um aumento da taxa padronizada por idade de CH causado pelo álcool em todo mundo, em contraste com uma redução na prevalência de causas virais (HCV e HBV) (ZHAI *et al.*, 2021).

Foi observado um aumento progressivo entre os grupos em relação à glicose média, GMI e variabilidade glicêmica pelo FCGM, sendo o grupo com diagnóstico prévio de DM o de valores mais elevados. As mesmas diferenças foram observadas em relação à glicemia de jejum, HbA1c, GME e frutossamina, o que é esperado pela característica progressiva do DM.

A HbA1c é o principal exame laboratorial utilizado no acompanhamento de pacientes com DM e, desde 2009, também é reconhecida como teste diagnóstico (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022). O GMI representa a glicemia média derivada dos dados do FCGM, e costuma apresentar boa concordância com a HbA1c, desde que não haja fatores que interfiram significativamente com estes parâmetros (LI; BROWN; EKINCI, 2022). GMI e HbA1c podem discordar para qualquer pessoa devido a fatores não glicêmicos envolvidos em cada método (GOMEZ-PERALTA *et al.*, 2022). A HbA1c pode ser influenciada, entre outros fatores, pela cinética de glicação e pelo tempo de vida dos glóbulos vermelhos (SILVA *et al.*, 2018).

A cirrose hepática é considerada um fator importante relacionado à redução dos níveis de HbA1c. Cacciatore e colaboradores demonstraram que pacientes com CH diagnosticados com intolerância à glicose ou DM pelo TOTG apresentavam níveis de HbA1c similares aos de indivíduos com hepatite crônica e controles sem DM (CACCIATORE *et al.*, 1988). Kanda e colaboradores observaram valores mais baixos de HbA1c em pacientes com CH e DM comórbidas em relação aos pacientes com DM sem CH (KANDA, 1993). As razões pelas quais a HbA1c encontra-se subestimada em pacientes com CH ainda não são totalmente compreendidas. Uma possível explicação é a curta meia-vida dos eritrócitos e anemia, frequentemente observados em pacientes com doença hepática avançada, devido a sangramentos aparentes ou ocultos relacionados à hipertensão portal e hemólise associada ao hiperesplenismo (SILVA *et al.*, 2018).

Pacientes com CH e DM frequentemente apresentam níveis de HbA1c similares a indivíduos saudáveis, portando este teste não é recomendado para diagnóstico e monitorização do DM em indivíduos com doença hepática avançada. Para fins de diagnóstico, o método de escolha é o TOTG (ELKRIEF *et al.*, 2016). Os resultados do presente estudo vão ao encontro destas recomendações, visto que o grupo de pacientes com DM recém diagnosticado pelo TOTG apresentou episódios de hiperglicemia detectados pelo FCGM durante o acompanhamento, apesar de níveis normais de HbA1c tanto na linha de base quanto ao final do estudo. O grupo que apresentou TOTG normal e, portanto, foi considerado como sem diabetes, não apresentou episódios de hiperglicemia de acordo com os dados do FCGM, o que corrobora a capacidade discriminatória do TOTG. Não observamos anemia significativa na nossa casuística, sugerindo a contribuição de outros fatores para redução dos níveis de HbA1c.

Foram encontrados valores discordantes entre GMI e HbA1c quando todos os participantes foram avaliados em conjunto, e também nas análises do grupo 1 e grupo 2, com valores mais elevados de GMI em relação à HbA1c. A maior discrepância foi observada no grupo 2, com diferença média de 0,69%. Houve concordância apenas no grupo 3, em que os níveis de HbA1c se aproximaram do GMI. Também foi o único grupo que apresentou correlação significativa do GMI com a frutossamina. As razões são desconhecidas, porém podem estar relacionadas ao aumento da HbA1c neste grupo devido à maior variabilidade glicêmica. Kuenen e colaboradores observaram que a variabilidade glicêmica influencia a associação entre glicemia média e HbA1c em pacientes com DM tipo 1, sendo que uma maior variabilidade glicêmica levou a valores mais elevados de HbA1c para a mesma média de glicose (KUENEN *et al.*, 2011). Por outro lado, Liu e colaboradores reportaram que o coeficiente de correlação entre GMI e HbA1c foi menor entre os pacientes com maiores amplitudes de excursão glicêmica (LIU *et al.*, 2020).

Um estudo recente que avaliou 20 pacientes com diagnóstico de cirrose hepática mostrou concordância entre os resultados do GMI e HbA1c sérica, com uma tendência a valores mais elevados de HbA1c, diferentemente dos resultados do presente estudo. No entanto, a amostra foi composta predominantemente de pacientes classificados como Child-Pugh A (90%) (BARRON *et al.*, 2022). Outro estudo, que incluiu pacientes com cirrose em sua maioria Child-Pugh A, também mostrou associação entre os resultados do CGM e a HbA1c, porém esta foi inferior quando comparada a pacientes com DM sem CH (ADDEPALLY *et al.*, 2018). Honda e colaboradores avaliaram pacientes com cirrose de acordo com a reserva funcional hepática, comparados a pacientes com hepatite crônica, e encontraram menores níveis de HbA1c apenas no grupo com CH Child-Pugh B e C (HONDA *et al.*, 2018). Outro estudo realizado por Ogawa *et al.* (2022) comparou a HbA1c estimada por dados de CGM com a HbA1c sérica, observando aumento da discrepância quanto maior o comprometimento da reserva hepática, com os níveis mais baixos de HbA1c sérica em pacientes com CH Child-Pugh C (OGAWA *et al.*, 2022). Em conjunto, os resultados destes estudos sugerem que a gravidade da doença hepática influencia a magnitude em que os níveis de HbA1c são subestimados nesta população.

Foi observada diferença maior ou igual a 0,5% entre GMI e HbA1c em 56,6% da nossa amostra. A frequência foi superior em relação à encontrada por Bergenstal e colaboradores, em que 28% dos indivíduos com DM, porém sem CH, apresentaram

diferença maior que 0,5% (BERGENSTAL *et al.*, 2018). O resultado do presente estudo encontra-se, entretanto, mais próximo ao de um recente estudo de vida real, em que Perlman e colaboradores observaram uma discordância maior ou igual a 0,5% em 50% dos indivíduos com DM (PERLMAN *et al.*, 2021). Já em indivíduos com doença renal crônica e DM, nos quais a interpretação da HbA1c também sofre limitações (RIGON *et al.*, 2022), uma discrepância de mais de 0,5% ocorreu em 68% da amostra (ORIoT *et al.*, 2022).

O grupo de pacientes com diagnóstico prévio de DM, apesar de apresentar HbA1c dentro da meta para indivíduos adultos com DM (menor do que 7%), manteve-se durante apenas 57,96% do tempo no alvo de glicose, abaixo do preconizado (mais de 70%), assim como 12,48% do tempo em hipoglicemia (glicose abaixo de 70mg/dL), ou seja, acima da meta de até 5% do tempo. Nesse sentido, as informações fornecidas pelo FCGM podem ser de grande utilidade para otimização do controle glicêmico. Esses pacientes, além das alterações metabólicas causadas pela doença hepática, também faziam uso de medicamentos para o tratamento de DM e 80% deles estava em uso de insulina, situação que requer maior atenção em relação às variações de glicemia.

Os pacientes do grupo de diabetes recém diagnosticado pelo TOTG, por outro lado, permaneceram 80,20% do tempo dentro do alvo, porém com 11,38% do tempo abaixo de 70mg/dL. Já os pacientes sem DM estiveram apenas 69,05% do tempo entre 70 e 180mg/dL, devido ao restante do tempo terem permanecido com glicose menor que 70mg/dL. Quando avaliado apenas o tempo com glicose abaixo de 54mg/dL, os três grupos apresentaram porcentagens acima do esperado de 1%: 5,67% para grupo 1; 2,37% no grupo 2 e 3,44% no grupo 3. Chama a atenção a porcentagem elevada de tempo abaixo do alvo em pacientes sem DM, principalmente no período noturno. A ocorrência de níveis de glicemia abaixo de 70 mg/dL não é incomum em pacientes com CH. Apesar da resistência insulina estar presente nesses pacientes, após jejum noturno, eles costumam apresentar perfil metabólico semelhante ao encontrado em pessoas normais após dois a três dias de jejum, devido ao comprometimento da gliconeogênese e baixo estoque de glicogênio hepático (HONDA *et al.*, 2018). A hipoglicemia está relacionada à gravidade da cirrose. Ogawa *et al.* (2022) reportaram maiores taxas de hipoglicemia noturna em pacientes com CH classificados como Child-Pugh C (OGAWA *et al.*, 2022). No presente estudo, 20% do grupo sem DM apresentava maior comprometimento da função hepática (Child-Pugh

C) em contraste com os outros grupos compostos exclusivamente por pacientes classificados como Child-Pugh B. Isso pode explicar, pelo menos em parte, o maior tempo abaixo do alvo glicêmico observado neste grupo.

Quando realizada uma análise visual dos padrões glicêmicos de cada grupo, observamos uma tendência das hipoglicemias acontecerem mais no período noturno nos grupos 1 e 2, enquanto no grupo 3, onde 80% dos pacientes estavam em uso de insulina basal-*bolus*, não houve um horário padrão para os episódios de hipoglicemia.

A maior limitação do estudo foi o tamanho da amostra, devido principalmente aos custos dos aparelhos de FCGM. Além disso, é preciso citar as limitações do próprio dispositivo, uma vez em que a sua acurácia é menor em situações em que ocorra uma rápida mudança na concentração de glicose, nos casos de hipoglicemia e nas primeiras 24 horas após a inserção do sensor (LEELARATHNA E WILMOT, 2018). Para análise dos dados não foi possível, entretanto, excluir as medidas dessas primeiras horas.

Outra limitação do estudo inclui o diagnóstico de DM pelo TOTG, o qual foi estabelecido considerando apenas um teste alterado, sem repetição do mesmo ou confirmação pela glicemia de jejum e/ou valores de HbA1c.

Não foram realizadas medidas de glicemia capilar durante o seguimento, visto que o dispositivo de FCGM utilizado no estudo é cego ao paciente, justamente para que não houvesse qualquer interferência de mudança de conduta dietética ou medicamentosa no período. Esta pode ser considerada uma limitação, visto que não foi possível determinar a acurácia do FCGM em comparação com um método de referência. Entretanto, um estudo recente avaliou o desempenho do FCGM em pacientes com DM e CH. Os resultados mostraram uma forte concordância entre as leituras do FCGM e a glicemia capilar. Uma MARD de 12,68% foi encontrada no grupo com CH (31 pacientes), contra 10,55% no grupo controle (30 pacientes sem CH, mas com DM), similar ao encontrado em estudos prévios com diferentes populações (164). Além disso, 80,36% dos resultados encontraram-se na zona A e 99,83% nas zonas A + B do *Consensus Error Grid* no grupo com CH e DM. A acurácia clínica do dispositivo não foi afetada por fatores como o estágio da cirrose, edema ou ascite. Esse estudo, apesar de pequeno, nos sugere que o uso de FCGM tenha um desempenho satisfatório em pacientes com CH.

7 CONCLUSÃO

Foram encontradas discordâncias entre HbA1c e GMI em pacientes com CH, que foram maiores em pacientes com diagnóstico recente de DM realizado pelo TOTG.

O FCGM foi capaz de detectar anormalidades no controle glicêmico que não seriam detectadas pelo acompanhamento com o uso da HbA1c.

Apesar de novos estudos serem necessários, esse estudo piloto sugere que o FCGM seja uma forma melhor de avaliação do controle glicêmico de pacientes com CH, nos quais o uso da HbA1c é sabidamente inapropriado e uma vez que consegue capturar dados ocultos pelo monitoramento intermitente da glicemia capilar.

REFERÊNCIAS

- ABE, Masanori; KAIZU, Kazo; MATSUMOTO, Koichi. Plasma insulin is removed by hemodialysis: evaluation of the relation between plasma insulin and glucose by using a dialysate with or without glucose. **Therapeutic Apheresis and Dialysis**, v. 11, n. 4, p. 280-287, 2007.
- ABERER, Felix et al. Evaluation of subcutaneous glucose monitoring systems under routine environmental conditions in patients with type 1 diabetes. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 19, n. 7, p. 1051-1055, 2017.
- ADDEPALLY, Naga S. et al. Hemoglobin A1c has suboptimal performance to diagnose and monitor diabetes mellitus in patients with cirrhosis. **Digestive diseases and sciences**, v. 63, n. 12, p. 3498-3508, 2018.
- ADOLFSSON, Peter et al. Selecting the appropriate continuous glucose monitoring system—a practical approach. **European endocrinology**, v. 14, n. 1, p. 24, 2018.
- AJJAN, Ramzi A. et al. Accuracy of flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring technologies: implications for clinical practice. **Diabetes and Vascular Disease Research**, v. 15, n. 3, p. 175-184, 2018.
- AJJAN, Ramzi A. et al. Optimising use of rate-of-change trend arrows for insulin dosing decisions using the FreeStyle Libre flash glucose monitoring system. **Diabetes and Vascular Disease Research**, v. 16, n. 1, p. 3-12, 2019.
- AJJAN, Ramzi A. et al. Accuracy of flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring technologies: implications for clinical practice. **Diabetes and Vascular Disease Research**, v. 15, n. 3, p. 175-184, 2018.
- AL HAYEK, Ayman A.; ROBERT, Asirvatham A.; AL DAWISH, Mohamed A. Differences of FreeStyle Libre flash glucose monitoring system and finger pricks on clinical characteristics and glucose monitoring satisfactions in type 1 diabetes using insulin pump. **Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes**, v. 12, p. 1179551419861102, 2019.
- ALFADHLI, Eman; OSMAN, Eman; BASRI, Taghreed. Use of a real time continuous glucose monitoring system as an educational tool for patients with gestational diabetes. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 8, n. 1, p. 1-7, 2016.
- AMARAPURKAR, Deepak N.; PATEL, Nikhil D.; KAMANI, Praful M. Impact of diabetes mellitus on outcome of HCC. **Annals of hepatology**, v. 7, n. 2, p. 148-151, 2008.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2022. **Diabetes care**, v. 45, n. Supplement_1, p. S17-S38, 2012.
- ANCONA, Paolo et al. The performance of flash glucose monitoring in critically ill

patients with diabetes. **Critical Care and Resuscitation**, v. 19, n. 2, p. 167-174, 2017.

ARAMENDI, Ignacio; BURGHI, Gastón; MANZANARES, William. Dysglycemia in the critically ill patient: current evidence and future perspectives. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 29, p. 364-372, 2017.

ARMBRUSTER, David A. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. **Clinical chemistry**, v. 33, n. 12, p. 2153-2163, 1987.

BAILEY, Timothy et al. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 17, n. 11, p. 787-794, 2015.

BALKAU, B. et al. The high risk of death by alcohol related diseases in subjects diagnosed as diabetic and impaired glucose tolerant: the Paris Prospective Study after 15 years of follow-up. **Journal of clinical epidemiology**, v. 44, n. 6, p. 465-474, 1991.

BARRON, Cicely VM et al. Detecting dysglycaemia in compensated liver cirrhosis: Comparison of oral glucose tolerance test and glycated haemoglobin, with continuous glucose monitoring. **Diabetic Medicine**, v. 39, n. 3, p. e14778, 2022.

BATTELINO, Tadej et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. **Diabetes care**, v. 42, n. 8, p. 1593-1603, 2019.

BECK, Roy W. et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA1c. **Journal of diabetes science and technology**, v. 13, n. 4, p. 614-626, 2019.

BECK, Roy W. et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. **Diabetes care**, v. 42, n. 3, p. 400-405, 2019.

BECK, Roy W. et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: the DIAMOND randomized clinical trial. **Jama**, v. 317, n. 4, p. 371-378, 2017.

BERGENSTAL, Richard M. et al. Glucose management indicator (GMI): a new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring. **Diabetes care**, v. 41, n. 11, p. 2275-2280, 2018.

BEYOND A1C WRITING GROUP. Need for regulatory change to incorporate beyond A1C glycemic metrics. **Diabetes Care**, v. 41, n. 6, p. e92-e94, 2018.

BIAGI, Lyvia et al. Accuracy of continuous glucose monitoring before, during, and after aerobic and anaerobic exercise in patients with type 1 diabetes mellitus. **Biosensors**, v. 8, n. 1, p. 22, 2018.

BLOCK, Christophe D. et al. Glucose control and use of continuous glucose

monitoring in the intensive care unit: a critical review. **Current Diabetes Reviews**, v. 4, n. 3, p. 234-244, 2008.

BODE, Bruce W.; SABBAH, Hassan; DAVIDSON, Paul C. What's ahead in glucose monitoring? New techniques hold promise for improved ease and accuracy. **Postgraduate Medicine**, v. 109, n. 4, p. 41-49, 2001.

BOHN, Barbara et al. Impact of physical activity on glycemic control and prevalence of cardiovascular risk factors in adults with type 1 diabetes: a cross-sectional multicenter study of 18,028 patients. **Diabetes care**, v. 38, n. 8, p. 1536-1543, 2015.

BOLINDER, Jan et al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 388, n. 10057, p. 2254-2263, 2016.

BOOM, Daphne T. et al. Insulin treatment guided by subcutaneous continuous glucose monitoring compared to frequent point-of-care measurement in critically ill patients: a randomized controlled trial. **Critical Care**, v. 18, n. 4, p. 1-9, 2014.

BOYD, James C.; BRUNS, David E. Effects of measurement frequency on analytical quality required for glucose measurements in intensive care units: assessments by simulation models. **Clinical Chemistry**, v. 60, n. 4, p. 644-650, 2014.

BRAZEAU, Anne-Sophie et al. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. **Diabetes care**, v. 31, n. 11, p. 2108-2109, 2008.

BRY, Lynn; CHEN, Philip C.; SACKS, David B. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. **Clinical chemistry**, v. 47, n. 2, p. 153-163, 2001.

CACCIATORE, L. et al. Abnormalities of glucose metabolism induced by liver cirrhosis and glycosylated hemoglobin levels in chronic liver disease. **Diabetes research (Edinburgh, Scotland)**, v. 7, n. 4, p. 185-188, 1988.

CAMPBELL, Fiona M. et al. Outcomes of using flash glucose monitoring technology by children and young people with type 1 diabetes in a single arm study. **Pediatric diabetes**, v. 19, n. 7, p. 1294-1301, 2018.

CENGIZ, Eda; TAMBORLANE, William V. A tale of two compartments: interstitial versus blood glucose monitoring. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 11, n. S1, p. S-11-S-16, 2009.

CHARLEER, Sara et al. Accuracy and precision of flash glucose monitoring sensors inserted into the abdomen and upper thigh compared with the upper arm. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 20, n. 6, p. 1503-1507, 2018.

COBAN, Erkan; OZDOGAN, Mustafa; TIMURAGAOGLU, Aysen. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. **Acta haematologica**, v. 112, n. 3, p. 126-128, 2004.

COMAN, Laura I. et al. Association between liver cirrhosis and diabetes mellitus: A review on hepatic outcomes. **Journal of clinical medicine**, v. 10, n. 2, p. 262, 2021.

CONSTANTI, C. et al. Serum fructosamine concentration in patients with nephrotic syndrome and with cirrhosis of the liver: the influence of hypoalbuminaemia and hypergammaglobulinaemia. **Annals of clinical biochemistry**, v. 29, n. 4, p. 437-442, 1992.

COSTA, Dalila et al. Clinical performance of flash glucose monitoring system in patients with liver cirrhosis and diabetes mellitus. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1-8, 2020.

CRANE, Barry C. et al. The development of a continuous intravascular glucose monitoring sensor. **Journal of Diabetes Science and Technology**, v. 9, n. 4, p. 751-761, 2015.

DANNE, Thomas et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. **Diabetes care**, v. 40, n. 12, p. 1631-1640, 2017.

DAVILA, J. A. et al. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. **Gut**, v. 54, n. 4, p. 533-539, 2005.

DE MARCO, Roberto et al. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. **Diabetes care**, v. 22, n. 5, p. 756-761, 1999.

DEVRIES, J. Hans. Glucose variability: where it is important and how to measure it. **Diabetes**, v. 62, n. 5, p. 1405, 2013.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **New England journal of medicine**, v. 329, n. 14, p. 977-986, 1993.

DIVANI, Maria et al. Comparison of glycemic markers in chronic hemodialysis using continuous glucose monitoring. **American Journal of Nephrology**, v. 47, n. 1, p. 21-29, 2018.

DOVER, Anna R. et al. Flash glucose monitoring improves outcomes in a type 1 diabetes clinic. **Journal of diabetes science and technology**, v. 11, n. 2, p. 442-443, 2017.

DUARTE, Antonio Cláudio. **Semiologia nutricional**. Axcel, 2002.

DUNN, Timothy C. et al. Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: a European analysis of over 60 million glucose tests. **Diabetes Research and clinical practice**, v. 137, p. 37-46, 2018.

ELKRIEF, Laure et al. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications

and management. **Liver International**, v. 36, n. 7, p. 936-948, 2016.

EL-SERAG, Hashem B.; TRAN, Thomas; EVERHART, James E. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. **Gastroenterology**, v. 126, n. 2, p. 460-468, 2004.

FEIG, Denice S. et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 390, n. 10110, p. 2347-2359, 2017.

FELDMAN, Ben et al. A continuous glucose sensor based on Wired Enzyme™ technology—Results from a 3-day trial in patients with type 1 diabetes. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 5, n. 5, p. 769-779, 2003.

FERENCI, Peter et al. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. **Hepatology**, v. 35, n. 3, p. 716-721, 2002.

FIGUEIRA, Franciele Ramos et al. Effect of exercise on glucose variability in healthy subjects: randomized crossover trial. **Biology of Sport**, v. 36, n. 2, p. 141-148, 2019.

FORD, Earl S. et al. Iron-deficiency anemia, non-iron-deficiency anemia and HbA1c among adults in the US. **Journal of diabetes**, v. 3, n. 1, p. 67-73, 2011.

GAI, Massimo et al. Glycemic pattern in diabetic patients on hemodialysis: continuous glucose monitoring (CGM) analysis. **Blood purification**, v. 38, n. 1, p. 68-73, 2014.

GALINDO, Rodolfo J. et al. Glycemic monitoring and management in advanced chronic kidney disease. **Endocrine Reviews**, v. 41, n. 5, p. 756-774, 2020.

GARBER, Alan J. et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2020 executive summary. **Endocrine Practice**, v. 26, n. 1, p. 107-139, 2020.

GARINGARAO, Carlo Jan Pati-an; BUENALUZ-SEDURANTE, Myrna; JIMENO, Cecilia Alegado. Accuracy of point-of-care blood glucose measurements in critically ill patients in shock. **Journal of Diabetes Science and Technology**, v. 8, n. 5, p. 937-944, 2014.

GARTEMANN, Juliane et al. Nurse workload in implementing a tight glycaemic control protocol in a UK hospital: a pilot time-in-motion study. **Nursing in critical care**, v. 17, n. 6, p. 279-284, 2012.

GENTILE, Sandro et al. Incidence of altered glucose tolerance in liver cirrhosis. **Diabetes research and clinical practice**, v. 22, n. 1, p. 37-44, 1993.

GIANI, Elisa et al. Performance of the Flash Glucose Monitoring System during exercise in youth with Type 1 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**,

v. 146, p. 321-329, 2018.

GILLEN, J. B. et al. Acute high-intensity interval exercise reduces the postprandial glucose response and prevalence of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 14, n. 6, p. 575-577, 2012.

GOMEZ-PERALTA, Fernando et al. Understanding the clinical implications of differences between glucose management indicator and glycated haemoglobin. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 24, n. 4, p. 599-608, 2022.

GONZALEZ-CASAS, Rosario; JONES, E. Anthony; MORENO-OTERO, Ricardo. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 15, n. 37, p. 4653, 2009.

HAAK, Thomas et al. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. **Diabetes Therapy**, v. 8, n. 1, p. 55-73, 2017.

HAAK, Thomas et al. Use of flash glucose-sensing technology for 12 months as a replacement for blood glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes. **Diabetes Therapy**, v. 8, n. 3, p. 573-586, 2017.

HEINEMANN, Lutz. Finger pricking and pain: a never ending story. **Journal of diabetes science and technology**, v. 2, n. 5, p. 919-921, 2008.

HERRANZ, Lucrecia et al. Non-glycemic-dependent reduction of late pregnancy A1C levels in women with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 30, n. 6, p. 1579-1580, 2007.

HIRSCH, Irl B. Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? Of course it does!. **Diabetes care**, v. 38, n. 8, p. 1610-1614, 2015.

HOEDEMAEKERS, Cornelia WE et al. Accuracy of bedside glucose measurement from three glucometers in critically ill patients. **Critical care medicine**, v. 36, n. 11, p. 3062-3066, 2008.

HOLSTEIN, Andreas et al. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 17, n. 6, p. 677-681, 2002.

HOLZINGER, Ulrike et al. Real-time continuous glucose monitoring in critically ill patients: a prospective randomized trial. **Diabetes care**, v. 33, n. 3, p. 467-472, 2010.

HONDA, Fumi et al. Evaluation of glycemic variability in chronic liver disease patients with type 2 diabetes mellitus using continuous glucose monitoring. **PLoS one**, v. 13, n. 4, p. e0195028, 2018.

HOSS, Udo; BUDIMAN, Erwin Satrya. Factory-calibrated continuous glucose

sensors: the science behind the technology. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 19, n. S2, p. S-44-S-50, 2017.

ISH-SHALOM, Maya et al. Improvement in glucose control in difficult-to-control patients with diabetes using a novel flash glucose monitoring device. **Journal of diabetes science and technology**, v. 10, n. 6, p. 1412-1413, 2016.

JAMES, Spencer L. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1789-1858, 2018.

JAVHERANI, Rajesh S. et al. Flash glucose monitoring in subjects with diabetes on hemodialysis: a pilot study. **Indian journal of endocrinology and metabolism**, v. 22, n. 6, p. 848, 2018.

JEPPSSON, Jan-Olof et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. 2002.

JIN, Yue-ping et al. Blood glucose fluctuations in hemodialysis patients with end stage diabetic nephropathy. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 29, n. 3, p. 395-399, 2015.

JUNEJA, Rattan et al. Computerized intensive insulin dosing can mitigate hypoglycemia and achieve tight glycemetic control when glucose measurement is performed frequently and on time. **Critical Care**, v. 13, n. 5, p. 1-10, 2009.

JUNG, Hye Seung et al. Analysis of hemodialysis-associated hypoglycemia in patients with type 2 diabetes using a continuous glucose monitoring system. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 12, n. 10, p. 801-807, 2010.

KAMATH, Patrick S.; KIM, W. Ray. The model for end-stage liver disease (MELD). **Hepatology**, v. 45, n. 3, p. 797-805, 2007.

KANDA, T. Clinical significance of HbA1c, serum fructosamine and 1, 5-AG in diabetic patients complicated with liver cirrhosis. **J Japan Diab Soc**, v. 36, p. 847-854, 1993..

KATO, Noriko; CUI, Jinyan; KATO, Mitsutoshi. Structured self-monitoring of blood glucose reduces glycated hemoglobin in insulin-treated diabetes. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 4, n. 5, p. 450-453, 2013.

KAZEMPOUR-ARDEBILI, Sara et al. Assessing glycemetic control in maintenance hemodialysis patients with type 2 diabetes. **Diabetes care**, v. 32, n. 7, p. 1137-1142, 2009.

KEMPF, Kerstin; TANKOVA, Tsvetalina; MARTIN, Stephan. ROSSO-in-praxi-international: long-term effects of self-monitoring of blood glucose on glucometabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus not treated with insulin. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 15, n. 1, p. 89-96, 2013.

KOGA, Masafumi et al. CLD (chronic liver diseases)-HbA1C as a suitable indicator for estimation of mean plasma glucose in patients with chronic liver diseases. **Diabetes research and clinical practice**, v. 81, n. 2, p. 258-262, 2008.

KOGA, Masafumi; KASAYAMA, Soji. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. **Endocrine journal**, p. 1008090468-1008090468, 2010.

KOSCHINSKY, T.; HEINEMANN, L. Sensors for glucose monitoring: technical and clinical aspects. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 17, n. 2, p. 113-123, 2001.

KOTZAPANAGIOTOU, Eirini et al. Evaluation of continuous flash glucose monitoring in a pediatric ICU setting. **Journal of Clinical Monitoring and Computing**, v. 34, n. 4, p. 843-852, 2020.

KRINSLEY, James Stephen. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2003. p. 1471-1478.

KRINSLEY, James S. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. **Critical care medicine**, v. 36, n. 11, p. 3008-3013, 2008.

KRISTENSEN, Karl et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies. **Diabetologia**, v. 62, n. 7, p. 1143-1153, 2019.

KUDVA, Yogish C. et al. Approach to using trend arrows in the FreeStyle Libre flash glucose monitoring systems in adults. **Journal of the Endocrine Society**, v. 2, n. 12, p. 1320-1337, 2018.

KUENEN, Judith C. et al. Does glucose variability influence the relationship between mean plasma glucose and HbA1c levels in type 1 and type 2 diabetic patients?. **Diabetes care**, v. 34, n. 8, p. 1843-1847, 2011.

KUMAGAI, Ryo et al. Comparison of glucose monitoring between Freestyle Libre Pro and iPro2 in patients with diabetes mellitus. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 10, n. 3, p. 851-856, 2019.

LEELARATHNA, Lalantha; WILMOT, Emma G. Flash forward: a review of flash glucose monitoring. **Diabetic Medicine**, v. 35, n. 4, p. 472-482, 2018.

LENTERS-WESTRA, Erna et al. Haemoglobin A1c: Historical overview and current concepts. **Diabetes research and clinical practice**, v. 99, n. 2, p. 75-84, 2013.

LI, Aihua et al. Time lag and accuracy of continuous glucose monitoring during high intensity interval training in adults with type 1 diabetes. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 21, n. 5, p. 286-294, 2019.

LI, Huan et al. Clinical study of abnormal glucose metabolism and insulin resistance

- in patients with liver cirrhosis. **American Journal of Translational Research**, v. 13, n. 4, p. 3522, 2021.
- LIN, Rose; BROWN, Fran; EKINCI, Elif I. The ambulatory glucose profile and its interpretation. **Medical Journal of Australia**, v. 217, n. 6, p. 295-298, 2022.
- LIND, Marcus et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: the GOLD randomized clinical trial. **Jama**, v. 317, n. 4, p. 379-387, 2017.
- LIU, Hongxia et al. Impacts of glycemic variability on the relationship between glucose management indicator from iPro™ 2 and laboratory hemoglobin A1c in adult patients with type 1 diabetes mellitus. **Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism**, v. 11, p. 2042018820931664, 2020.
- LIYANAGE, Thaminda et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. **The Lancet**, v. 385, n. 9981, p. 1975-1982, 2015.
- LU, Jingyi et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 41, n. 11, p. 2370-2376, 2018.
- MAGKOS, Faidon et al. Improved insulin sensitivity after a single bout of exercise is curvilinearly related to exercise energy expenditure. **Clinical Science**, v. 114, n. 1, p. 59-64, 2008.
- MALLAD, Ashwini et al. Exercise effects on postprandial glucose metabolism in type 1 diabetes: a triple-tracer approach. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 308, n. 12, p. E1106-E1115, 2015.
- MANCINI, Giulia et al. Flash glucose monitoring: a review of the literature with a special focus on type 1 diabetes. **Nutrients**, v. 10, n. 8, p. 992, 2018.
- MANNUCCI, Edoardo et al. Is glucose control important for prevention of cardiovascular disease in diabetes?. **Diabetes care**, v. 36, n. Supplement_2, p. S259-S263, 2013.
- MASON, Andrew L. et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. **Hepatology**, v. 29, n. 2, p. 328-333, 1999.
- MATTHEWS, David R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412-419, 1985.
- MCCOWEN, Karen C.; MALHOTRA, Atul; BISTRAN, Bruce R. Stress-induced hyperglycemia. **Critical care clinics**, v. 17, n. 1, p. 107-124, 2001.
- MCGARRAUGH, Geoffrey. The chemistry of commercial continuous glucose monitors. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 11, n. S1, p. S-17-S-24, 2009.

MEGYESI, Clara; SAMOLS, Ellis; MARKS, Vincent. Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. **The Lancet**, v. 290, n. 7525, p. 1051-1056, 1967.

MEHROTRA, Rajnish; DE BOER, Ian H.; HIMMELFARB, Jonathan. Adverse effects of systemic glucose absorption with peritoneal dialysis: how good is the evidence?. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 22, n. 6, p. 663-668, 2013.

MITCHELL, Teresa H. et al. Hyperglycemia after intense exercise in IDDM subjects during continuous subcutaneous insulin infusion. **Diabetes Care**, v. 11, n. 4, p. 311-317, 1988.

MOON, Andrew M.; SINGAL, Amit G.; TAPPER, Elliot B. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 18, n. 12, p. 2650-2666, 2020.

MORIOKA, Tomoaki et al. Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. **Diabetes care**, v. 24, n. 5, p. 909-913, 2001.

MOSER, Othmar et al. Performance of the Freestyle Libre flash glucose monitoring (flash GM) system in individuals with type 1 diabetes: A secondary outcome analysis of a randomized crossover trial. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 21, n. 11, p. 2505-2512, 2019.

MOSER, Othmar et al. Impact of physical exercise on sensor performance of the FreeStyle Libre intermittently viewed continuous glucose monitoring system in people with Type 1 diabetes: a randomized crossover trial. **Diabetic medicine**, v. 36, n. 5, p. 606-611, 2019.

MUREA, Mariana et al. Glycated albumin, not hemoglobin A1c, predicts cardiovascular hospitalization and length of stay in diabetic patients on dialysis. **American journal of nephrology**, v. 36, n. 5, p. 488-496, 2012.

MURPHY, Helen R. et al. Improved pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes but substantial clinic-to-clinic variations: a prospective nationwide study. **Diabetologia**, v. 60, n. 9, p. 1668-1677, 2017.

MURPHY, Helen R. et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. **Bmj**, v. 337, 2008.

NADELSON, Jeffrey; SATAPATHY, Sanjaya K.; NAIR, Satheesh. Glycated hemoglobin levels in patients with decompensated cirrhosis. **International journal of endocrinology**, v. 2016, 2016.

NATHAN, David M.; DCCT/EDIC RESEARCH GROUP. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. **Diabetes care**, v. 37, n. 1, p. 9-16, 2014.

NATHAN, David M. et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. **Diabetes care**, v. 31, n. 8, p. 1473-1478, 2008.

NEW, J. P. et al. Continuous glucose monitoring in people with diabetes: the randomized controlled Glucose Level Awareness in Diabetes Study (GLADIS). **Diabetic Medicine**, v. 32, n. 5, p. 609-617, 2015.

NEWSOM, Sean A. et al. A single session of low-intensity exercise is sufficient to enhance insulin sensitivity into the next day in obese adults. **Diabetes care**, v. 36, n. 9, p. 2516-2522, 2013.

NIELSEN, Lene R. et al. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. **Diabetes care**, v. 27, n. 5, p. 1200-1201, 2004.

NIELSEN, Lene Ringholm et al. Pregnancy-induced rise in serum C-peptide concentrations in women with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 32, n. 6, p. 1052-1057, 2009.

NISHIDA, Tsutomu et al. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. **Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG**, v. 101, n. 1, p. 70-75, 2006.

OGAWA, Yutaro et al. Underestimation of impaired glucose tolerance and usefulness of a continuous glucose monitoring system in chronic liver disease. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 37, n. 3, p. 592-599, 2022.

OLAFSDOTTIR, Arndis F. et al. A clinical trial of the accuracy and treatment experience of the flash glucose monitor FreeStyle Libre in adults with type 1 diabetes. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 19, n. 3, p. 164-172, 2017.

ORASANU, Gabriela; PLUTZKY, Jorge. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 53, n. 5S, p. S35-S42, 2009.

ORIOT, Philippe et al. Discordance Between Glycated Hemoglobin A1c and the Glucose Management Indicator in People With Diabetes and Chronic Kidney Disease. **Journal of diabetes science and technology**, p. 19322968221092050, 2022.

OSKARSSON, Per et al. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. **Diabetologia**, v. 61, n. 3, p. 539-550, 2018.

OWEN, O. E. et al. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. **The Journal of clinical investigation**, v. 72, n. 5, p. 1821-1832, 1983.

PARKES, Joan L. et al. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. **Diabetes care**, v. 23, n. 8, p. 1143-1148, 2000.

PERLMAN, Jordan E. et al. HbA1c and glucose management indicator discordance: a real-world analysis. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 23, n. 4, p. 253-258,

2021.

PETRIDES, Alexander S. et al. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. **Hepatology**, v. 19, n. 3, p. 616-627, 1994.

PICKUP, John C.; FREEMAN, Suzanne C.; SUTTON, Alex J. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self-monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. **Bmj**, v. 343, 2011.

PREISER, J.-C. et al. Metabolic response to the stress of critical illness. **British journal of anaesthesia**, v. 113, n. 6, p. 945-954, 2014.

PUGH, R. N. H. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **British journal of surgery**, v. 60, n. 8, p. 646-649, 1973.

PUNKE, M. A. et al. Head-to-head comparison of two continuous glucose monitoring systems on a cardio-surgical ICU. **Journal of Clinical Monitoring and Computing**, v. 33, n. 5, p. 895-901, 2019.

QAYYUM, Ahad et al. Use of continuous glucose monitoring in patients with diabetes mellitus on peritoneal dialysis: correlation with glycated hemoglobin and detection of high incidence of unaware hypoglycemia. **Blood Purification**, v. 41, n. 1-3, p. 18-24, 2016.

QUINTANA, Joel Omar Jáquez et al. The impact of diabetes mellitus in mortality of patients with compensated liver cirrhosis-a prospective study. **Annals of hepatology**, v. 10, n. 1, p. 56-62, 2016.

RAMIREZ, Sylvia Paz B. et al. Hemoglobin A1c levels and mortality in the diabetic hemodialysis population: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). **Diabetes care**, v. 35, n. 12, p. 2527-2532, 2012.

REDDY, M. et al. A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. **Diabetic Medicine**, v. 35, n. 4, p. 483-490, 2018.

RIDDELL, Michael C. et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 5, n. 5, p. 377-390, 2017.

RIGON, Fernanda Augustini et al. Flash glucose monitoring system in special situations. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, 2022.

RINGHOLM, L. et al. Hypoglycaemia during pregnancy in women with Type 1 diabetes. **Diabetic Medicine**, v. 29, n. 5, p. 558-566, 2012.

SALINAS, Pedro D.; MENDEZ, Carlos E. Glucose management technologies for the critically ill. **Journal of diabetes science and technology**, v. 13, n. 4, p. 682-690, 2019.

SCHMITZ, O. et al. Glucose metabolism in chronic renal failure with reference to GH treatment of uremic children. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 6, n. 1, p. 53-60, 1993.

SCOTT, Eleanor M.; BILOUS, Rudy W.; KAUTZKY-WILLER, Alexandra. Accuracy, user acceptability, and safety evaluation for the FreeStyle Libre flash glucose monitoring system when used by pregnant women with diabetes. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 20, n. 3, p. 180-188, 2018.

SCOTT, Eleanor M. et al. Continuous glucose monitoring in pregnancy: importance of analyzing temporal profiles to understand clinical outcomes. **Diabetes Care**, v. 43, n. 6, p. 1178-1184, 2020.

SECHER, A. L. et al. Patient satisfaction and barriers to initiating real-time continuous glucose monitoring in early pregnancy in women with diabetes. **Diabetic medicine**, v. 29, n. 2, p. 272-277, 2012.

SECHER, Anna L. et al. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. **Diabetes care**, v. 36, n. 7, p. 1877-1883, 2013.

SILVA, Telma E.; RONSONI, Marcelo F.; SCHIAVON, Leonardo L. Challenges in diagnosing and monitoring diabetes in patients with chronic liver diseases. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 12, n. 3, p. 431-440, 2018.

SOBNGWI, Eugène et al. Continuous interstitial glucose monitoring in non-diabetic subjects with end-stage renal disease undergoing maintenance haemodialysis. **Diabetes research and clinical practice**, v. 90, n. 1, p. 22-25, 2010.

SOLA-GAZAGNES, Agnes et al. Disagreement between capillary blood glucose and flash glucose monitoring sensor can lead to inadequate treatment adjustments during pregnancy. **Diabetes & metabolism**, v. 46, n. 2, p. 158-163, 2020.

STAAL, Odd Martin et al. Differences between flash glucose monitor and fingerprick measurements. **Biosensors**, v. 8, n. 4, p. 93, 2018.

THE INTERNATIONAL EXPERT COMMITTEE. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. **Diabetes care**, v. 32, n. 7, p. 1327-1334, 2009.

TRENTI, Tommaso et al. Fructosamine and glycated hemoglobin as indices of glycemic control in patients with liver cirrhosis. **Research in Clinic and Laboratory**, v. 20, n. 4, p. 261-267, 1990.

TURNER, Daniel et al. Algorithm that delivers an individualized rapid-acting insulin dose after morning resistance exercise counters post-exercise hyperglycaemia in people with Type 1 diabetes. **Diabetic Medicine**, v. 33, n. 4, p. 506-510, 2016.

VAN STEEN, Sigrid CJ et al. The clinical benefits and accuracy of continuous

glucose monitoring systems in critically ill patients—a systematic scoping review. **Sensors**, v. 17, n. 1, p. 146, 2017.

VIDAL, Josep et al. Diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. **Diabetes research and clinical practice**, v. 25, n. 1, p. 19-25, 1994.

VIGERSKY, Robert A.; MCMAHON, Chantal. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 21, n. 2, p. 81-85, 2019.

VOS, Frederiek E. et al. Assessment of markers of glycaemic control in diabetic patients with chronic kidney disease using continuous glucose monitoring. **Nephrology**, v. 17, n. 2, p. 182-188, 2012.

WAGNER, Julie; MALCHOFF, Carl; ABBOTT, Gina. Invasiveness as a barrier to self-monitoring of blood glucose in diabetes. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 7, n. 4, p. 612-619, 2005.

WHITEHEAD, J. P. et al. Adiponectin—a key adipokine in the metabolic syndrome. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 8, n. 3, p. 264-280, 2006.

WHITTEMORE, Robin et al. Psychological experience of parents of children with type 1 diabetes: a systematic mixed-studies review. **The Diabetes Educator**, v. 38, n. 4, p. 562-579, 2012.

WRIGHT, Lorena Alarcon-Casas; HIRSCH, Irl B. Metrics beyond hemoglobin A1C in diabetes management: time in range, hypoglycemia, and other parameters. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 19, n. S2, p. S-16-S-26, 2017.

YAJIMA, Takahiro; TAKAHASHI, Hiroshi; YASUDA, Keigo. Comparison of interstitial fluid glucose levels obtained by continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. **Journal of Diabetes Science and Technology**, v. 14, n. 6, p. 1088-1094, 2020.

YAO, Ren-qi et al. Is intensive glucose control bad for critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. **International journal of biological sciences**, v. 16, n. 9, p. 1658, 2020.

YARDLEY, Jane E. et al. Resistance versus aerobic exercise: acute effects on glycemia in type 1 diabetes. **Diabetes care**, v. 36, n. 3, p. 537-542, 2013.

YOO, Dong Eun et al. Good glycemic control is associated with better survival in diabetic patients on peritoneal dialysis: a prospective observational study. **PloS one**, v. 7, n. 1, p. e30072, 2012.

YU, Fan et al. Continuous glucose monitoring effects on maternal glycemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 99, n. 12, p. 4674-4682, 2014.

ZAHARIEVA, Dessi P.; RIDDELL, Michael C.; HENSKE, Joseph. The accuracy of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring during aerobic exercise in type 1 diabetes. **Journal of diabetes science and technology**, v. 13, n. 1, p. 140-141, 2019.

ZAHARIEVA, Dessi P. et al. Lag time remains with newer real-time continuous glucose monitoring technology during aerobic exercise in adults living with type 1 diabetes. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 21, n. 6, p. 313-321, 2019.

ZHAI, Mimi et al. The burden of liver cirrhosis and underlying etiologies: results from the global burden of disease study 2017. **Aging (Albany NY)**, v. 13, n. 1, p. 279, 2021.

ZIERLER, Kenneth. Whole body glucose metabolism. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 276, n. 3, p. E409-E426, 1999.

APÊNDICE A

INFLAMAÇÃO E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA: AVALIAÇÃO DO PERFIL GLICÊMICO DE PACIENTES COM CIRROSE Avaliadora: Fernanda

Dados de identificação e contato	
1. Nome:	nome
2. Número do prontuário:	num pront
3. Data da avaliação: ____/____/____	data_aval
4. Data de nascimento: ____/____/____	data_nasc
5. Telefone residencial: (____)	tel_resid
6. Telefone celular: (____)	tel_celular
7. Outro telefone de contato 1: (____)	tel_contato1
8. Nome da pessoa de contato 2: (____)	nome_contato1
9. Outro telefone de contato 2: (____)	tel_contato2
10. Nome da pessoa de contato 2: (____)	nome_contato2

Critérios exclusão			
11. Incluído no estudo?	(0) Não	(1) Sim	incluido
12. Motivo da exclusão:			motivo_excl
(1) Hb < 9,0	(10) Hipo ou hipertireoidismo descompensados		
(2) Neoplasias	(11) Uso crônico opióide e AAS		
(3) Lesões de pele/fragilidade capilar	(12) Bili total > 20mg/dL		
(4) ClCr < 45mL (MDRD)	(13) Talassemia/a. falciforme/a. hemolítica		
(5) Esplenectomia	(14) Uso ativo de álcool		
(6) B12 < 200	(15) Uso vitamina C, A ou E		
(7) Transfusão recente (últimos 3 meses)	(16) TG > 500		
(8) Uso de TARV/HIV			
(9) Uso de adapsona, ribavirina			

Características sócias demográficas	
13. Idade: ____ anos	idade
14. Sexo: (0) Feminino (1) Masculino	sexo
15. Cor da pele/raça (conforme observado pelo pesquisador): (0) Branca (1) Parda (2) Negra (3) Amarela (4) Indígena (5) IGN	cor_pele
16. Estado civil: <i>Neste momento o (a) Sr.(a) está?</i> (0) Casado ou morando com companheiro (1) Solteiro (2) Divorciado ou separado (3) Viúvo (4) IGN	estado_civil

Comorbidades				
<i>Algum médico já disse que o senhor tem ou teve:</i>				
(complementar com dados do prontuário)				
17. Pressão alta	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	has
18. Diabetes	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	diabetes
19. AIDS/HIV	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hiv
20. Asma	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	asma
21. Enfisema ou bronquite crônica (DPOC)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	d poc

22. Infarto do miocárdio	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	iam
23. Angina	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	angina
24. Derrame (AVC)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	avc
25. Colesterol alto	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dislipidemia
26. Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	icc
27. Insuficiência renal	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	insuf renal
28. Hipotireoidismo	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hipotir
29. Osteoporose ou osteopenia	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	osteop
30. Artrite reumatóide	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	artrite
31. Lupus	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	lupus
32. Depressão	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	depressao
33. Tuberculose	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	tuberc

Medicações (complementar com dados do prontuário)				
<i>O senhor faz uso regular de alguma das medicações abaixo?</i>				
34. Propranolol Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	proprano dose proprano
35. Espironolactona Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	espiro dose espiro
36. Furosemida Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	furo dose furo
37. Lactulose Dose: _____ ml/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	lactulose dose lactulose
38. Norfloxacin Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	norflo dose norflo
39. Alendronato Dose: _____ mg/sem	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	alendro dose alendro
40. Cálcio Dose: _____ mg/sem	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	calcio
41. Vitamina D Dose: _____ mg/sem	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	vitamd
42. Hidroclorotiazida Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hctz dose hctz
43. Prednisona Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pred dose pred
44. Remédio oral para diabetes Qual?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hipoglicem qual hipogl
45. Insulina Tipo: Dose:	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	insulina
46. Remédio para triglicérides (fibratos)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	fibrato
47. Remédio para colesterol alto (estatinas)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	estatinas
<i>Quais outras medicações o senhor fez uso regular nos últimos 30 dias (anotar os nomes):</i>				
				med1
				med2
				med3
				med4
				med5
				med6
				med7

Hábitos de vida – Consumo de álcool	
48. O Sr. (a) tem ou já teve o hábito de beber bebidas alcoólicas? (0) Não tenho e nunca bebi - pule para a pergunta nº 53 (1) Já bebi, mas parei há mais de 30 dias	etilismo

Etilismo prévio		
49. Há quantos meses o Sr. (a) parou de beber completamente?	meses	tempo abst
50. Por quantos anos o Sr. (a) consumiu bebidas alcoólicas?	anos	dur etilismoprev
51. Com que frequência em média o(a) Sr.(a) tinha o hábito de tomar bebidas alcoólicas? (1) Mensalmente ou menos (2) Uma vez ao mês (3) Duas vezes ao mês (4) Uma vez por semana (5) Duas vezes por semana (6) Três vezes por semana (7) Quatro vezes por semana (8) Cinco vezes por semana (9) Seis vezes por semana (10) Todos os dias (11) NSA (99) IGN		freq_etilismoprev
52. Quanto de álcool o(a) Sr.(a) toma normalmente ao beber por vez? (ver quadro de equivalência de dose padrão abaixo) Bebida: () Cerveja; volume em ml _____ () Vinho ou champanhe; volume em ml _____ () Destilado (aguardente; whisky; vodca; gim; etc); volume em ml _____ Quantidade ingerida por semana após conversão em gramas: _____	g/sem	dose alcoolprev

Hábitos de vida - Tabagismo		
53. O Sr. (a) fuma ou já fumou? (0) Nunca fumei - pule para a pergunta n° 62 (1) Já fumei, mas parei - pule para a pergunta n° 59 (2) Ainda fumo – continue abaixo		tabagismo
Tabagismo atual		
54. Há quantos anos o Sr. (a) começou a fumar?	anos	tempo tabagatu
55. Quantos cigarros o Sr. (a) usa em média por dia?	cigarros	cigar diaatu
Tabagismo prévio		
56. Há quantos anos o Sr. (a) parou de fumar completamente?		tempo semfumo
57. Por quantos anos o Sr. (a) teve o hábito de fumar?	anos	tempo tabagprev
58. Quantos cigarros o Sr. (a) usava em média por dia?	cigarros	cigar diaprev

Complicações prévias da cirrose hepática				
<i>O senhor tem ou já teve algum dos problemas abaixo?</i>				
(complementar com dados do prontuário)				
59. Inchaço nas pernas	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	edema_prev
60. Água na barriga (ascite)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	ascite_prev
61. Retirou líquido da barriga (paracentese)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	paracent_prev
62. Vômitos com sangue/hemorragia digestiva	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hda_prev
63. Internação por confusão mental (encefalopatia)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_prev
64. Internação por infecção no líquido da barriga (PBE)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pbe_prev
65. Internação por complicações da cirrose	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	interna_prev
66. Data primeira internação (mês/ano): _____ / _____				data_intern

RFH – Avaliação Física	
67. Edema: (0) Ausente (1) Até tornozelo (+) (2) Até joelho (++) (3) Até raiz de coxa (+++)	edema_atu

(4) Anasarca (++++)	
68. Ascite: (0) Ausente (1) Grau 1 (apenas ultrassonográfica – ver último USG prontuário) (2) Grau 2 (moderada não tensa) (3) Grau 3 (ascite importante/tensa)	ascite_atu

Dados complementares de exame físico				
69. Pressão arterial sistólica:				pasist
70. Pressão arterial diastólica:				padiast
71. Frequência cardíaca:				fcard
72. Saturação de oxigênio (paciente de pé):				sao2
73. Icterícia: (0) Ausente (1) 1+ (2) 2++ (3) 3+++ (4) 4++++				ictericia
74. Fala arrastada	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	fala
75. Sonolência	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	sono
76. Desatenção	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	desatencao
77. Flapping	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	flapping
78. Encefalopatia hepática (Critérios de West Haven): (0) Ausente – Nenhuma anormalidade detectada. (1) Grau 1 – falta atenção, euforia, ansiedade, desempenho prejudicado. (2) Grau 2 – Flapping; letargia, desorientação leve tempo e espaço, mudança súbita personalidade. (3) Grau 3 – Flapping; sonolento, mas responsivo a estímulos, confusão e desorientação importante. (4) Grau 4 – coma.				encef_atu

Dados de antropometria	
79. Peso (kg): <i>Descontar peso da roupa extra!</i>	peso
80. Peso seco estimado:	peso_seco
81. IMC (peso seco): kg/m ²	imc_pesoseco
82. Altura (cm):	altura
83. Circunferência abdominal (cm):	
84. Circunferência do quadril (cm):	
85. Circunferência cervical (cm):	

Dados complementares de prontuário				
Etiologia da doença hepática crônica (marcar mais de uma se presente)				
86. Hepatite B	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hep_b
87. Hepatite C	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hep_c
88. Alcool	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	alcool_etiol
89. Hepatite auto-imune	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hep_ai
90. Cirrose biliar primária	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	cbp
91. Colangite esclerosante primária	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	cep
92. Hemocomatose	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hemocr
93. Esteatohepatite não-alcoólica	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	nash
94. Criptogênica	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	cripto_etiol
95. Outra:				outra_etiol
Endoscopia digestiva alta:				
96. Data última EDA: / /				data_eda
97. Varizes esôfago	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	varesof_eda
98. Varizes gástricas	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	vargastr_eda
99. Gastropatia hipertensiva portal	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	gastrop_eda

Hipertensão portal (no caso de ausência de indícios na EDA)				
100. Outros indícios de hipertensão portal em exame de imagem (USG/TC/RM)?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hipert_imag

Diagnóstico de cirrose hepática (Hipertensão portal = varizes de esôfago/gástricas OU ascite com GASA \geq 1,1 OU exame de imagem sugestivo)	
101. Critérios para diagnóstico da cirrose hepática (no caso de mais de uma resposta, escolha o menor número): (0) Biópsia hepática mostrando cirrose (1) Hipertensão portal + exame de imagem sugestivo de cirrose (2) Hipertensão portal + estigmas clínicos de insuficiência hepática crônica (3) Hipertensão portal + alterações laboratoriais sugestivas de cirrose (4) Outro	diagn_cirrose
102. Especificar outro critério diagnóstico:	outrocrit cirrose

Laboratório:

	TEMPO 0	TEMPO 1 (30 DIAS)	TEMPO 2 (60 DIAS)
DATA			
Hematócrito			
Hemoglobina			
LEUCÓCITOS TOTAIS			
Formas jovens (n)			
Neutrófilos (n)			
Linfócitos (n)			
Monócitos (n)			
Eosinófilos (n)			
Basófilos (n)			
PLAQUETAS			
CREATININA			
UREIA			
TGO (AST)			
TGP (ALT)			
GGT			
FOSFATASE ALC.			
BILI TOTAL			
BILI DIRETA			
ALBUMINA			
SODIO			

POTÁSSIO			
VITAMINA B12			
PCR			
COLESTEROL TOTAL			
HDL-C			
TRIGLICERIDEOS			
LDL-CALCULADO			
ÁCIDO ÚRICO			
VITAMINA D			
PTH			
CÁLCIO TOTAL			
CÁLCIO IÔNICO			
TESTO TOTAL			
SHBG			
TESTO LIVRE CALC			
LH			
ESTROGÊNIO			
PROLACTINA			
FSH			
TSH			
T4 LIVRE			
T3			
GLICEMIA JEJUM			
HBA1C			
FRUTOSAMINA			
TOTG	0' 120'		
INSULINA BASAL			
PEPTÍDEO C			
FERRO SÉRICO			
FERRITINA			
TIBC			
TRANSFERRINA			
SATURAÇÃO TRANSF			
TAP (RNI)			
TTPA (seg)			

FreeStyle Libre:

Libre 1	DATA:	INTERCORRÊNCIAS:	RETIRADA:
Libre 2	DATA:	INTERCORRÊNCIAS:	RETIRADA:
Libre 3	DATA:	INTERCORRÊNCIAS:	RETIRADA:
Libre 4	DATA:	INTERCORRÊNCIAS:	RETIRADA:

	Libre 1	Libre 2	Libre 3	Libre 4	Total
Média Glicêmica					
Variabilidade					
MAGE					
Glicemia Jejum					
Pós-Prandial					
HbA1C					
Glicemia Máxima					
Glicemia Mínima					
Time in Target %					
Tempo Abaixo %					
Tempo acima %					

APÊNDICE B



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CCS - DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO DA ENDOTOXEMIA NA CIRROSE HEPÁTICA E SUA RELAÇÃO COM A DISFUNÇÃO ENDOTELIAL SISTÊMICA, INFLAMAÇÃO E PROGNÓSTICO

Você está sendo convidado para participar da terceira etapa do projeto de pesquisa: **Estudo da endotoxemia na cirrose hepática e sua relação com a disfunção endotelial sistêmica, inflamação e prognóstico**. Este projeto tem o objetivo de identificar dados da avaliação médica, nutricional, ultrassonografia ou de exames laboratoriais que possam nos ajudar a identificar os pacientes com doença mais grave e com maior risco de complicações. Os resultados desta pesquisa poderão permitir a criação de ferramentas para a identificação rápida dos pacientes com doença mais grave, permitindo assim um tratamento mais adequado.

Caso você concorde em participar deste estudo, será feita uma avaliação clínica (entrevista e exame físico) após a sua consulta de rotina. Além disso, uma coleta de sangue realizada por punção periférica na veia do antebraço será agendada. Parte do material será destinada aos exames de rotina (que são necessários para avaliação do seu caso durante o acompanhamento) e uma outra porção será armazenadas em freezer a -80°C para a posterior dosagem dos exames referentes ao estudo, que são: Adiponectina, vitamina D (25OHD), óxido nítrico, fator de Von Willebrand, e-selectina, p-selectina, ativador do plasminogênio tecidual, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, GM-CSF, IFN- γ , TNF- α , VEGF, apelina, ácidos biliares totais, endocan, endotoxinas (LAL), IL-22, copeptina, dimetilarginina assimétrica, 6-keto-PGF1 alfa, sCD40L, triptase, pentraxina-3, neopterin, biglican degradado por MMP9 (BGM), colágenos tipo III e IV degradados por MMP2/9/13 (C3M, C4M), elastina degradada por MMP12 (ELM), pro-colágenos III (P3NP), domínio colágeno IV 7S (P4NP7S), leptina, resistina, visfatina, proteína 4 ligadora retinol (RBP4), vaspina, omentina, chemerina, adiposina, hepcidina e fator de crescimento tumoral-beta (TGF- β). Além disso, serão avaliados no exame de sangue inicial os exames hemoglobina glicada (HbA1c) e frutossamina. Esses exames serão repetidos dentro de 24 e 56 dias da avaliação inicial. Também após a primeira avaliação, será agendada a aplicação de um sensor capaz de medir os valores de glicose a cada minuto. Esse sensor é colocado na parte traseira superior do braço por um dos pesquisadores envolvidos no projeto. Ele deve permanecer no braço pelo período de 14 dias consecutivos, quando será feita a leitura através de escaneamento por um leitor, seguida pela retirada do sensor e aplicação de um novo por mais 14 dias até que se completem 4 sensores.

Não existem riscos importantes relacionados a tais procedimentos, podendo ocorrer, como consequência da coleta de sangue, dor no local da punção e/ou formação de hematoma local. Como consequência da colocação sensor pode ocorrer dor leve durante a aplicação, vermelhidão na pele, pequenos hematomas, coceira local e sangramentos discretos. Esses efeitos são, no geral, temporários e melhoram completamente com a retirada do sensor.

Não há benefício direto para o participante. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores envolvidos são a Dra. Fernanda Augustini Rigon e o Dr. Leonardo de Lucca Schiavon que podem ser encontrados no endereço: Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário/Campus Universitário – Trindade - Cep 88040-970 - Florianópolis – SC Fone (48) 37219149/37219014; e-mail: fernandarigon@hotmail.com. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Universidade Federal de Santa Catarina; Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão - Campus Universitário - Trindade - Florianópolis/SC; Tel: (48) 3721-9206.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CCS - DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, assim que os mesmos forem de conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Segue abaixo os termos da declaração para poder participar do estudo:

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito do estudo **“Estudo da endotoxemia na cirrose hepática e sua relação com a disfunção endotelial sistêmica, inflamação e prognóstico”**.

Eu discuti com os pesquisadores responsáveis sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar, caso seja necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento: antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo, perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Nome do participante	Assinatura	Data
----------------------	------------	------

Responsável pelo estudo	Assinatura	Data
-------------------------	------------	------

ANEXO A

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: INFLAMAÇÃO E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA: IMPACTO DAS ALTERAÇÕES METABÓLICAS E NUTRICIONAIS

Pesquisador: Leonardo de Lucca Schiavon

Área Temática:

Versão: 6

CAAE: 01062212.4.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO
FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA E INOVAÇÃO DO ESTADO DE SANTA CATARINA
Abbott Laboratórios do Brasil Ltda

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.296.535

Apresentação do Projeto:

INFLAMAÇÃO E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA: IMPACTO DAS ALTERAÇÕES METABÓLICAS E NUTRICIONAIS

Venho por meio deste, solicitar ajuste de cronograma, inclusão de exames laboratoriais e da avaliação do controle glicêmico por monitorização contínua através do sistema flash.

As variáveis incluídas compreendem exames laboratoriais e avaliação contínua da glicose através do sistema flash:

- 1) Frutossamina: É uma proteína extracelular que fornece um índice da média da glicose ao longo de um período de 2 a 3 semanas, servindo como marcador intermediário do controle da glicose.
- 2) Hemoglobina Glicada A1C (HbA1C): A hemoglobina glicada é considerada o padrão ouro para monitorar o controle do diabetes; reflete a média dos níveis glicêmicos dos últimos dois a quatro meses.
- 3) FreeStyle Libre Pro: Esse sistema de monitorização contínua da glicose fornece informações sobre os níveis de glicose a cada poucos minutos. Desta forma, possibilita a avaliação de parâmetros de variabilidade glicêmica e a amplitude média de excursão glicêmica pela análise

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 3.298.535

contínua do nível de glicose intersticial ao longo de 14 dias. É composto por um sensor, semelhante a uma moeda, que é aplicado de forma indolor na parte posterior do braço, permitindo a aferição contínua da glicose presente no líquido intersticial por meio de um microfilamento inserido sob a pele e que armazena os dados durante o dia e a noite; além de um leitor que captura as informações por meio de scan.

Além disso, será necessária nova prorrogação do período de inclusão de pacientes uma vez que haverá inclusão de novas avaliações; levando à necessidade de readequação operacional.

Sendo assim, foi elaborado um novo termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (em anexo), que será produzido em 2 vias, sendo uma delas entregue ao sujeito da pesquisa antes da coleta de dados. Será necessário novo TCLE, pois os pacientes já foram avaliados e assinaram o termo referente à primeira etapa do projeto. Portanto, para as modificações propostas, uma nova autorização será solicitada.

Para essa etapa da pesquisa, serão incluídos os seguintes pesquisadores: Dra. Simone Van de Sande-Lee, Dr. Alexandre Hohl, Dr. Marcelo Fernando Ronsoni e Fernanda Augustini Rigon.

Objetivo da Pesquisa:

Já avaliados

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já avaliados

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A emenda apresenta clareza e objetividade quanto aos itens a serem analisados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo com a legislação vigente

Recomendações:

Não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP/SH tomou ciência da emenda e do novo TCLE apresentado encaminhando-os para aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC**



Continuação do Parecer: 3.296.535

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1322908_E3.pdf	10/04/2019 10:40:39		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	10/04/2019 10:38:08	Leonardo de Lucca Schiavon	Aceito
Outros	Emenda.doc	28/03/2019 11:44:24	Leonardo de Lucca Schiavon	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto de pesquisa original.pdf	31/03/2014 17:10:18		Aceito
Outros	Declaração instituição.jpg	14/05/2012 16:09:11		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto assinada.jpg	08/03/2012 14:07:18		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 01 de Maio de 2019

**Assinado por:
Maria Luiza Bazzo
(Coordenador(a))**

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

ANEXO B

review

Flash glucose monitoring system in special situations

Fernanda Augustini Rigon¹
<https://orcid.org/0000-0002-1490-0275>

Marcelo Fernando Ronsoni²
<https://orcid.org/0000-0003-1187-8842>

André Gustavo Daher Vianna³
<https://orcid.org/0000-0002-0497-5062>

Leonardo de Lucca Schiavon²
<https://orcid.org/0000-0003-4340-6820>

Alexandre Hohl²
<https://orcid.org/0000-0002-8073-5837>

Simone van de Sande-Lee²
<https://orcid.org/0000-0002-5592-1603>

¹ Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil
² Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil
³ Centro de Diabetes de Curitiba, Departamento de Doenças Endócrinas, Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, PR, Brasil

ABSTRACT

The management of diabetes mellitus (DM) requires maintaining glycemic control, and patients must keep their blood glucose levels close to the normal range to reduce the risk of microvascular complications and cardiovascular events. While glycated hemoglobin (A1C) is currently the primary measure for glucose management and a key marker for long-term complications, it does not provide information on acute glycemic excursions and overall glycemic variability. These limitations may even be higher in some special situations, thereby compromising A1C accuracy, especially when wider glycemic variability is expected and/or when the glycemic goal is more stringent. To attain adequate glycemic control, continuous glucose monitoring (CGM) is more useful than self-monitoring of blood glucose (SMBG), as it is more convenient and provides a greater amount of data. Flash Glucose Monitoring (isCGM /FGM) is a widely accepted option of CGM for measuring interstitial glucose levels in individuals with DM. However, its application under special conditions, such as pregnancy, patients on hemodialysis, patients with cirrhosis, during hospitalization in the intensive care unit and during physical exercise has not yet been fully validated. This review addresses some of these specific situations in which hypoglycemia should be avoided, or in pregnancy, where strict glycemic control is essential, and the application of isCGM/FGM could alleviate the shortcomings associated with poor glucose control or high glycemic variability, thereby contributing to high-quality care.

Keywords

Diabetes mellitus; blood glucose self-monitoring; liver cirrhosis; renal dialysis; pregnancy

Correspondence to:

Fernanda Augustini Rigon
 Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Campus Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina
 Rua Professora Maria Flora Pausewang, s/n, Trindade 88036-800 – Florianópolis, SC, Brasil
fernandarigon@hotmail.com

Received on Apr/25/2021

Accepted on Feb/4/2022

DOI: 10.20945/2359-399700000479

INTRODUCTION

The management of diabetes mellitus (DM) primarily requires effective glycemic control since reductions of glycemic variability can minimize the micro and macrovascular complications associated with the disease (1). Glycated hemoglobin (A1c) remains the reference test to monitor the glucose level of patients with DM and estimate the average blood glucose levels of two to three months (2). However, this measure fails to consider fluctuations in blood glucose levels during the day and fails to detect acute events of hypoglycemia or postprandial hyperglycemia. Moreover, the method

is unreliable in measuring blood glucose levels during anemia, in pregnant patients, and in many other situations (3,4).

Self-monitoring of blood glucose (SMBG), which is usually performed with finger-prick blood samples, though useful in the management of the disease, does not provide continuous data because the values are not obtained in a timely manner, depending upon the patient's decision to test (5,6). Various factors, such as pain and inconvenience, lead to lower evaluations frequency and difficulties in diagnosing nocturnal hypoglycemia (7,8).



CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING (CGM)

The FreeStyle Libre™ Flash Glucose Monitoring System (isCGM/FGM)(Abbott Diabetes Care, Alameda, CA) is an interstitial continuous glucose monitoring (CGM) system that uses a glucose sensor inserted into the skin over the triceps and a portable reader, which people can use to scan their blood glucose level. The sensor automatically measures glucose every minute, storing the values in 15-minute intervals (9). It is factory-calibrated and requires no fingerstick for calibration. However, a confirmation with capillary blood glucose (CBG) is recommended in the event of sensor-reported hypoglycemia, during rapidly changing glucose concentrations, in the first 24 hours after sensor insertion, and when no correspondence is identified between symptoms and interstitial glucose (10).

Thus, it is critical to understand that each physiological compartment follows different dynamics, and several factors cause concentration disparities between blood and interstitial fluid (ISF) glucose levels. These factors include the distribution of glucose between blood vessels and subcutaneous tissue, glucose permeability, blood flow, and the release of pancreatic hormones such as insulin and glucagon. Moreover, a physiological time lag between blood and ISF glucose levels is remarked. When such levels are changing rapidly, their measurements differ considerably (5,6).

Time in range (TIR) is the most relevant parameter to assess glucose control, which indicates the percentage of time that a person spends with their interstitial glucose levels in the target range, usually defined between 70 and 180 mg/dL (Figure 1). Moreover, it is possible to evaluate the average glucose, glucose management index, glucose variability, time in hypoglycemia (time below range, TBR) and hyperglycemia (time above range), and the number of reads that the user performed per day (11).

The primary goal for effective and safe glucose control for an individual with DM is to increase the TIR to over 70% while reducing the TBR to less than 4, thereby including the time in level 2 hypoglycemia (below 54 mg/dL) to less than 1%. Thus, CGM-based glycemic targets can be personalized to address specific needs of special diabetes populations (12).

The association between TIR and microvascular complications was reported in previous studies, where individuals with advanced diabetic retinopathy and chronic kidney disease spent less time on target, while the highest TIR was associated with lower frequency

of these complications (13,14). In randomized clinical trials, a TIR of 70% and 50% corresponded to an A1c of approximately 7% and 8%, respectively. Meanwhile, an 8% to 10% increase in TIR was associated with a 0.5% decrease in A1c (15,16).

Recently, the new version of FreeStyle Libre 2™ has been launched in some countries; Bluetooth™ technology has been integrated into the system, where an optional alarm is available to alert patients in case of high and low glucose levels (17). FreeStyle Libre 3™ is already approved in Europe, and it offers similar features to that of the previous version plus some additional features, such as continuous real-time glucose readings that automatically delivers glucose level to a smartphone every minute through a sensor. The FreeStyle Libre Pro™ is a device that uses the same system, but it is blind to the patient. Healthcare professionals applied the sensor, scanned with a reader after 14 days, and downloaded the results stored in the sensor.

Bailey and cols. compared capillary and venous glucose with ISF glucose using the isCGM/FGM first-generation system in 2015. The overall mean absolute relative difference (MARD) was 11.4%. In zones A and B of the consensus error grid, the percentage of sensor results was 99.7%. Sensor accuracy was not affected by factors such as body mass index, age, type of diabetes, clinical site, insulin administration, or A1c (9).

Another study evaluated FreeStyle Libre 2™ performance to compare plasma venous blood glucose. The updated system demonstrated improved analytical accuracy performance across the dynamic range during the 14-day sensor wear period, with a 9.2% overall MARD and 9.7% for the pediatric population (18).

In some special situations, frequent glucose monitoring is crucial to avoid complications and SMBG is a barrier to optimal glucose control. Recent studies show a positive correlation between the frequency of blood glucose assessments and glycemic control (9,17,19-21).

The main advantages of the isCGM/FGM are its convenience for patients and the greater amount of data available from SMBG (22). When comparing isCGM/FGM with SMBG, TBR was reduced by 38% in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) in the IMPACT study and 43% in individuals with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the REPLACE study. In both studies, A1c was similar between groups, revealing a significant improvement in quality of life in groups using isCGM/FGM (17,19).

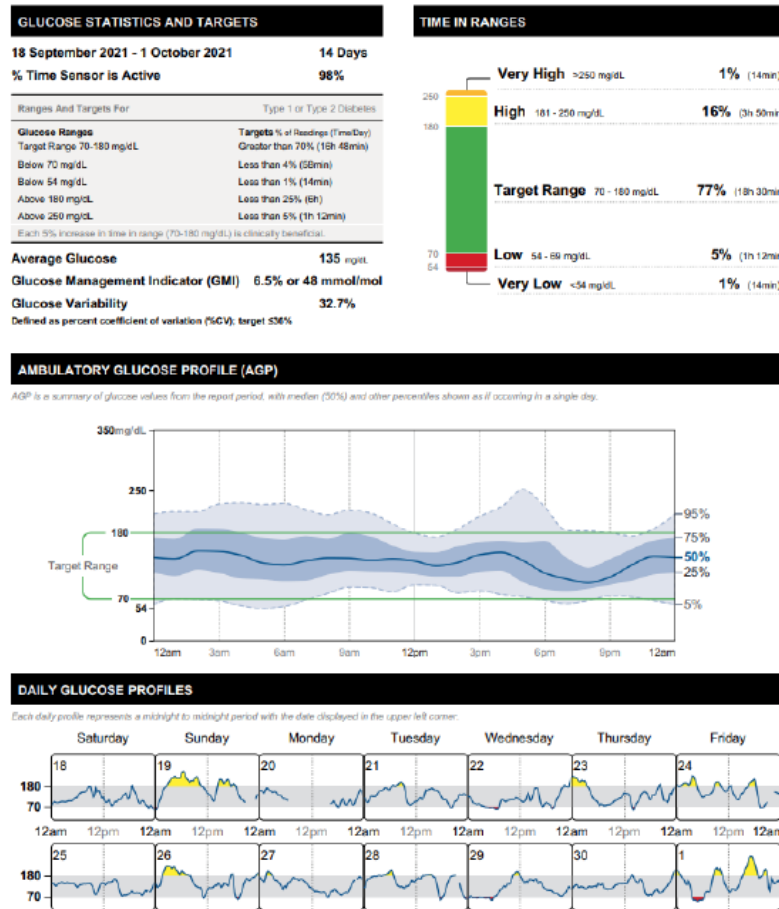


Figure 1. Example of an ambulatory glucose profile report, a standardized single-page report developed by the International Diabetes Center and adopted by most of the CGM device manufacturers, including 14 days of data. The middle graph shows the median glucose over 24 hours and its variation (5th, 25th, 75th and 95th percentile), while the bottom graph shows daily glucose profiles. The stacked bar graph at the top right corner displays the percentage of time spent within, below, and above the target range. The additional table at the top left corner describes glucose statistics and targets.

However, some shortcomings of isCGM/FGM include the lower accuracy for low glucose values and lack of a sound alarm to alert patients about hypoglycemia and hyperglycemia. However, this issue has been recently solved with the launching of a new version. Furthermore, the device offers no option to connect to an insulin pump, requiring an exclusive reader or an application in a compatible smartphone (10).

The present review discusses the benefits of isCGM/FGM in diagnosing poor glucose control or high glycemic variability, thereby enhancing effective decisions regarding the treatment of diabetes. In addition, the study discusses specific situations in which hypoglycemia is avoided or strict glycemic control is

vital, in which the current metrics are inadequate (not mentioned). Many studies evaluated Libre 1 sensors.

In cases where Libre 2 or Libre Pro sensors were used, this information was included in the text.

PREGNANCY

The relationship between hyperglycemia during pregnancy and adverse outcomes for mother and fetus is well established in the literature (23). These complications include spontaneous abortion, preterm births, large for gestational age (LGA), and neonatal hypoglycemia (23). In women with T1DM and T2DM, tight glucose control is vital from the pre-pregnancy to

Copyright © 2022 Wolters Kluwer Health | www.kluweronline.com

the post-pregnancy period to reduce fetal and maternal risks (24,25).

However, A1c is unreliable for assessing glucose control during pregnancy owing to physiological changes that compromise its measurement, which include an increase in production of red blood cells, increase of half-life of cells, decrease in the affinity of hemoglobin to glucose, and iron deficiency (26,27).

The pregnancy affects glycemic control and the management of diabetes since insulin resistance decreases in the first trimester and increases in the second half of pregnancy (28). The risk of severe hypoglycemia is a barrier to maintaining strict glycemic control. Hypoglycemia can be five times more frequent at the beginning of pregnancy than in the pre-gestational period in women with T1DM (29).

Women with gestational diabetes mellitus (GDM) face a particular challenge. Thus, they must understand disease management, which includes techniques to monitor and control blood glucose, the effects of diet, the effects of physical exercise, and medication on their glucose. They must optimize their glucose control within the pregnancy time frame to minimize complications (30).

SMBG should be performed at least four to eight times a day to reach the rigorous glycemic targets in pregnancy. Moreover, frequent tests are critical for the patient on intensive insulin treatment; however, conducted less frequently when on diet therapy or a basal insulin regimen (31). Nonetheless, SMBG may fail to capture transient glucose excursions, as the values are assessed intermittently, hindering proper control (30).

Continuous glucose monitoring provides additional data without discomfort, which has been attributed to SMBG. The CONCEPTT (Continuous Glucose Monitoring in Women With Type 1 Diabetes in Pregnancy Trial) was a multicenter randomized controlled trial involving 215 pregnant women with T1DM. The study reported improved neonatal outcomes with a 5% increase in TIR among the real-time CGM (rtCGM) group (32). Scott and cols. analyzed the data from the CONCEPTT study and revealed that the rt-CGM reduced fetal glucose exposure, especially during the day, suggesting that it was easier to monitor the effect of feeding with rtCGM. The strategy assists in preventing and managing fluctuations in glucose levels (33).

Kristensen and cols. observed that a 5% to 7% increase in TIR during the second and third trimesters of pregnancy in women with T1DM was associated with a lower risk of LGA newborns and with a decrease in neonatal complications (34). Murphy and cols. reported a positive association between glycemic control and the outcomes of pregnant women with T1DM and T2DM (35). The same benefits were observed in a recent systematic review that focused on the effect of CGM on GDM (36).

Despite the positive outcomes presented by the recent CONCEPTT study, over 80% of the women experienced frustrations with CGM, such as connectivity issues, alarms, and calibration errors. Moreover, 48% of participants experienced skin reactions, such as bleeding, erythema, and discomfort following sensor use (32). Other reported barriers to the use of CGM include technical challenges, calibration, skin irritation, frequent alarms (especially during sleep), accuracy, and cost, which discourage its use (37,38).

Thus, isCGM/FGM is more acceptable by pregnant women than other CGM devices owing to its simplicity of handling the device, the absence of alarms, or the possibility of adjusting personalized glucose limits (30). Moreover, isCGM/FGM was recently approved for pregnant women, as it targets 70% TIR between 63-140 mg/dL and < 4% TBR (12).

Scott and cols. conducted a multicenter study to evaluate the accuracy and safety of FreeStyle Libre™, used to compare the control of 74 hyperglycemic pregnant women (T1DM, n = 24, T2DM, n = 11, and GDM, n = 39) with SMBG values. The results demonstrated good safety and acceptable reliability, compared to that reported in the non-pregnant population (30).

In another study, Sola-Gazagnes and cols. evaluated a discrepancy between isCGM/FGM results and SMBG based on the outcome of the study of 33 pregnant women. Although close, the results of the sensor underestimated those of the SMBG, in which 25% to 35% of management choices would have diverged if based on isCGM/FGM than SMBG (39).

Clinical studies have compared mostly pre-prandial capillary glucose measurements, which is a limitation. Despite recommendations for further studies, the use of isCGM/FGM can play an important role in improving glycemic control and the quality of life of pregnant women with hyperglycemia owing to its greater acceptability and simplicity compared to other CGM

devices. However, the concomitant use of capillary glycemia should be recommended in association with isCGM/FGM for pregnant women with DM, mainly to confirm glucose values close to the lower limit (30).

Further studies should investigate whether improved glycemic control and pregnancy outcomes for the mother and baby can be achieved with prolonged use of isCGM/FGM during pregnancy (30).

DIALYSIS

The prevalence of DM in recent decades is the main factor responsible for the substantial global increase in end-stage renal disease (ESRD). Currently, more than 3 million people worldwide are estimated to be receiving treatment for kidney failure, and the number is predicted to reach more than 5 million by 2035 (40). Chronic kidney disease, especially ESRD, causes disturbances of glucose homeostasis in subjects with and without diabetes (41). Since the kidney is a relevant site for glucose and insulin metabolism, glycemic control is particularly challenging in ESRD patients with diabetes, owing to a higher risk of hypo and hyperglycemia (42).

Although no evidence-based guideline is available for glycemic targets for hemodialyzed patients with T2DM, adequate glycemic control in those populations seems to be a predictor of survival (43). The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study included 9201 hemodialysis (HD) patients with T1DM or T2DM. Their results showed a U-shaped association between A1c and mortality, with the lowest mortality at A1c levels of 7% to 7.9%, thereby increasing progressively for either lower or higher A1c levels (44). Despite being challenging, adequate glycemic control to reduce glycemic variations should be targeted in this population (45).

In patients undergoing renal replacement therapy (RRT), the accuracy of A1c as a marker of glycemic control may be impaired by the altered half-life of red blood cells, erythropoietin therapy, anemia, uremic environment, and frequent blood transfusions, resulting in lowering A1c values (46). The latest Kidney Improving Global Outcomes guidelines highlight the inaccuracy of A1c, suggesting using continuous monitoring devices as an alternative (47).

CGM has emerged as a promising tool in glycemic control for patients with DM and undergoing the RRT. Although the available evidence about the management is currently scarce (48). In recent studies, CGM has

proved useful in detecting asymptomatic hypoglycemia and glycemic variations, as well as in evaluating the effect of some medications in patients undergoing HD (49,50).

Since isCGM/FGM does not require calibration and has a longer useful life, it could be an adequate option for improving the quality of life and facilitating the treatment of DM individuals with ESRD. Flash glucose monitoring with FreeStyle Libre Pro™ was shown to be acceptable by Yajima and cols. Parkes' error grid analysis against SMBG showed that 49.0% and 51.0% of ISF glucose levels fell into zones A and B, respectively using isCGM/FGM. However, for isCGM/FGM, MARD against SMBG was significantly higher than that of CGM (19.5% vs. 8.1%, $P < .0001$) (51). Some studies reported similar results, revealing that isCGM/FGM average levels of 5 to 9.2 mg/dL were lower than the average of SMBG in patients with DM not undergoing HD (52,53). Possible explanations for the results were the effect of the edema in the arm and the abdomen, where sensors were placed to record isCGM/FGM and CGM, respectively. In addition, hematocrit may affect blood glucose meter performance in these patients, as low hematocrit values result in high readings.

Hissa and cols. conducted a 3-week prospective study to compare capillary and ISF glucose in patients with T2DM undergoing dialysis, which was measured by FreeStyle Libre™. Results showed that MARD values were between 16.5 and 19.0% in the first week. In the second week, the MARD values ranged between 25.3 and 28.8%. Regarding the Clarke and Parkes error grid, 90.3% of patients were in Zone AB of Parkes and 89.6% of Clarke. The lower frequency in the AB zones could be partly because they used only measurements taken during dialysis, when there is manipulation of fluid volume and greater probability of finding discrepancies between capillary and ISF measurements (54).

Another study focusing on HD patients with T2DM revealed higher estimated A1c (eA1c) from using glycated albumin, BMI, and hemoglobin than eA1c using isCGM/FGM, particularly in patients with decreased BMI (55).

A pilot study of 10 patients undergoing HD and using FreeStyle Libre Pro™ to record the presence of hypoglycemia revealed glucose levels of less than 70 mg/dL in 90% of patients. However, the glucose levels of 4 out of 10 were less than 55 mg/dL during the dialysis period. All episodes were asymptomatic, which is more dangerous and difficult to detect (56).

Mild or severe hypoglycemic episodes are known to be associated with an increased risk of cardiovascular events, hospitalization, and mortality. ESRD is often associated with neuropathy and impairing the perception of hypoglycemia in patients with diabetes. Although their risks can be reduced using fluid enriched with glucose, glycemic patterns are still difficult to predict. However, the application of isCGM/FGM could be helpful in this situation (56,57).

Additional studies are needed to determine the accuracy and safety of this form of blood glucose monitoring in patients with ESRD. Due to a lack of evidence at present, it is not recommended for people undergoing peritoneal dialysis. For those on HD, isCGM/FGM should be applied with caution. It is crucial to assess patterns rather than focusing on specific glucose values (58).

INTENSIVE CARE UNIT

Dysglycemia, which includes stress-induced hyperglycemia, hypoglycemia, and excessive glycemic variability, is common amongst critically ill patients (59). Previous studies associate poor glycemic control with increased morbidity and mortality in critically ill patients (60). A recent meta-analysis demonstrated that intensive glucose control among critically ill patients reduces all-cause mortality. However, severe hypoglycemia is more frequent in this context, justifying continuous assessment of glycemic status (61). Currently, glucose control in the intensive care unit (ICU) is based on intermittent measurements using handheld meters for point-of-care testing. Handheld glucose meters are not designed for ICU settings, and their accuracy is questionable and markedly inferior to central laboratory or blood gas analysis, especially in patients with anemia or hypoxia, or those exposed to certain drugs (62). In critically ill patients, between 4% and 15% of hypoglycemic events are undetected, more frequently when there is a long time interval between glucose measurements (63).

Meanwhile, the CGM systems are gradually gaining space, as they can overcome these limitations and detect acute changes in glucose levels without overloading the nursing staff (64). However, some limitations of current CGM systems are remarked, originating from physiological and technical aspects. CGM systems' technical performance and accuracy must be reliable to be used in daily practice.

Data reliability about the patients with diabetes cannot be automatically transferred to a different situation like the ICU, where many variables (edema, hypotension, and vasoactive drugs, among others) can affect CGM performance (65).

A systematic review by van Steen and cols. identified 32 studies that addressed the accuracy of CGM. However, only five randomized controlled trials studies, focusing on the ICU population, explored the efficacy of CGM (63). Despite the conclusive evidence about the CGM failure to improve glycemic control, no formal meta-analysis could be conducted owing to a low number of studies, small sample size, group heterogeneity, and difference in glucose target values.

In addition, the literature is inconsistent regarding the detection of hypoglycemia by CGM. While Holzinger and cols. showed that CGM reduces episodes of hypoglycemia (66), Boom and cols. revealed no increase in the detection of hypoglycemic events with the system (64).

Ancona and cols. reported high reliability of the FreeStyle Libre™ system in eight adult patients admitted to the ICU; all had been diagnosed with DM. The authors observed acceptable values and clinical accuracy of arterial blood glucose, even higher than the capillary blood glucose levels (67).

Another study, evaluating the performance of isCGM/FGM in the pediatric ICU setting, did not show a satisfactory result, with a tendency of underestimating glucose levels. The differences in arterial blood gas, capillary blood, and biochemical serum are greater in the hypoglycemic and normoglycemic range than in the hyperglycemic range (68). The observation could explain the satisfactory results of the study by Ancona and cols., in which all patients had diabetes before hospitalization and, therefore, usually higher glucose values.

Zhang and cols. evaluated FreeStyle Libre™ feasibility and accuracy in 17 patients with COVID-19 and hyperglycemia admitted to the ICU. The error grid analyses against venous blood glucose showed acceptable clinical accuracy, with 97.1% of glucose readings falling into zones A and B in Clarke error grid analysis and 97.7% in zones A and B in consensus error grid analysis. However, MARD was 22.4%, which was higher than reported in outpatients with diabetes (69).

The lower values found with the isCGM/FGM may not reflect inaccuracy. However, it may reflect the

difference in the glucose level measurement in plasma before glucose consumption by cells, as compared with interstitial after glucose utilization. Glucose diffusion is determined by blood supply, which may be impaired in patients with a critical illness, vasopressor therapy, or both. Simultaneously, exogenous insulin administration may augment glucose uptake through subcutaneous cells. Importantly, interstitial edema, common in critically ill patients, may further dilute the subcutaneous glucose and contribute to an increased glucose gradient between compartments (67).

Assessing the accuracy of subcutaneous and intravascular CGM devices is still a challenge, despite randomized clinical trials pointing to a lower accuracy of the subcutaneous device. However, the intravascular device requires an invasive procedure for placement, with an increased risk of peripheral venous thrombosis and infection. Schierenbeck and cols. showed a MARD of 30.5% versus 6.5% between FreeStyle Libre™ and Eirus (intravascular) after cardiac surgery (70). One of the hypotheses, although not reported by the authors, could be the possible reason for poor subcutaneous tissue perfusion, which was provoked by perioperative hypothermia, limiting its effectiveness (67).

Though a definitive conclusion has not been reached, the expert consensus is that CGM could offer improved glucose control with less risk of hypoglycemic events in ICU patients, justifying future research through a randomized controlled clinical trial (71).

CIRRHOSIS

DM and glucose intolerance are observed in patients with liver cirrhosis since the liver plays a central role in glucose metabolism (72). A large cohort study showed that DM is an independent risk factor for developing chronic nonalcoholic liver disease, along with hepatocellular carcinoma (73). Furthermore, cirrhosis is a major cause of death in patients with DM (74).

In patients with cirrhosis, A1c generally underestimates glycemic status. Possible explanations include the shortened erythrocyte life span and anemia, frequently observed in patients with advanced liver disease, whether due to bleeding or hemolysis related to hypersplenism (75). Individuals with chronic liver disease have insulin resistance and hyperinsulinemia. Moreover, postprandial hyperglycemia is frequently observed in these patients. After an overnight fast, patients with cirrhosis will develop a metabolic profile

similar to that found in normal individuals after two to three days of fasting, due to their low hepatic glycogen supply (76). SMBG provides information according to the recommended frequency, which usually occurs before and after meals. However, nocturnal hypoglycemia is not normally captured, and it is difficult to obtain information on fluctuations in glucose levels (77). Honda and cols. reported a direct relationship between a deterioration of the hepatic functional reserve and higher glycemic variability with CGM in individuals with DM. Their study identified hidden abnormalities of glucose fluctuations in this population, along with the presence of asymptomatic nocturnal hypoglycemia (78).

A recent study evaluated isCGM/FGM performance in patients with diabetes and liver cirrhosis (LC). Thirty-one patients in the study group and 30 controls with diabetes, but without liver disease, were analyzed. The results showed a strong agreement between isCGM/FGM readings and capillary glycemia (79). A MARD of 12.68% was found in the LC group, versus 10.55% in the control group, similar to the results of previous studies using different target populations (9,67,79). Nevertheless, MARD was persistently higher in those with LC as compared to the control, possibly due to the fluid overload characteristic of cirrhotic permanent hyperdynamic circulation and fluid retention state, significantly impacting isCGM/FGM's analytical accuracy. However, the clinical usability of isCGM/FGM in patients with LC was confirmed through Consensus Error Grid analysis, which resulted in 80.36% of values in zone A and 99.83% of values in zones A + B (79).

The systemic changes caused by liver dysfunction generate imprecision in markers used to monitor glycemic control. The reason is that in the initial stages, fasting blood glucose levels are normal in 23% of those with evident diabetes, revealing a proving difficult diagnosis (80).

Although the impact of early diagnosis and treatment of glycemic changes in patients with cirrhosis is unknown, it is tempting to speculate this as beneficial. While monitoring glycemic control in all DM stages, the isCGM/FGM could facilitate the monitoring and identification of glycemic variability and provide the appropriate therapy for identified changes. However, future studies are required to confirm the accuracy of the tool and its application for clinical practice (79).

PHYSICAL EXERCISE

Physical activity (PA) plays important role in blood glucose management and the overall vitality of individuals with diabetes and prediabetes (81). Regular exercise can prevent or delay the development of T2DM. At the same time, it is part of an effective non-pharmacological intervention. Previous studies demonstrated that aerobic or combined (aerobic and resistance) exercise can reduce glucose variability in patients with diabetes (82,83). In addition, circulating markers of oxidative stress and inflammation, influenced by different exercise protocols, have been related to change in glucose variability in T2DM (84).

Moreover, physical exercises play vital roles in managing T1DM. In a large cross-sectional study of 18,028 adults with T1DM, patients who were most active in PA had better A1c levels, more favorable body mass indexes (BMIs), less dyslipidemia and hypertension, and fewer diabetes-related complications (retinopathy, microalbuminuria) than those who were less active (85).

Insulin action in muscle and liver can be modified by intensive exercise sessions and regular PA. Acute, aerobic exercise increases muscle glucose uptake up to fivefold through insulin-independent mechanisms. After exercise, glucose uptake remains elevated by insulin-independent (~2 hours) and insulin-dependent (up to 48 hours) mechanisms if exercise is prolonged (86). Improvements in insulin action may last for 24 hours following shorter-duration activities (~20 minutes) and if the intensity is elevated to near maximal effort (87). Even low-intensity aerobic exercise lasting 60 minutes or longer enhances insulin action in adults with obesity and insulin resistance for at least 24 hours (88).

In T1DM, blood glucose responses to PA are highly variable, considering the duration and intensity of the exercise, initial blood glucose levels, the individual anaerobic threshold, and the amount of insulin in circulation (81). In general, aerobic exercise decreases blood glucose levels if performed during postprandial periods along with the insulin dose administered at the meal before exercise, and prolonged activity may cause hypoglycemia (89,90). Exercise while fasting may produce a lesser decrease or a small increase in blood glucose (91). Anaerobic exercises and high-intensity interval training (HIIT) may provide better glucose stability, decrease blood glucose level, or slightly raise the glucose level (92,94). Due to greater glycemic

instability that often requires therapy adjustments, a higher frequency of glucose monitoring is required in those who are physically active. A previous study identified hypoglycemia as the stronger barrier to regular PA in adults with T1DM (94).

Thus, the CGM appears to be a possible ally for this population, allowing frequent assessments of glucose levels more conveniently and painlessly. Information, obtained in real-time during and after PA, could help in insulin and carbohydrate intake adjustments during and after exercise, thereby reducing extreme fluctuations in blood glucose. However, recently, CGM devices have been extensively evaluated in the context of physical exercise due to the apparent delay between interstitial glucose readings and blood glucose in situations with rapid changes in concentrations (95).

A study evaluating the accuracy of CGM during prolonged aerobic exercise in patients with T1DM observed a delay of 12 ± 11 minutes between CGM and SMBG, in addition to an increase in MARD of 13% during the exercise (95). In line with this, Biagi and cols. reported an increase in MARD from 9.5% to 16.5% during aerobic exercise; whereas, the anaerobic exercise showed no significant difference (96).

In a previous study, the MARD for HIIT changed from 10.4% before exercise to 17.8% during training, in addition to a delay of 35 minutes in reaching half of the maximum glucose value compared to SMBG (97).

Aberer and cols. compared three different CGM devices – FreeStyle Libre™ (Abbott), Dexcom G4 Platinum™ (Dexcom), and Medtronic MiniMed 640G™ (Medtronic) – during moderate aerobic activity, performed by individuals with T1DM, both before and after a meal. The outcome of the comparison reveals a high level of accuracy in all three devices during the exercise. The Abbott system was reported to have the best accuracy, with the lowest MARD ($13.2 \pm 10.9\%$) (98).

The fact that isCGM/FGM does not require calibration by the user and has longer sensor durability makes the system more convenient in different conditions of everyday life, including exercises (99). Gianì and cols. assessed the performance of isCGM/FGM during an interval training exercise in young people with T1DM. The isCGM/FGM MARD during exercise was higher compared to the glucometer (12.5% vs. 5.7%). During the workout session, an increase in the MARD value was recorded from 5.5% at the beginning of the session to 15.8% at 30

minutes, suggesting a possible degradation of MARD during the training session, even if the variation was not statistically significant, probably due to the small sample size (99).

Another recent study evaluated the performance of FreeStyle Libre™ in T1DM patients during moderate aerobic exercise. Immediately before the exercise testing, isCGM/FGM performance in resting conditions showed an overall MARD of 13.7%; whereas overall MARD during exercise increased to 22% and reached 36.3% during exercise-induced hypoglycemia (100).

Zaharieva and cols. evaluated simultaneously two rt-CGM devices during aerobic exercise and one isCGM/FGM in a male patient with T1DM. They observed a significant delay of these devices concerning SMBG, with differences in measurements greater in the first 30 minutes of the exercise (101).

The CORRIDA study showed the superiority of rt-CGM to isCGM/FGM in reducing hypoglycemia and improving TIR in adults with T1DM and normal hypoglycemia awareness, demonstrating the value of rt-CGM alarms during exercise for daily diabetes self-management (102).

The performance of isCGM/FGM was assessed during the daily exercise and the challenges faced by individuals with T1DM. The overall MARD during inpatient phases was 14.3%. However, the overall MARD during acute exercise was 29.8%, not sufficiently accurate and required confirmatory blood glucose measurements (103).

Although isCGM/FGM is a potentially useful tool during and after PA, the lower performance of the system observed in a study requires additional confirmation of the results, especially in light of the change in the therapeutic protocol (100).

In conclusion, the development of an isCGM/FGM has transformed the management and treatment of patients with diabetes in recent years. Several clinical situations, previously presented difficulties for glucose monitoring, were contemplated in light of the benefits of the isCGM/FGM. Though current scientific evidence supports the use of the flash system in individuals with DM, future studies are required to reinforce its performance and safety.

Funding statement: the authors received no specific funding for this work.

Disclosure: no potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

- Hirsch IB. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does! *Diabetes Care*. 2015;38(8):1610-4.
- Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JL, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2020 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2020;26(1):107-39.
- Beyond A1C Writing Group. Need for Regulatory Change to Incorporate Beyond A1C Glycemic Metrics. *Diabetes Care*. 2018;41(6):e92-4.
- Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of Hemoglobin Variants and Chemically Modified Derivatives on Assays for Glycohemoglobin. *Clin Chem*. 2001;47(2):153-63.
- Shi T, Li D, Li G, Zhang Y, Xu K, Lu L. Modeling and Measurement of Correlation between Blood and Interstitial Glucose Changes. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1-9.
- Koschinsky T, Heinemann L. Sensors for glucose monitoring: technical and clinical aspects. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17(2):113-23.
- Dunn TC, Xu Y, Hayter G, Ajjan RA. Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: A European analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;137:37-46.
- Heinemann L. Finger Pricking and Pain: A Never Ending Story. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(5):919-21.
- Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(11):787-94.
- Leelarathna L, Wilmot EG. Flash forward: a review of flash glucose monitoring. *Diabet Med*. 2018;35(4):472-82.
- 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.
- 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.
- Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*. 2019;42(3):400-5.
- 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.
- Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, et al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(4):614-26.
- Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(2):81-5.
- Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Use of Flash Glucose-Sensing Technology for 12 months as a Replacement for Blood Glucose Monitoring in Insulin-treated Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2017;8(3):573-86.
- Alva S, Bailey T, Brazg R, Budiman ES, Castorino K, Christiansen MP, et al. Accuracy of a 14-Day Factory-Calibrated Continuous Glucose Monitoring System With Advanced Algorithm in Pediatric and Adult Population With Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;193229682095875.

Flash glucose monitoring

19. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10057):2254-63.
20. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ*. 2011;343:d3805.
21. Calliari LEP, Krakauer M, Vianna AGD, Ram Y, Barbieri DE, Xu Y, et al. Real-world flash glucose monitoring in Brazil: can sensors make a difference in diabetes management in developing countries? *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:3.
22. Al Hayek AA, Robert AA, Al Dawish MA. Differences of FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System and Finger Pricks on Clinical Characteristics and Glucose Monitoring Satisfaction in Type 1 Diabetes Using Insulin Pump. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2019;12:117955141986110.
23. Lepercq J, Le Ray C, Godefroy C, Pelage L, Dubois-Laforgue D, Timsit J. Determinants of a good perinatal outcome in 588 pregnancies in women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. 2019;45(2):191-6.
24. Buhary B, Almohareb O, Aljohani N, Alzahran S, Elkaissi S, Sherbeeni S, et al. Glycemic control and pregnancy outcomes in patients with diabetes in pregnancy: A retrospective study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(4):481.
25. Ringholm L, Mathiesen ER, Kelstrup L, Damm P. Managing type 1 diabetes mellitus in pregnancy – from planning to breastfeeding. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(11):659-67.
26. Nielsen LR, Ekbom P, Damm P, Glumer C, Frandsen MM, Jensen DM, et al. HbA1c Levels Are Significantly Lower in Early and Late Pregnancy. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1200-1.
27. Herranz L, Saez-de-Ibarra L, Grande C, Pallardo LF. Non-Glycemic-Dependent Reduction of Late Pregnancy A1C Levels in Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1579-80.
28. Garcia-Patterson A, Gich I, Amini SB, Catalano PM, de Leiva A, Corcoy R. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia*. 2010;53(3):446-51.
29. Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Damm P, Mathiesen ER. Hypoglycaemia during pregnancy in women with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2012;29(5):558-66.
30. Scott EM, Bilous RW, Kautzky-Willer A. Accuracy, User Acceptability, and Safety Evaluation for the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System When Used by Pregnant Women with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(3):180-8.
31. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period [Internet]. London; 2015 [cited 2020 Apr 1]. (National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555331/>
32. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10110):2347-59.
33. Scott EM, Feig DS, Murphy HR, Law GR. Continuous Glucose Monitoring in Pregnancy: Importance of Analyzing Temporal Profiles to Understand Clinical Outcomes. *Diabetes Care*. 2020;43(6):1178-84.
34. Kristensen K, Ögge LE, Sengpiel V, Kjölhede K, Dotevall A, Elfvin A, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies. *Diabetologia*. 2019;62(7):114353.
35. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ*. 2008;337:a1680.
36. Yu F, Lv L, Liang Z, Wang Y, Wen J, Lin X, et al. Continuous Glucose Monitoring Effects on Maternal Glycemic Control and Pregnancy Outcomes in Patients With Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4674-82.
37. Alfadhli E, Osman E, Basri T. Use of a real time continuous glucose monitoring system as an educational tool for patients with gestational diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8(1):48.
38. Secher AL, Madsen AB, Ringholm L, Barfred C, Stage E, Andersen HU, et al. Patient satisfaction and barriers to initiating real-time continuous glucose monitoring in early pregnancy in women with diabetes: CGM in early pregnancy. *Diabet Med*. 2012;29(2):272-7.
39. Sola-Gazagnes A, Faucher P, Jacqueminet S, Ciangura C, Dubois-Laforgue D, Mosnier-Pudar H, et al. Disagreement between capillary blood glucose and flash glucose monitoring sensor can lead to inadequate treatment adjustments during pregnancy. *Diabetes Metab*. 2020;46(2):158-63.
40. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015;385(9981):1975-82.
41. Schmitz O, Ørskov L, Lund S, Møller N, Christiansen JS, Ørskov H. Glucose Metabolism in Chronic Renal Failure with Reference to GH Treatment of Uremic Children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1993;6(1):53-9.
42. Abe M, Kaizu K, Matsumoto K. Plasma Insulin is Removed by Hemodialysis: Evaluation of the Relation Between Plasma Insulin and Glucose by Using a Dialysate With or Without Glucose. *Ther Apher Dial*. 2007;11(4):280-7.
43. Morioka T, Emoto M, Tabata T, Shoji T, Tahara H, Kishimoto H, et al. Glycemic Control Is a Predictor of Survival for Diabetic Patients on Hemodialysis. *Diabetes Care*. 2001;24(5):909-13.
44. Ramirez SPB, McCullough KP, Thumma JR, Nelson RG, Morgenstern H, Gillespie BW, et al. Hemoglobin A1c Levels and Mortality in the Diabetic Hemodialysis Population: Findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Diabetes Care*. 2012;35(12):2527-32.
45. Yoo DE, Park JT, Oh HJ, Kim SJ, Lee MJ, Shin DH, et al. Good Glycemic Control Is Associated with Better Survival in Diabetic Patients on Peritoneal Dialysis: A Prospective Observational Study. *PLoS One*. 2012;7(1):e30072.
46. Gai M, Merlo I, Dellepiane S, Cantaluppi V, Leonardi G, Fop F, et al. Glycemic Pattern in Diabetic Patients on Hemodialysis: Continuous Glucose Monitoring (CGM) Analysis. *Blood Purif*. 2014;38(1):68-73.
47. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020;98(4):S1-115.
48. Divani M, Georgianos PI, Didangelos T, Iliadis F, Makedou A, Hatzitolios A, et al. Comparison of Glycemic Markers in Chronic Hemodialysis Using Continuous Glucose Monitoring. *Am J Nephrol*. 2018;47(1):21-9.
49. Jin Y, Su X, Yin G, Xu X, Lou J, Chen J, et al. Blood glucose fluctuations in hemodialysis patients with end stage diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications*. 2015;29(3):395-9.
50. Jung HS, Kim HI, Kim MJ, Yoon JW, Ahn HY, Cho YM, et al. Analysis of Hemodialysis-Associated Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes Using a Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(10):801-7.

51. Yajima T, Takahashi H, Yasuda K. Comparison of Interstitial Fluid Glucose Levels Obtained by Continuous Glucose Monitoring and Flash Glucose Monitoring in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(6):1088-94.
52. Kumagai R, Muramatsu A, Fujii M, Katakura Y, Ito K, Fujie K, et al. Comparison of glucose monitoring between Freestyle Libre Pro and iPro2 in patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2019;10(3):851-6.
53. Ólafsdóttir AF, Attvall S, Sandgren U, Dahlqvist S, Pivodic A, Skrtic S, et al. A Clinical Trial of the Accuracy and Treatment Experience of the Flash Glucose Monitor FreeStyle Libre in Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(3):164-72.
54. Hissa MRN, Hissa PNG, Guimaraes SB, Hissa MN. Use of continuous glucose monitoring system in patients with type 2 mellitus diabetic during hemodialysis treatment. *Diabetol Metab Syndr.* 2021;13(1):104.
55. Ushigome E, Matsusaki S, Watanabe N, Hashimoto T, Nakamura N, Fukui M. Critical discrepancy in blood glucose control levels evaluated by glycated albumin and estimated hemoglobin A1c levels determined from a flash continuous glucose monitoring system in patients with type 2 diabetes on hemodialysis. *J Diabetes Investig.* 2020;11(6):1570-4.
56. Javherani R, Purandare V, Bhatt A, Kumaran S, Sayyad M, Unnikrishnan A. Flash glucose monitoring in subjects with diabetes on hemodialysis: A pilot study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(6):848.
57. Sobngwi E, Ashuntantang G, Ndounia E, Dehayem M, Azabji-Kenfack M, Kaze F, et al. Continuous interstitial glucose monitoring in non-diabetic subjects with end-stage renal disease undergoing maintenance haemodialysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;90(1):22-5.
58. Galindo RJ, Beck RW, Scioscia MF, Umpierrez GE, Tuttle KR. Glycemic Monitoring and Management in Advanced Chronic Kidney Disease. *Endocr Rev.* 2020;41(5):756-74.
59. Aramendi I, Burghi G, Manzanares W. Dysglycemia in the critically ill patient: current evidence and future perspectives. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2017;29(3):364-72.
60. Krinsley JS. Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008;36(11):3008-13.
61. Yao R, Ren C, Wu G, Zhu Y, Xia Z, Yao Y. Is intensive glucose control bad for critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Sci.* 2020;16(9):1658-75.
62. Garingarao CJP, Buenaluz-Sedurante M, Jimeno CA. Accuracy of Point-of-Care Blood Glucose Measurements in Critically Ill Patients in Shock. *J Diabetes Sci Technol.* 2014;8(5):937-44.
63. van Steen S, Rijkenberg S, Limpens J, van der Voort P, Hermanides J, DeVries J. The Clinical Benefits and Accuracy of Continuous Glucose Monitoring Systems in Critically Ill Patients – A Systematic Scoping Review. *Sensors.* 2017;17(12):146.
64. Boom DT, Sechterberger MK, Rijkenberg S, Kreder S, Bosman RJ, Wester JP, et al. Insulin treatment guided by subcutaneous continuous glucose monitoring compared to frequent point-of-care measurement in critically ill patients: a randomized controlled trial. 2014;18(4):453.
65. Block C, Manuel-y-Keenoy B, Rogiers P, Jorens P, Gaal L. Glucose Control and Use of Continuous Glucose Monitoring in the Intensive Care Unit: A Critical Review. *Curr Diabetes Rev.* 2008;4(3):234-44.
66. Holzinger U, Warszawska J, Kitzberger R, Wewalka M, Miehsler W, Herkner H, et al. Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Critically Ill Patients: A prospective randomized trial. *Diabetes Care.* 2010;33(3):467-72.
67. Ancona P, Eastwood GM, Lucchetta L, Ekinci EI, Bellomo R, Mårtensson J. The performance of flash glucose monitoring in critically ill patients with diabetes. *Crit Care Resusc.* 2017;19(2):167-74.
68. Kotzapanagiotou E, Tsoitridou E, Volakli E, Dimitriadou M, Chochliourou E, Kalamitsou S, et al. Evaluation of continuous flash glucose monitoring in a pediatric ICU setting. *J Clin Monit Comput.* 2020;34(4):843-52.
69. Zhang Y, Liu X, Zhang J, Fu J, Li S, Chen S, et al. Evaluation for the feasibility and accuracy of Freestyle Libre Flash Glucose Monitoring System used by COVID-19 patients in intensive care unit. *J Diabetes.* 2021;13(7):603-5.
70. Schierenbeck F, Franco-Cereceda A, Liska J. Accuracy of 2 Different Continuous Glucose Monitoring Systems in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Diabetes Sci Technol.* 2017 Jan;11(1):108-16.
71. Salinas PD, Mendez CE. Glucose Management Technologies for the Critically Ill. *J Diabetes Sci Technol.* 2019;13(4):682-90.
72. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol.* 2009;15(3):280-8.
73. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;126(2):460-8.
74. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1999;22(5):756-61.
75. Silva TE, Ronsoni MF, Schiavon LL. Challenges in diagnosing and monitoring diabetes in patients with chronic liver diseases. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2018;12(3):431-40.
76. Owen OE, Trapp VE, Reichard GA, Mozzoli MA, Moctezuma J, Paul P, et al. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest.* 1983;72(5):1821-32.
77. Haak T, Hanraire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther.* 2017;8(1):55-73.
78. Honda F, Hiramatsu A, Hyogo H, Aikata H, Daijo K, Teraoka Y, et al. Evaluation of glycemic variability in chronic liver disease patients with type 2 diabetes mellitus using continuous glucose monitoring. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195028.
79. Costa D, Lourenço J, Monteiro AM, Castro B, Oliveira P, Tinoco MC, et al. Clinical Performance of Flash Glucose Monitoring System in Patients with Liver Cirrhosis and Diabetes Mellitus. *Sci Rep.* 2020;10(1):7460.
80. Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, Arimitsu S, Haruna Y, Imano E, et al. Oral Glucose Tolerance Test Predicts Prognosis of Patients with Liver Cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(1):70-5.
81. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):377-90.
82. Corrêa APS, Figueira FR, Umpierre D, Casali KR, Schaan BD. Inspiratory muscle loading: a new approach for lowering glucose levels and glucose variability in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2015;32(9):1255-7.
83. Figueira FR, Umpierre D, Casali KR, Tetelbom PS, Henn NT, Ribeiro JP, et al. Aerobic and Combined Exercise Sessions Reduce Glucose Variability in Type 2 Diabetes: Crossover Randomized Trial. *PLoS One.* 2013;8(3):e57733.
84. 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.
85. Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, Krakow D, Zimny S, Kopp F, et al. Impact of Physical Activity on Glycemic Control and Prevalence

Flash glucose monitoring

- of Cardiovascular Risk Factors in Adults With Type 1 Diabetes: A Cross-sectional Multicenter Study of 18,028 Patients. *Diabetes Care*. 2015;38(8):1536-43.
86. Magkos F, Tsekouras Y, Kavouras SA, Mittendorfer B, Sidossis LS. Improved insulin sensitivity after a single bout of exercise is curvilinearly related to exercise energy expenditure. *Clin Sci*. 2008;114(1):59-64.
 87. Gillen JB, Little JP, Punthakee Z, Tarnopolsky MA, Riddell MC, Gibala MJ. Acute high-intensity interval exercise reduces the postprandial glucose response and prevalence of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(6):575-7.
 88. Newsom SA, Everett AC, Hinko A, Horowitz JF. A Single Session of Low-Intensity Exercise Is Sufficient to Enhance Insulin Sensitivity Into the Next Day in Obese Adults. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2516-22.
 89. Tansey MJ, Tsalikian E, Beck RW, Mauras N, Buckingham BA, Weinzimer SA, et al. The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. The Effects of Aerobic Exercise on Glucose and Counterregulatory Hormone Concentrations in Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(1):20-5.
 90. Mallad A, Hinshaw L, Schiavon M, Dalla Man C, Dadlani V, Basu R, et al. Exercise effects on postprandial glucose metabolism in type 1 diabetes: a triple-tracer approach. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 2015;308(12):E1106-15.
 91. Turner D, Luzio S, Gray BJ, Bain SC, Hanley S, Richards A, et al. Algorithm that delivers an individualized rapid-acting insulin dose after morning resistance exercise counters post-exercise hyperglycaemia in people with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2016;33(4):506-10.
 92. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC, Bala N, Malcolm J, et al. Resistance Versus Aerobic Exercise: Acute effects on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(3):537-42.
 93. Mitchell TH, Abraham G, Schiffrin A, Leiter LA, Marliss EB. Hyperglycemia After Intense Exercise in IDDM Subjects During Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Care*. 1988;11(4):311-7.
 94. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to Physical Activity Among Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2108-9.
 95. Zaharieva DP, Turksoy K, McGaugh SM, Pooni R, Vienneau T, Ly T, et al. Lag Time Remains with Newer Real-Time Continuous Glucose Monitoring Technology During Aerobic Exercise in Adults Living with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(6):313-21.
 96. Biagi L, Bertachi A, Quirós C, Giménez M, Conget I, Bondia J, et al. Accuracy of Continuous Glucose Monitoring before, during, and after Aerobic and Anaerobic Exercise in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Biosensors*. 2018;8(1):22.
 97. Li A, Riddell MC, Potashner D, Brown RE, Aronson R. Time Lag and Accuracy of Continuous Glucose Monitoring During High Intensity Interval Training in Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(5):286-94.
 98. Aberer F, Hajnsek M, Rumpler M, Zenz S, Baumann PM, Elsayed H, et al. Evaluation of subcutaneous glucose monitoring systems under routine environmental conditions in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(7):1051-5.
 99. Giani E, Macedoni M, Barilli A, Petitti A, Mameli C, Bosetti A, et al. Performance of the Flash Glucose Monitoring System during exercise in youth with Type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;146:321-9.
 100. Moser O, Eckstein ML, Mueller A, Birnbaumer P, Aberer F, Koehler G, et al. Impact of physical exercise on sensor performance of the FreeStyle Libre intermittently viewed continuous glucose monitoring system in people with Type 1 diabetes: a randomized crossover trial. *Diabet Med*. 2019;36(5):606-11.
 101. Zaharieva DP, Riddell MC, Henske J. The Accuracy of Continuous Glucose Monitoring and Flash Glucose Monitoring During Aerobic Exercise in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(1):140-1.
 102. Hásková A, Radovnická L, Petruželková L, Parkin CG, Grunberger G, Horová E, et al. Real-time CGM Is Superior to Flash Glucose Monitoring for Glucose Control in Type 1 Diabetes: The CORRIDA Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2744-50.
 103. Moser O, Eckstein ML, McCarthy O, Deere R, Pitt J, Williams DM, et al. Performance of the Freestyle Libre flash glucose monitoring (flash GM) system in individuals with type 1 diabetes: A secondary outcome analysis of a randomized crossover trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(11):2505-12.