



مقدمات داء السكري: حالة عالية الخطورة للإصابة بالمرض

*حنان عابدين حما عابدين¹ و عبد الحكيم الويفة¹ و محمد احمد محمد يونس²

¹قسم المختبرات الطبية، كلية العلوم الهندسية والتقنية، جامعة سبها، ليبيا

²قسم الإنتاج الحيواني، كلية الزراعة، جامعة سبها، ليبيا

الكلمات المفتاحية:

اختلال الجلوكوز الصائم
الهيموجلوبين الغليكوزيلاتي
خلل تحمل الجلوكوز
مرض الداء السكري
مقدمات الداء السكري.

الملخص

الداء السكري هو مرض استقلابي مزمن تكون فيه مستويات السكر في الدم أعلى من المعدل الطبيعي لفترة طويلة، يشير ارتفاع السكر في الدم إلى خلل في إنتاج الأنسولين و/أو وظيفته. كما يرتبط بمضاعفات مثل اعتلال الشبكية السكري وأمراض الكلى والحمض الكيتوني السكري، على الصعيد العالمي، يعاني شخص واحد من كل إحدى عشر شخصاً بالغاً من مقدمات الداء السكري، 90٪ منهم يعانون من مرض الداء السكري من النوع الثاني، لذلك جزء كبير من السكان يعاني منه حيث يبلغ معدل الانتشار في إسبانيا بأكثر من 12%. يبدو أن الأشخاص المصابين بمقدمات الداء السكري لديهم فرصة 30-70٪ لتطور مرض الداء السكري من النوع الثاني خلال 4-30 سنة قادمة. لا يظهر على البالغين المصابين بمقدمات الداء السكري أي أعراض أو علامات. نتيجة لذلك، لا يدرك الكثير من الناس أنهم يعيشون مع مقدمات الداء السكري، تشمل عوامل الخطر لمقدمات الداء السكري مرض داء السكري من النوع الثاني العائلي، وسكري الحمل، مؤشر كتلة الجسم (Body Mass Index-BMI) ونمط الحياة المستقر. وفقاً للمعايير التشخيصية لمنظمة الصحة العالمية (World health organization-WHO)، تُعرّف مرحلة ما قبل الداء السكري على أنها اختلال الجلوكوز الصائم (Impaired fasting glucose-IFG) ما بين 110-125 ملجم/ديسيلتر و/أو خلل في اختبار تحمل الجلوكوز (Impaired glucose tolerance-IGT) بعد ساعتين من تناول 75 جم من الجلوكوز حيث يكون تركيز الجلوكوز ما بين 140-200 ملجم/ديسيلتر. وعلى الرغم من نفس مستوى IGT التشخيصي، فإن جمعية السكري الأمريكية (American diabetes association-ADA) تطبق قيمة حدية أقل لـ IFG FPG، ما بين 100-125 ملجم/ديسيلتر والهيموجلوبين الغليكوزيلاتي (-glycosylated haemoglobin) ما بين 5.7-6.4٪ كمعيار تشخيصي جديد لمقدمات داء السكري.

Prediabetes: a high-risk state for developing diabetes. A Review Article

*Hanan Abideen Hama Abideen¹, Abdul Hakim Elwefa¹, Mohammed Ahmed Mohammed younes²

¹Department of Medical Laboratory Science, Faculty of Engineering & Technology, University of Sebha, Libya

²Department of Animal Production, Faculty of Agriculture, University of Sebha, Libya

Keywords:

Diabetes mellitus
Glycosylated haemoglobin
Impaired fasting glucose
impaired glucose tolerance
prediabetes

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease in which blood sugar levels are above normal for a prolonged period. Hyperglycemia indicates a defect in insulin production and/or function. It is also associated with complications such as diabetic retinopathy, kidney disease and diabetic ketoacidosis. Globally, one in eleven adults has prediabetes, 90% of them have type 2 diabetes, so a significant portion of the population suffers from it. The prevalence rate in Spain is more than 12%. People with prediabetes appear to have a 30-70% chance of developing type 2 diabetes within the next 4-30 years. Adults with prediabetes have no signs or symptoms. As a result, many people do not realize that they are living with prediabetes. Risk factors for prediabetes include familial type 2 diabetes, gestational diabetes, body mass index (BMI) and a sedentary lifestyle. According to the World Health

*Corresponding author:

E-mail addresses: hana.abdeen@feng.sebhau.edu.ly, (A. H. Elwefa) aamelwafa@gmail.com, (M. A. younes) moh.younes@sebhau.edu.ly

Article History : Received 12 February 2021 - Received in revised form 20 May 2022 - Accepted 20 June 2022

Organization-WHO Diagnostic Standards, pre-diabetes is defined as an impaired fasting glucose-IFG between 110-125 mg/dL and/or an abnormality in the glucose tolerance test (Impaired) glucose tolerance-IGT) 2 hours after ingestion of 75 g of glucose, where the glucose concentration is between 140-200 mg/dL. Despite the same diagnostic IGT level, the American Diabetes Association (ADA) applies a lower cut-off for IFG FPG, between 100-125 mg/dL and glycosylated haemoglobin-HbA1C between 5.7-6.4%. As a new diagnostic standard for prediabetes.

المقدمة

الدم. تعتبر أمراض اللثة والسكري من الحالات الشائعة، وتفيد الجمعية الأمريكية للسكري (American diabetes association-ADA) عن زيادة شدة وانتشار أمراض اللثة لدى مرضى السكري [8]. وقد أظهرت الدراسات الوبائية أن مرض السكري بشكل عام يزيد من الإصابة والوفيات. وقد تم اقتراح السرطان باعتباره من المضاعفات المحتملة الجديدة لمرض السكري [9]. بالإضافة إلى المضاعفات الخطيرة، يظل مرض السكري مرض خطير وعبء اقتصادي [10]. وقد أظهرت عقود من الأبحاث أن لهذا المرض تأثير غير متناسب على الأقليات العرقية والبالغين ذوي الدخل المنخفض في الولايات المتحدة، مع أنماط لا يمكن التغلب عليها نسبيًا لخطر الإصابة بمرض السكري والمضاعفات المرتبطة به [11].

حيث تقدر منظمة الصحة العالمية (World health organization-WHO) أن أكثر من 400 مليون شخص في جميع أنحاء العالم يعانون من المرض، وأن هذا العدد سيصل إلى 592 مليون بحلول عام 2035. [1] ومن المتوقع أيضًا أنه بحلول عام 2045، سيرتفع معدل انتشار مرض السكري إلى 10.9% (700 مليون) بين الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين 20-79 عامًا. بحلول عام 2030، من المتوقع أن ترتفع تكلفة مرض السكري ومضاعفاته إلى 2.1 تريليون دولار [12]. ويعد الانتشار المتزايد لمرض السكري في جميع أنحاء العالم مشكلة صحية عامة رئيسية ولا يبشر بالخير ويمكن أن يكون اكتشافه بسيطًا، وقد تم جمع الأدلة على علاجه الفعال في العقدين الماضيين [13].

وللوقاية من مرض السكري من النوع الثاني، هناك حاجة ملحة لفهم أسباب الوباء بشكل أفضل. تركز الوقاية من مرض السكري تقليديًا على عوامل الخطر التقليدية، بما في ذلك الجينات ونمط الحياة والسلوكيات، فضلًا عن تأثيرات الأحداث داخل الرحم والعوامل اللاجينية على مخاطر الإصابة بمرض السكري في المستقبل في سن البالغين. يمكن أن تنتقل مخاطر مرض السكري عبر أجيال من التغيرات اللاجينية، مما يخلق مغذيات إضافية للوباء. لذلك، في سياق الوراثة اللاجينية، هناك حاجة ملحة للوقاية من مرض السكري من خلال العمل الجماعي ضد دوافع الوباء، بما في ذلك الجينات والبيئة [14].

أظهرت العديد من الدراسات العشوائية المستقبلية أنه يمكن تقليل خطر الإصابة بمرض السكري عن طريق تعديل النظام الغذائي وممارسة الرياضة. تؤدي هذه الأساليب إلى انخفاض نسبي في خطر الإصابة بمرض السكري بنسبة 15-70% على مدى 1-6 سنوات من المتابعة [15]. كما أتاح قانون الرعاية المعقولة إنشاء البرنامج الوطني للوقاية من مرض السكري (National Diabetes Prevention Program- NDPP) التابع لمراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها (Center for Disease Control- CDC)، وهو برنامج لتغيير نمط الحياة يهدف إلى فقدان 5-7% من وزن الجسم وممارسة 150 دقيقة من النشاط البدني معتدل الشدة خلال الأسبوع [16].

الداء السكري هو مرض استقلابي مزمن تكون فيه مستويات السكر في الدم أعلى من المعدل الطبيعي لفترة طويلة، يشير ارتفاع السكر في الدم إلى خلل في إنتاج الأنسولين و / أو وظيفته. يحدث مرض السكري إما بسبب عدم إنتاج البنكرياس لما يكفي من الأنسولين (داء السكري من النوع الأول)، أو عدم إنتاج البنكرياس ما يكفي من الأنسولين لتنظيم السكر في الدم بالكامل، أو انخفاض حساسية الأنسولين بواسطة خلايا بيتا (داء السكري من النوع الثاني)، يمكن أن يحدث مرض السكري أيضًا بسبب انخفاض إنتاج الأنسولين أثناء الحمل، إلى جانب انخفاض حساسية الأنسولين أو عدم التوازن الهرموني [1]. وقد أظهرت الدراسات الحديثة أن مرض السكري هو أحد الأمراض الثلاثة الأولى، مع انتشار عالمي متزايد في العالم [2]. لا سيما في البلدان النامية [3].

لذلك يرتبط خطر الإصابة بمرض السكري من النوع الثاني بمجموعة من العوامل الوراثية والأبضية. العرق والتاريخ العائلي لمرض السكري وسكري الحمل السابق، بالإضافة إلى العمر وزيادة الوزن والسمنة والنظام الغذائي غير الصحي وقلة التمارين والتدخين. بالإضافة إلى ذلك، تزيد من خطر الإصابة بعوامل الخطر الاجتماعية والديموغرافية لمرض السكري. حيث تشمل المتغيرات الصحية المرتبطة بمرض السكري السمنة المركزية أو البطن، زيادة الوزن، ارتفاع ضغط الدم، فرط كوليسترول الدم، نظام غذائي غير صحي، السلوك الخامل [4].

العديد من عوامل الخطر لتطور المرض معروفة جيدًا. بعض هذه العوامل خاصة بالجنس، مثل سكري الحمل (Gestational diabetes mellitus -) ومتلازمة تكيس المبايض (Polycystic ovary syndrome-PCOS). ترتبط متلازمة PCOS باضطرابات التمثيل الغذائي، بما في ذلك مقاومة الأنسولين وخلل خلايا بيتا. وفي النساء المصابات بمتلازمة PCOS، عادة ما يتكون خلل السكر في الدم من ضعف تحمل الجلوكوز Impaired glucose tolerance-IGT) مع انتشار ما يقرب من 30% في النساء البالغات المصابات والمراهقات. لهذا السبب، ترتبط متلازمة PCOS بزيادة خطر الإصابة بمرض السكري من النوع الثاني [5].

كما يطيل الظهور المبكر لمرض السكري من النوع الثاني عند الأطفال مدى التعرض لفرط سكر الدم وبالتالي يزيد من خطر حدوث مضاعفات طويلة الأمد. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون تطور مرض السكري من النوع الثاني لدى الشباب أسرع وأكثر اضطرابًا من الأشخاص الذين يصابون بالمرض لاحقًا، مما يؤدي إلى مرض مبكرة وتقليل نوعية الحياة [6].

كما نعلم فإن مرض السكري من النوع الثاني هو مرض مزمن واسع الانتشار يرتبط بمضاعفات مثل اعتلال الشبكية السكري وأمراض الكلى والحمض الكيتوني السكري [2]. كما أنه يزيد من مخاطر حدوث مضاعفات ارتفاع ضغط الدم في نهاية المرحلة والسكتة الدماغية واحتشاء عضلة القلب وبتر الأطراف السفلية [7]. يعتبر مرض السكري أيضًا متعلقًا بصحة

الأشخاص المصابين بمقدمات الداء السكري بمرض الداء السكري سنويًا على الرغم من أن معدل التحويل يختلف باختلاف الخصائص السكانية وتعريف مقدمات الداء السكري. وفي دراسات رئيسية حديثة، كانت تقديرات التقدم متشابهة: كان معدل الإصابة السنوي 11٪ في دراسة نتائج برنامج الوقاية من مرض الداء السكري (Diabetes prevention program- DPP). أعلى قليلاً من 4٪ بين المشاركين مع اختبار (IFG)، وفي دراسة متعددة الأعراق لتصلب الشرايين في الولايات المتحدة. 9٪ بين المشاركين مع (IFG) فقط 7٪ بين أولئك الذين لديهم (HbA1c). كما تشير دراسة أخرى إلى أن خطر الإصابة بمرض الداء السكري على أساس (FPG) والجلوكوز لمدة ساعتين مماثل إلى حد كبير لتلك التي يشكلها (HbA1c) [24].

في دراسة الوقاية من مرض الداء السكري في الصين، كان معدل الإصابة التراكمي لمرض الداء السكري <90٪ لمدة 20 عامًا في الأشخاص الذين يعانون من عدم تحمل الجلوكوز المتكرر الذي يحدده اختبار تحمل الجلوكوز الفموي (Oral glucose tolerance test-OGTT) في المجموعة الضابطة. تم العثور أيضًا على متغير متاح بسهولة بناءً على العمر والجنس والعرق وسكر الدم الصائم وضغط الدم الانقباضي وكوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة (High-density lipoprotein cholesterol HDL) مؤشر كتلة الجسم (Body Mass Index-BMI) وخطر الإصابة بمرض الداء السكري لدى الوالدين أو الأشقاء ليكون مؤشرًا أفضل من (IGT) وأيضاً (IFG) من حيث القيمة التنبؤية [25]. ووفقاً لـ (WHO)، تحتل المملكة العربية السعودية المرتبة السابعة عالمياً والثانية في الشرق الأوسط مع أعلى معدل انتشار لمرض الداء السكري من النوع الثاني، أدى التطور الصناعي السريع في المملكة العربية السعودية إلى زيادة كبيرة في مستويات المعيشة وبالتالي تبنى أسلوب حياة أكثر غربية، مما أدى إلى عادات غذائية غير صحية ومستويات منخفضة من النشاط البدني وزاد من معدل انتشار مرض الداء السكري من النوع الثاني في جميع أنحاء العالم. حتى الآن، كانت غالبية الدراسات التدخلية لمقدمات الداء السكري في المملكة العربية السعودية والشرق الأوسط بشكل عام قصيرة الأجل. وحتى الآن، لم يمر أي شخص بتغيير نمط الحياة لمدة عام واحد [26].

اعراض مقدمات مرض الداء السكري:

لا يظهر على البالغين المصابين بمقدمات الداء السكري أي أعراض أو علامات. نتيجة لذلك، لا يدرك الكثير من الناس أنهم يعيشون مع مقدمات الداء السكري. كما يعاني الأشخاص المصابون بمقدمات الداء السكري من مخاطر متزايدة للإصابة بمرض الداء السكري والسمنة وارتفاع ضغط الدم وعسر شحميات الدم وأمراض القلب والأوعية الدموية والسرطان والخرف، تقلل الوقاية من مقدمات الداء السكري وعلاجها من خطر الإصابة بمرض الداء السكري ومضاعفاته [23].

لذلك، فإن الوقاية أو التأخير في تطور مرض الداء السكري من النوع الثاني في هذه الفئة من السكان هو هدف علاجي مناسب. تتضمن التوصيات تغييرات في نمط الحياة مثل النشاط البدني المنتظم مع نظام غذائي متوازن واستخدام أدوية السكري. ومع ذلك، قد يكون من الصعب الحفاظ على تغييرات نمط الحياة طويلة المدى، وقد ترتبط الأدوية المضادة للسكري بمرض الداء السكري [27].

الفيزيولوجيا المرضية لمرض مقدمات الداء السكري:

إن الفيزيولوجيا المرضية لمقدمات الداء السكري معقدة وتنطوي على تعديلات

وقد أظهرت تجربة عشوائية مضبوطة متعددة المراكز أن التعديل المكثف لنمط الحياة مع خسارة متواضعة في الوزن قلل من خطر الإصابة بالنوع الثاني من مرض الداء السكري بحوالي 58٪ على مدى 3 سنوات مع 8.9 فوائد واثنية تستمر حتى 10 سنوات بعد نهاية برنامج تعديل نمط الحياة [17].

مقدمات مرض الداء السكري:

وعلى الصعيد العالمي، يعاني شخص واحد من كل احدى عشر شخص بالغً من مرض مقدمات الداء السكري، و90٪ منهم يعانون من مرض الداء السكري من النوع الثاني [12]. لذلك جزء كبير من السكان يعاني منه حيث يبلغ معدل الانتشار في إسبانيا بأكثر من 12% [18]. يبدو أن الأشخاص المصابين بمقدمات الداء السكري لديهم فرصة من 30-70% لتطوير مرض الداء السكري من النوع الثاني خلال 4-30 سنة قادمة [19].

مقدمات الداء السكري هي مشكلة صحية تتميز بعدم تنظيم توازن الجلوكوز الذي يبدو أنه عابر بين الحالة الأيضية الطبيعية والتقدم إلى مرض الداء السكري من النوع الثاني [20]. يتم تحديد مقدمات الداء السكري من خلال القياسات المخبرية المتمثلة في جلوكوز بلازما الصيام (Fasting Plasma Glucose-FPG)، أو الهيموجلوبين الغليكوزيلاتي (Glycosylated haemoglobin-HbA1c)، أو بعد ساعتين من تحميل الجلوكوز (Two-hour post challenge plasma glucose levels- 2 h PG). يستخدم مصطلح مقدمات الداء السكري لوصف أولئك المعرضين لخطر الإصابة بمرض الداء السكري في المستقبل، لكن مقدمات الداء السكري ترتبط أيضاً بععب كبير من عوامل الخطر لأمراض القلب وترتبط بنتائج سيئة [13]. وبالتالي، فهو مرض معقد ومزمن يتطلب مستويات عالية من الإدارة الذاتية للحفاظ على مستويات السكر في الدم الطبيعية، وكذلك المراقبة المستمرة من قبل المهنيين الطبيين [21].

انتشار مقدمات مرض الداء السكري:

انتشار وتواتر مقدمات الداء السكري اخذ في الأزداد في جميع أنحاء العالم [21]. وجدت دراسة أجريت على 1542 من البالغين السويسريين الأصحاء أن الإصابة بمقدمات الداء السكري في 30.9٪ من السكان؛ فمن بين هؤلاء، تم تحديد 79.9٪ بناءً على أساس HbA1c، 9.9٪ على أساس FPG، بينما 10.3٪ على أساس المعيارين الإرشادين (ADA، IGT). في بعض الحالات، يعتمد تشخيص مقدمات الداء السكري على معيار واحد، فمثال لذلك اختبار (IGT)، بينما يعتمد البعض الآخر على تقييم نتائج أكثر من اختبار، فوفقاً لإرشادات (ADA) فإن النتيجة الغير طبيعية لأحد المعايير الثلاثة ((IGT، IGT، HbA1c)) غير كافية لتأكيد التنبؤ بمقدمات الداء السكري والاعتماد على اختبار واحد فقط يمكن أن يقلل من انتشار المرض [22].

في عام 2019، قدر الاتحاد الدولي للسكري (International Diabetes Federation-IDF) أن معدل انتشار خلل تحمل الجلوكوز في كل من الرجال والنساء كان 7.5٪. هم دون سن 50 عام، وحوالي الثلث (28.3٪) بين الأعمار 20 و39 (لذلك سوف يقضون سنوات عديدة في خطر تطوير الآثار غير المرغوب فيها) [13].

تطور المرض من مقدمات الداء السكري إلى مرض الداء السكري:

الأشخاص المصابون بمقدمات الداء السكري لديهم مخاطر أعلى للإصابة بمرض الداء السكري من النوع الثاني [23]. يصاب حوالي 5-10٪ من

والاختلالات الأيضية إلى تمدد الأوعية البطانية وتشوهات الدم. يؤدي انحلال الفيرين إلى مضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة والأوعية الدموية الكبيرة في مقدمات الداء السكري. لذلك، تشير الدلائل إلى أن مقدمات الداء السكري مرتبطة بالتغيرات الفيزيولوجية المرضية في العديد من الأنسجة والأعضاء، والذي يدعم تعريفها على أنها مرض منفصل [35]. كما تعتبر مقاومة الأنسولين في الكبد والأنسجة المحيطة وحساسية الجلوكوز المعيبة في خلايا بيتا من المحددات المركزية التي تسبب معاً فرص التنبؤ بفرط سكر الدم [36].

عوامل خطر مقدمات مرض الداء السكري :

تشمل عوامل الخطر لمقدمات الداء السكري مرض الداء السكري من النوع الثاني العائلي، وسكري الحمل، BMI، ونمط الحياة المستقر. يتعرض الأشخاص المصابون بمقدمات الداء السكري لخطر أكبر من عامة الناس للإصابة بداء السكري من النوع الثاني وأمراض القلب والسكتة الدماغية وغيرها من المشكلات الصحية الخطيرة [24]. ومن العوامل التي تؤثر على مقدمات الداء السكري العمر، ومستوى التعليم، والحالة الاجتماعية، وارتفاع ضغط الدم، وعسر شحميات الدم، وسكري الحمل، BMI، انماط النظام الغذائي، ومستويات السكر في الدم لمدة ساعة [23]. عوامل الخطر الأخرى لمقدمات الداء السكري ارتفاع مؤشر كتلة الجسم أو انخفاض استهلاك الفواكه والخضروات [37]، [38]. أظهر عدد من الدراسات الوبائية وجود صلة واضحة بين العرق واحتمال الإصابة بمقدمات الداء السكري؛ تبين أن الأمريكيين من أصل أفريقي، والأمريكيين الأصليين، وجنوب آسيا، والأسبان أكثر عرضة للإصابة بمقدمات الداء السكري مقارنة بنظرائهم القوقازيين [22].

انتشار مقدمات الداء السكري لدى الأشخاص البدينين أعلى منه لدى البالغين ذوي الوزن الطبيعي. في الواقع، يعاني أكثر من 80% من المصابين بمقدمات الداء السكري من زيادة الوزن أو السمنة [13].

يُعتقد أن الزيادة في الدهون الحشوية المرتبطة بالسمنة تزيد من مقاومة الأنسولين المحيطة بطرق مختلفة. تفرز الدهون الحشوية الأديبوكينات، التي تغير استجابة الأنسجة المستهدفة للأنسولين وتؤثر على شلالات الإشارات. ترتبط السمنة أيضاً بزيادة الأحماض الدهنية الحرة والدهون المنتشرة في الجسم، والتي تترسب في الأنسجة وتسبب تنكس دهني، مما يؤدي بدوره إلى مقاومة الأنسولين. في مرحلة المراهقة، هناك انخفاض ناتج عن الهرمونات في حساسية الأنسولين ومقاومة الأنسولين المرتبطة بالسمنة، مما يبالغ في الاستجابة الديناميكية لخلايا بيتا. يعمل هذان العاملان الرئيسيان في تأزر لتعريض الشباب في فترة ما حول البلوغ لخطر متزايد للإصابة بمرض الداء السكري من النوع الثاني [39].

كما يعتبر عسر شحميات الدم أيضاً عامل خطر حيوي للإصابة بمرض تصلب الشرايين الوعائي. يحدث عسر شحميات الدم بشكل رئيسي في الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة نتيجة التراكم المفرط للدهون في الأنسجة الدهنية. أظهر عدد من الدراسات أن استقلاب الأحماض الدهنية والجلوكوز، وكذلك حساسية الأنسولين، تتأثر بالعوامل التغذوية والوراثية. ولقد ثبت جيداً أن السمنة وخلل شحميات الدم من عوامل الخطر التقليدية لمقدمات الداء السكري، حيث يمكن أن تؤدي كلتا الحالتين إلى زيادة مقاومة الأنسولين في الأنسجة المحيطة. بالإضافة إلى ذلك، وبقدر ما نعلم، كانت هناك دراسة مقطعية واحدة فقط تقارن بين السمنة، وخصائص الدهون،

عديدة للآليات المشاركة في استتباب الجلوكوز مثل مرض الداء السكري من النوع الثاني، ترتبط مقدمات الداء السكري بزيادة مستويات الجلوكوز، وانخفاض حساسية الأنسولين، وزيادة السيتوكينات الالتهابية، والتغيرات في تفاعلات الإنكريتين [27]. على الرغم من أن مقدمات الداء السكري هي نذير لمرض الداء السكري، يؤدي ارتفاع نسبة السكر في الدم إلى إنتاج الأنسولين وإفرازه بواسطة خلايا بيتا في البنكرياس، تقلل جرعة الأنسولين الزائدة على المدى الطويل من الاستجابة لمستقبلات الأنسولين، التي تفتح قنوات الجلوكوز التي تنقل الجلوكوز إلى الخلايا. يؤدي انخفاض وظيفة مستقبلات الأنسولين إلى زيادة ارتفاع السكر في الدم، مما يؤدي إلى اضطرابات التمثيل الغذائي المستمرة ويؤدي ليس فقط إلى الإصابة بمرض الداء السكري من النوع الثاني، ولكن أيضاً إلى متلازمة التمثيل الغذائي. لا تصل هذه العملية إلى حد مرض الداء السكري ولكنها تعد الخطوة الأولى في سلسلة التمثيل الغذائي التي يمكن أن تؤدي إلى عواقب وخيمة إذا لم يتم علاجها بشكل صحيح. لذلك، يجب أن يبدأ العلاج في أسرع وقت ممكن [28].

الفيزيولوجيا المرضية الرئيسية هي مقاومة الأنسولين، والتي تساهم بشكل كبير في انتقال المرض من معدل السكر الطبيعي إلى مرض الداء السكري من النوع الثاني الكامل والمتفقم؛ قد يستغرق تطوير هذه العملية قبل التشخيص من 10 إلى 20 عامًا [29]. يبدأ ظهور مقاومة الأنسولين المتزايدة قبل سنوات من مرض الداء السكري وحتى قبل تطور مرض الداء السكري. على وجه الخصوص، يمكن اعتبار مقاومة الأنسولين في أنسجة العضلات والهيكلي العظمي عاملاً مثيراً كان موجوداً قبل عقود من الخلل الوظيفي للخلايا [24].

بالإضافة إلى ذلك، تتميز هذه المقاومة بعيوب في المسار الغير تأكسدي لعملية التمثيل الغذائي للجلوكوز وزيادة محتوى الدهون داخل الخلايا وارتفاع مستوى الدهون الحشوية والكبدية. ويعتبر تراكم الدهون في الكبد محفزاً رئيسياً لمقاومة الأنسولين، وترتبط شدته بوجود مقدمات الداء السكري عند المراهقين، وقد يعود هذا إلى الارتباط بين تراكم الدهون في الأنسجة الحساسة للأنسولين ومقاومة الأنسولين الخاصة بالأنسولين ثنائي الاتجاه. من ناحية أخرى يؤدي التوصيل الحاد للأحماض الدهنية الحرة إلى انخفاض كبير في حساسية العضلات للأنسولين. من ناحية أخرى، يمكن أن تؤدي مقاومة الأنسولين في الكبد إلى زيادة فرط أنسولين الدم وترسب إضافي للدهون الكبدية [30]. وبالتالي، فإن إنتاج الجلوكوز الكبدية هو مساهم رئيسي في تركيزات (FPG) ويتم تنظيمه بشكل أساسي عن طريق تركيزات الأنسولين في البلازما والجلوكاجون [31]. مما يعزز امتصاص الجلوكوز عن طريق تنشيط سلسلة من الإشارات [32]. وتعود الحالة المؤيدة للالتهابات في مقدمات الداء السكري بشكل أساسي إلى زيادة مقاومة الأنسولين [33].

كما يساهم كل من ((IGT, IFG)) في مقاومة الأنسولين، فإن الأول هو نتيجة لمقاومة الأنسولين في الكبد، في حين أن الأخير ناتج بشكل أساسي عن مقاومة الأنسولين في العضلات الهيكلية. على وجه الخصوص، يعد تلف خلايا البنكرياس أمراً شائعاً في كل من ((IGT, IFG)) [34]. ترتبط الخصائص الفسيولوجية لمقدمات الداء السكري بزيادة الأسمولية لأنسجة الجسم بسبب زيادة مستويات الجلوكوز في الجسم. زيادة العطش وجفاف الفم والحلق والحك واللسان يعكسان عطش الأنسجة المستمر [14]. بالإضافة إلى ذلك، يؤدي ارتفاع السكر في الدم ومقاومة الأنسولين والالتهابات

القلب السمبتي. وزيادة في ضعف الانتصاب لدى الذكور المصابين بمقدمات الداء السكري [25]. بالإضافة إلى ذلك، هناك دليل على أن مقدمات السكري مرتبطة بتطور الأمراض المرتبطة بالضعف الإدراكي ومرض الداء السكري الأقل شيوعًا، مثل السرطان [41]. تحدث المضاعفات الوعائية الكبيرة لمقدمات الداء السكري عادة بسبب تصلب الشرايين. نظرًا لأنه غالبًا ما يتم الجمع بين مقدمات الداء السكري ومتلازمة التمثيل الغذائي، فإن خطر الإصابة بتصلب الشرايين مرتفع. بالإضافة إلى ذلك، تشير الدلائل القوية إلى أن مرضى مقدمات الداء السكري لديهم زيادة في الفيبرينوجين و البروتين التفاعلي C عالي الحساسية (High Sensitivity C Reactive Protein-HS-CRP) وهما عاملان مؤهلين للشيخوخة - مقارنة مع مرضى السكر في الدم العادي [44].

أظهر عدد من الدراسات الأخرى أن ((IFG, IGT)) ومقدمات الداء السكري وفقًا لمعايير ((ADA, AIC)) يمكن أن تكون معقدة بدرجات متفاوتة من أعراض وأمراض القلب والأوعية الدموية، بما في ذلك أمراض القلب التاجية والسكتة الدماغية وأمراض الشريان المحيطي. ومع ذلك، أفادت غالبية هذه الدراسات أن خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية في (IFG) بعد التحكم في الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة (low density lipoprotein-LDL) والتدخين وضغط الدم الانقباضي وضغط الدم الانبساطي وبعض مؤشرات السمنة. وفي بعض الدراسات مؤشرات مقاومة الأنسولين [36]. على الرغم من انتشار مقدمات الداء السكري في جميع أنحاء العالم وارتباطه بمضاعفات مرض الداء السكري، فإن السياسات الوطنية للوقاية منه وإدارته متوفرة في عدد قليل فقط من البلدان. بدأت 5 دول في جميع أنحاء العالم في التوصية ببرامج نمط الحياة، وفي بعض الحالات، بالتدخلات الدوائية مع الميتفورمين [45]. كما يمكن أن يزيد التثقيف الصحي المناسب من قدرة الأفراد على تحمل المسؤولية عن صحتهم وصحة أفراد أسرهم [46].

ومن المثير للاهتمام، أن هناك اختلافات بين الجنسين في تشخيص اضطرابات التمثيل الغذائي للجلوكوز بين الرجال والنساء. غالبًا ما يعاني الرجال من زيادة في نسبة الجلوكوز في (FPG)، في حين أن النساء غالبًا ما يعانين من زيادة في نسبة الجلوكوز في (OGTT). لم يتم بعد فهم الآليات الفيزيولوجية المرضية الكامنة وراء هذه الفروق الخاصة بالجنس بشكل كامل؛ ومع ذلك، فإن أحد الأسباب الرئيسية لارتفاع مستويات (FPG) لدى الرجال هو زيادة إنتاج الجلوكوز في الكبد، وكذلك انخفاض إفراز الأنسولين المبكر. من ناحية أخرى، غالبًا ما تعاني النساء من ضعف في تحمل الجلوكوز (IGT) وقد يكون تفسير هذه الاختلافات الخاصة بالجنس هو بطء إفراغ المعدة وامتصاص الجلوكوز المعوي لدى النساء؛ ومع ذلك، فإن تأثير الهرمونات الجنسية على وجه الخصوص على اضطرابات التمثيل الغذائي للجلوكوز لدى مرضى الداء السكري هو بشكل عام منطقة غير مكتشفة [47]. وفي دراسة أجريت على مجموعة من النساء بعد سن اليأس، أصيب 25٪ من الأشخاص الذين يعانون من (IFG) أو (IGT) بداء السكري من النوع الثاني بعد 5 سنوات [48]. بشكل مثير للقلق، وجد استطلاع لمراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها (CDC) أن الوعي بمقدمات الداء السكري ارتفع من 6.5٪ في 2003-2005 إلى 13.1٪ في 2015-2018 [49].

والتمييز ضد مقاومة الأنسولين في تشخيص مقدمات الداء السكري. أظهرت هذه الدراسة. أن مؤشر الدهون الثلاثة الجلوكوز (Glucose triglycerides index - TyG) لديه أفضل قوة مميزة لتشخيص مقدمات الداء السكري. ومع ذلك، لا يزال من غير الواضح ما إذا كان مؤشر (TyG)، باعتباره مؤشرًا لمقدمات الداء السكري، متفوقًا على المؤشرات الأخرى، بما في ذلك السمنة، وملاحم الدهون غير الطبيعية، وغيرها من مؤشرات الأشعة تحت الحمراء غير القائمة على الأنسولين [29].

بذلك تمثل مقدمات الداء السكري نافذة من الفرص التي يمكن فيها استهداف عوامل الخطر القابلة للعكس لمنع أو تأخير تطور مرض السكري من النوع الثاني مثل زيادة الوزن / السمنة، والنظام الغذائي عالي الطاقة، وقلة النشاط البدني. بالنسبة للأشخاص المصابين بمقدمات الداء السكري، يمكن أن يكون لتدخلات نمط الحياة تأثير مفيد على تطور أمراض القلب والأوعية الدموية، ومضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة، والوفيات القلبية الوعائية، والوفيات طويلة الأمد لجميع الأسباب. ومع ذلك، فإن هذا مثير للجدل بسبب نقص الدراسات ذات أحجام العينات المناسبة وفترات المتابعة [40].

مضاعفات مقدمات مرض الداء السكري:

بالإضافة إلى الخطر المستمر للإصابة بمقدمات الداء السكري في داء السكري من النوع الثاني، ترتبط مقدمات الداء السكري بمضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة (اعتلال الشبكية، والاعتلال العصبي، واعتلال الكلية) والأوعية الدموية الكبيرة (احتشاء عضلة القلب، والسكتة الدماغية، أو الموت القلبي الوعائي) [41].

الأوعية الدموية الدقيقة:

مضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة لمرضى الداء السكري يمكن أن تحدث في مرضى مقدمات الداء السكري [42]. حيث أظهر عدد من الدراسات ارتباطًا بين مقدمات الداء السكري وأمراض الكلى المبكرة مع زيادة خطر الإصابة بأمراض الكلى المزمنة [25]. قد تترافق مقدمات الداء السكري مع زيادة خطر الإصابة باعتلال الشبكية السكري، على الرغم من اختلاف النتائج اعتمادًا على طريقة الكشف، في دراسة أجريت على أكثر من 5000 هندي بيما، ارتبط اعتلال الشبكية المؤكد عن طريق تنظير العين المباشر بمرض الداء السكري، كما ثبت أن مقاييس تغيرات الأوعية الدموية في شبكية العين، مثل انخفاض نسبة الشرايين الوريدية وزيادة عيار الشبكية الوريدي أو الشرياني، مرتبطة بزيادة خطر الإصابة بمقدمات الداء السكري أو مرض الداء السكري، ولكن لم يتم إثبات ذلك [9]. بالإضافة إلى ذلك، يعد الاعتلال العصبي المحيطي من المضاعفات الشائعة لدى الأشخاص المصابين بمقدمات الداء السكري ومرض الداء السكري، مما قد يؤدي إلى الألم وعدم استقرار المشية وحتى بتر الأطراف [43].

الأوعية الدموية الكبيرة:

إن حالة مقدمات الداء السكري ليست فقط عامل خطر مهم لمرض الداء السكري من النوع الثاني، ولكنها أيضًا عامل خطر مهم للإصابة بأمراض الأوعية الدموية الكبيرة. على الرغم من أن بعض المخاطر قد تكون مرتبطة بتطور مرض الداء السكري العلني، إلا أنه لا يزال هناك خطر مستقل لدى الأشخاص الذين لم يصابوا بعد بمرض الداء السكري [44]. ثبت أن مقدمات الداء السكري مرتبطة بانخفاض معدل ضربات القلب وانخفاض تعديل

في الختام، إن معدل انتشار مقدمات الداء السكري ارتفع في الآونة الأخيرة، لكنه يعتمد إلى حد كبير على التعريف المستخدم. بالإضافة إلى ذلك، تعكس هذه التعريفات المختلفة أيضاً الاختلافات في الفيزيولوجيا المرضية الأساسية بين (IGT) وأيضاً (IFG) بشكل أساسي.

قائمة المصادر والمراجع:

- [1]- A. S. Alzahrani, M. J. Price, S. M. Greenfield, and V. Paudyal, "Global prevalence and types of complementary and alternative medicines use amongst adults with diabetes: systematic review and meta-analysis," *European journal of clinical pharmacology*, 1-16, 2021.
- [2]- J. Long, Z. Yang, L. Wang, Y. Han, C. Peng, C. Yan, and D. Yan, "Metabolite biomarkers of type 2 diabetes mellitus and pre-diabetes: a systematic review and meta-analysis," *BMC endocrine disorders*, 20(1), 1-17, 2020.
- [3]- R. Hamoudi, N. S. Sharif-Askari, F. S. Sharif-Askari, S. Abusnana, H. Aljaibaji, J. Taneera, and N. Sulaiman, "Prediabetes and diabetes prevalence and risk factors comparison between ethnic groups in the United Arab Emirates," *Scientific reports*, 9(1), 1-7, 2019.
- [4]- M. Vonglokham, S. Kounnavong, V. Sychareun, S. Pengpid, and K. Peltzer, "Prevalence and social and health determinants of pre-diabetes and diabetes among adults in Laos: a cross-sectional national population-based survey, 2013," *Tropical Medicine & International Health*, 24(1), 65-72, 2019.
- [5]- A. Pani, I. Gironi, G. Di Vieste, E. Mion, F. Bertuzzi, and B. Pintaudi, "From prediabetes to type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: lifestyle and pharmacological management," *International Journal of Endocrinology*, 2020, 2020.
- [6]- D. H. Phan, V. V. Do, Q. L. Khuong, H. T. Nguyen, and V. H. Minh, "Prevalence of diabetes and prediabetes among children aged 11-14 years old in Vietnam," *Journal of diabetes research*, 2020, 2020.
- [7]- N. Noren Hooten, and M. K. Evans, "Extracellular vesicles as signaling mediators in type 2 diabetes mellitus," *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 318(6), C1189-C1199, 2020.
- [8]- C. G. Estrich, M. W. B. Araujo, and R. D. Lipman, "Prediabetes and diabetes screening in dental care settings: NHANES 2013 to 2016," *JDR Clinical & Translational Research*, 4(1), 76-85, 2019.
- [9]- A. G. Tabák, C. Herder, W. Rathmann, E. J. Brunner, and M. Kivimäki, "Prediabetes: a high-risk state for diabetes development," *The Lancet*, 379(9833), 2279-2290, 2012.
- [10]- S. Yuan, and S. C. Larsson, "An atlas on risk factors for type 2 diabetes: a wide-angled Mendelian randomisation study," *Diabetologia*, 63(11), 2359-2371, 2020.
- [11]- F. Hill-Briggs, N. E. Adler, S. A. Berkowitz, M. H. Chin, T. L. Gary-Webb, A. Navas-Acien, ... and D. Haire-Joshu, "Social determinants of health and diabetes: a scientific review," *Diabetes Care*, 44(1), 258-279, 2021.
- [12]- M. Zheng, A. Patel, A. Khoja, Y. Luo, W. Lin, Q. He, ... and P. Hu, "Protocol: Barriers and facilitators of diabetes management by continuous glucose monitoring systems among adults with type 2 diabetes: a protocol of qualitative systematic review," *BMJ Open*, 11(10), 2021.
- [13]- J. B. Echouffo-Tcheugui, and E. Selvin, "Prediabetes and what it means: the epidemiological evidence," *Annual Review of Public Health*, 42, 59-77, 2021.
- [14]- S. Rastogi, N. Singh, M. Gutch, and A. Bhattacharya, "Predicting and preventing diabetes: Translational potential of Ayurveda information on pre-diabetes," *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 2021.
- [15]- A. Fritsche, R. Wagner, M. Heni, K. Kantartzis, J. Machann, F. Schick, ... and H. U. Haring, "Different Effects of Lifestyle Intervention in High-and Low-Risk Prediabetes: Results of the Randomized Controlled Prediabetes Lifestyle Intervention Study (PLIS)," *Diabetes*, 70(12), 2785-2795, 2021.

تشخيص مقدمات مرض الداء السكري:

وفقاً للمعايير التشخيصية لـ (WHO) تعرف مرحلة ما قبل الداء السكري على أنها (IFG) ما بين 110-125 ملجم/ديسيلتر (5.5-6.9 ملي مول/لتر) و/أو (IGT) بعد ساعتين من تناول 75 جم من الجلوكوز، حيث يكون تركيز الجلوكوز ما بين 140-200 ملجم/ديسيلتر (7.8-11.0 ملي مول/لتر). وعلى الرغم من نفس مستوى (IGT) التشخيصي، فإن (ADA) تطبق قيمة حدية أقل لكل من ((IGT,IFG)) ما بين 100-125 ملجم/ديسيلتر، أي ما نسبته 5.5-6.9 ملي مول/لتر و (HbA1C) ما بين 5.7-6.4% كمعيار تشخيصي جديد لمقدمات الداء السكري. وبالتالي، هناك تعريفان مختلفان لـ (IFG) قيد الاستخدام السريري حالياً: 100-125 ملجم /ديسيلتر موصى به من قبل (ADA) و 110-125 ملجم /ديسيلتر موصى به من قبل منظمة الصحة العالمية. ستسمح معايير المؤهلات الحالية المستندة على ((IGT,IFG))، (HbA1C) بتحديد الأفراد المختلفين. تتميز هذه الأنماط الظاهرية بدرجات متفاوتة من مقاومة الأنسولين واختلال وظائف خلايا بيتا، مع وجود مقاومة قصوى للأنسولين تقريباً وفقدان 80% من وظيفة خلايا بيتا في (IGT). نظراً لأن (HbA1C) هو مقياس لارتفاع السكر في الدم المزمن، فإن الأنماط الظاهرية المحددة مع (HbA1C) قد تعكس الصيام المتغير ومستويات الجلوكوز لمدة ساعتين [13].

في نيوزيلندا والولايات المتحدة، حيث يتم استخدام (HbA1C)، يبلغ معدل انتشار مقدمات الداء السكري بين السكان البالغين حوالي 25%. ويطوره الغالبية، خاصة أولئك الذين يعانون من زيادة الوزن أو السمنة [50]. لا يُعرف حتى الآن سوى القليل جداً عن خصائص الأشخاص المصابين بمقدمات الداء السكري في أوروبا. بالإضافة إلى ذلك، لا يُعرف الكثير عن الاختلافات والتداخلات المحتملة بين مجموعات مقدمات الداء السكري المحددة مع ((IGT,IFG)) ومستويات (HbA1C) المتزايدة، مع عدد قليل فقط من الدراسات التي تقارن انتشار مقدمات الداء السكري لثلاثة معايير فقط [51].

حيث أظهرت 21 دراسة وبائية أجريت على البالغين أن تركيزات (HbA1C) و جلوكوز البلازما (FPG) أو (OGTT) لمدة ساعتين) تحدد مجموعات متداخلة ولكن مختلفة من الأفراد. بالإضافة إلى ذلك، يعتبر (FPG) وحده مؤشراً ضعيفاً على (IGT) لدى الشباب، حيث أن العديد من البالغين الشباب الذين يعانون من السمنة المفرطة مع (IGT) في (OGTT) لديهم (FPGs) أقل من 100 ملجم /ديسيلتر. وهكذا، فقط نسبة كبيرة من الشباب الذين يعانون من (IGT) الذي اكتشفه (OGTT) قد تفوتهم (FPG) [52].

الخلاصة:

مقدمات الداء السكري مصطلح مثير للجدل يشير إلى مستويات السكر في الدم المرتفعة فوق المعدل الطبيعي ولكن أقل من المستوى المستخدم لتعريف مرض الداء السكري. حيث أن العديد من الأشخاص المصنفين مصابين بمقدمات الداء السكري لا يتطورون إلى مرض الداء السكري الصريح وقد يعودون إلى مستوى السكر في الدم الطبيعي، ومرحلة ما قبل الداء السكري هي مرحلة يمكن الوقاية منها من خلال تعديل نمط الحياة والتحكم في النظام الغذائي والسيطرة على الوزن الزائد والسمنة. وهي مرحلة مرتبطة بزيادة مخاطر الإصابة بالداء السكري من النوع الثاني ومضاعفات الأوعية الدموية.

- prediabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials,” *Acta diabetologica*, 58(4), 419-429, 2021.
- [34]- W. C. Yip, I. R. Sequeira, L. D. Plank, and S. D. Poppitt, “Prevalence of pre-diabetes across ethnicities: a review of impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT) for classification of dysglycaemia,” *Nutrients*, 9(11), 1273, 2017.
- [35]- Y. Lawal, F. Bello and Y. Suleiman, “Prediabetes Deserves More Attention: A Review,” *Clinical Diabetes*, 38(4), 328-338, 2020.
- [36]- X. Wang, J. Yang, X. Qiu, Q. Wen, M. Liu, D. Zhou, and Q. Chen, “Probiotics, Pre-biotics and Synbiotics in the Treatment of Pre-diabetes: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials,” *Frontiers in Public Health*, 9, 265, 2021.
- [37]- C. Aramo, A. P. Oyom, E. Okello, V. Acam, J. C. Okiria, B. Mwambi, and C. Oyot, “Assessing the prevalence and risk factors of pre-diabetes among the community of Iganga municipality, Uganda: a cross sectional study,” *BMC research notes*, 12(1), 1-5, 2019.
- [38]- J. Dugan, A. Cantillep, K. Newberry, and J. Shubrook, “A call to action on prediabetes,” *Journal of the American Academy of PAs*, 31(10), 26-30, 2018.
- [39]- A. M. Molinari, and J. H. Shubrook, “Treatment options and current guidelines of care for pediatric type 2 diabetes patients: a narrative review,” *Journal of Osteopathic Medicine*, 2021.
- [40]- S. Schlesinger, M. Neuenschwander, J. Barbaresko, A. Lang, H. Maalmi, W. Rathmann, ... and C. Herder, “Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies,” *Diabetologia*, 1-11, 2021.
- [41]- A. Sallar, and S. Dagogo-Jack, “Regression from prediabetes to normal glucose regulation: state of the science,” *Experimental Biology and Medicine*, 245(10), 889-896, 2020.
- [42]- X. Yu, F. Duan, D. Lin, H. Li, J. Zhang, Q. Wang, ... and G. Zhou, “Prevalence of diabetes, prediabetes, and associated factors in an adult Chinese population: baseline of a prediabetes cohort study,” *International Journal of Endocrinology*, 2020, 2020.
- [43]- S. E. Elzinga, M. G. Savelieff, P. D. O'Brien, F. E. Mendelson, J. M. Hayes, and E. L. Feldman, “Sex differences in insulin resistance, but not peripheral neuropathy, in a diet-induced prediabetes mouse model,” *Disease models & mechanisms*, 14(4), dmm048909, 2021.
- [44]- A. Zand, K. Ibrahim, and B. Patham, “Prediabetes: why should we care?,” *Methodist DeBakey cardiovascular journal*, 14(4), 289, 2018.
- [45]- M. H. Alderman, “Prediabetes: an unexplored cardiovascular disease risk factor,” *Journal of Hypertension*, 39(1), 42-43, 2021.
- [46]- H. Luo, Z. Chen, R. Bell, A. P. Rafferty, N. R. Gaskins Little, and N. Winter Bauer, “Health literacy and health behaviors among adults with prediabetes, 2016 Behavioral Risk Factor Surveillance System,” *Public Health Reports*, 135(4), 492-500, 2020.
- [47]- M. Leutner, C. Matzhöld, L. Bellach, E. Wohlschläger-Krenn, R. Winker, S. Nistler, ... and A. Kautzky-Willer, “Increase in testosterone levels is related to a lower risk of conversion of prediabetes to manifest diabetes in prediabetic males,” *Wiener klinische Wochenschrift*, 1-6, 2021.
- [48]- S. F. Mohamed, M. Mwangi, M. K. Mutua, J. Kibachio, A. Hussein, Z. Ndegwa, ... and C. Kyobutungi, “Prevalence and factors associated with pre-diabetes and diabetes mellitus in Kenya: results from a national survey,” *BMC public health*, 18(3), 1-11, 2018.
- [49]- M. H. Alderman, “Prediabetes: an unexplored cardiovascular disease risk factor,” *Journal of Hypertension*, 39(1), 42-43, 2021.
- [50]- L. Whitehead, C. C. Glass, S. L. Abel, K. Sharp, and K. J. Coppell, “Exploring the role of goal setting in weight loss for adults recently diagnosed with pre-diabetes,” *BMC nursing*, 19(1), 1-7, 2020.
- [51]- G. G. Greiner, K. M. Emmert-Fees, J. Becker, W. Rathmann, B. Thorand, A. Peters, ... and M. Laxy, “Toward targeted
- [16]- E. Tseng, R. C. Greer, P. O'Rourke, H. C. Yeh, M.M. McGuire, J. M. Clark, and N. M. Maruthur, “Survey of primary care providers' knowledge of screening for, diagnosing and managing prediabetes,” *Journal of general internal medicine*, 32(11), 1172-1178, 2017.
- [17]- W. J. Keck, A. R. Thomas, L. Hieronymus, and K. L. Roper, “Prediabetes knowledge, attitudes, and practices at an academic family medicine practice,” *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 32(4), 505-512, 2019.
- [18]- A. Díaz-Redondo, C. Giráldez-García, L. Carrillo, R. Serrano, F. J. García-Soidán, S. Artola, ... and E. Regidor, “Modifiable risk factors associated with prediabetes in men and women: a cross-sectional analysis of the cohort study in primary health care on the evolution of patients with prediabetes (PREDAPS-Study),” *BMC family practice*, 16(1), 1-9, 2015.
- [19]- L. Huang, Y. Fang, and T. Tang, “Comparisons of different exercise interventions on glycemic control and insulin resistance in prediabetes: a network meta-analysis,” *BMC endocrine disorders*, 21(1), 1-13, 2021.
- [20]- M. Y. Yakoob, P. Shi, W. Willett, C. K. M. Rexrode, H. Campos, J. E. Orav, ... and D. Mozaffarian, “Circulating biomarkers of dairy fat and risk of incident diabetes mellitus among men and women in the United States in two large prospective cohorts,” *Circulation*, 133(17), 1645-1654, 2016.
- [21]- A. Watson, D. McConnell, and V. Coates, “Reducing unscheduled hospital care for adults with diabetes following a hypoglycemic event: which community-based interventions are most effective? A systematic review,” *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 1-18, 2021.
- [22]- U. Hostalek, “Global epidemiology of prediabetes-present and future perspectives,” *Clinical diabetes and endocrinology*, 5(1), 1-5, 2019.
- [23]- J. Wu, J. Zhou, X. Yin, Y. Chen, X. Lin, Z. Xu, and H. Li, “A Prediction Model for Prediabetes Risk in Middle-Aged and Elderly Populations: A Prospective Cohort Study in China,” *International journal of endocrinology*, 2021, 2021.
- [24]- T. Khan, G. Wozniak, and K. Kirley, “An assessment of medical students' knowledge of prediabetes and diabetes prevention,” *BMC medical education*, 19(1), 1-7, 2019.
- [25]- N. Bansal, “Prediabetes diagnosis and treatment: A review,” *World journal of diabetes*, 6(2), 296-303, 2015.
- [26]- O. E. Amer, S. Sabico, H. A. Alfawaz, N. Aljohani, S. D. Hussain, A. M. Alnaami, ... and N. M. Al-Daghri, “Reversal of Prediabetes in Saudi Adults: Results from an 18 Month Lifestyle Intervention,” *Nutrients*, 12(3), 804, 2020.
- [27]- C. B. Ribeiro, F. M. Ramos, J. A. Manthey, and T. B. Cesar, “Effectiveness of Eriomin® in managing hyperglycemia and reversal of prediabetes condition: A double-blind, randomized, controlled study,” *Phytotherapy Research*, 33(7), 1921-1933, 2019.
- [28]- S. Alvarez, R. Coffey and A. M. Algotar, “Prediabetes,” In *StatPearls*. StatPearls Publishing, 2020.
- [29]- J. Wen, A. Wang, G. Liu, M. Wang, Y. Zuo, W. Li, ... & J. Dou, “Elevated triglyceride-glucose (TyG) index predicts incidence of Prediabetes: a prospective cohort study in China,” *Lipids in health and disease*, 19(1), 1-10, 2020.
- [30]- R. Weiss, N. Santoro, C. Giannini, A. Galderisi, G. R. Umamo, and S. Caprio, “Prediabetes in youths: mechanisms and biomarkers,” *The lancet child & adolescent health*, 1(3), 240-248, 2017.
- [31]- M. A. Abdul-Ghani, D. Tripathy, and R. A. DeFronzo, “Contributions of β -cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose,” *Diabetes care*, 29(5), 1130-1139, 2006.
- [32]- H. Quan, T. Fang, L. Lin, L. Lin, Q. Ou, H. Zhang, ... and Z. Zhou, “The Impact of Different Insulin-Related Measures on the Risk of Prediabetes Among the Chinese Han Population,” *Diabetes Therapy*, 12(8), 2195-2206, 2021.
- [33]- R. A. Jadhav, G. A. Maiya, A. Hombali, S. Umakanth, N. K. Shiva Shankar, “Effect of physical activity promotion on adiponectin, leptin and other inflammatory markers in

- prevention: risk factors for prediabetes defined by impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and increased HbA1c in the population-based KORA study from Germany," *Acta diabetologica*, 57(12), 1481-1491, 2020.
- [52]- S. N. Magee, J. Silverstein, D. Elder, K. Nadeau, and T. S. Hannon, "Evaluation and treatment of prediabetes in youth," *The Journal of pediatrics*, 219, 11, 2020.