

University of Groningen

## Effect of muscle mass, androgens, and glucocorticoids on health outcomes

Stam, Suzanne

DOI:  
[10.33612/diss.625561235](https://doi.org/10.33612/diss.625561235)

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2023

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Stam, S. (2023). *Effect of muscle mass, androgens, and glucocorticoids on health outcomes: studies in transplant recipients and the general population*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.625561235>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

# APPENDICES

Nederlandse samenvatting

List of publications

About the author

Acknowledgements / Dankwoord

## Nederlandse samenvatting

Orgaantransplantatie is de beste behandeling voor patiënten die lijden aan eindstadium nier-, lever-, long-, of hartfalen. Desondanks is de levensverwachting voor getransplanteerde patiënten niet vergelijkbaar met mensen uit de algemene bevolking. Bovendien komen comorbide aandoeningen zoals hypertensie en diabetes veel voor bij transplantatiepatiënten. Hypertensie en diabetes hebben niet alleen een negatief gezondheidseffect op zichzelf, maar zijn ook klassieke risicofactoren voor de voortijdige sterfte van transplantatiepatiënten. Momenteel worden hypertensie en diabetes behandeld met medicatie en leefstijlinterventies. Helaas zijn deze behandelingen tot op heden onvoldoende succesvol gebleken om de prevalentie en complicaties van hypertensie en diabetes te verbeteren. Er zijn echter nog meer factoren die kunnen bijdragen aan verbetering. Een voorbeeld hiervan zijn skeletspieren, deze zijn namelijk verantwoordelijk voor de opname van bijna driekwart van alle glucose en kunnen daardoor een belangrijke factor zijn bij de ontwikkeling van diabetes. Verder is het ook van belang om te bedenken dat andere factoren zoals androgenen en synthetische glucocorticoïden een effect kunnen uitoefenen op spieren. Androgenen hebben namelijk een anabool effect op spieren en synthetische glucocorticoïden een katabool effect, waardoor beide factoren wellicht ook van belang kunnen zijn voor transplantatiepatiënten. Derhalve hebben we in dit proefschrift getracht te onderzoeken of spiermassa, androgenen en synthetische glucocorticoïden, als niet klassieke risicofactoren, een rol spelen in de overleving van nier- en levertransplantatie patiënten en of deze niet klassieke risicofactoren de incidentie of prevalentie van diabetes en hypertensie kunnen beïnvloeden. Om deze inzichten te verkrijgen, hebben we meerdere onderzoeken uitgevoerd, zowel in verschillende transplantatiepopulaties als onder de algemene bevolking.

Een tekort aan spiermassa, zoals gemeten door 24-uurs urine creatinine-excretie (CER), is een belangrijke voorspeller van mortaliteit bij patiënten met hartfalen, type 2 diabetes en bij mensen in de algemene bevolking. Voor dit proefschrift was het echter nog niet bekend of de associatie van een lage spiermassa of verlies van spiermassa met bestaande of nieuwe diabetes afhankelijk was van de body mass index (BMI). Daarom onderzochten we in **hoofdstuk 2** deze associatie en zagen we dat een lage spiermassa geassocieerd was met de prevalentie van type 2 diabetes, waarbij dit verband er niet alleen was bij mensen met een hoge BMI, maar ook, en zelfs in sterkere mate, bij personen met een normaal BMI. Het belang van een lage spiermassa als risicofactor voor voortijdige sterfte is niet alleen aanwezig in de algemene bevolking, maar is ook van belang voor transplantatiepatiënten. In **hoofdstuk 3** laten we zien dat niet alleen niertransplantatiepatiënten dit risico lopen, maar dat ook levertransplantatiepatiënten met een lage spiermassa een verhoogd risico hebben op voortijdige sterfte en transplantaat falen. Om de langere termijn uitkomsten van transplantatiepatiënten met een lage spiermassa te verbeteren, is het nodig om in te grijpen

en gerichte interventies op te zetten. Het vergroten van de spiermassa op zichzelf is lastig. **Hoofdstuk 4** van dit proefschrift laat zien dat CER niet alleen een maat is voor spiermassa maar ook voor spierkracht. Met dit in gedachten kan CER ook worden gebruikt als aangrijpingspunt om de uitkomsten van transplantatiepatiënten te verbeteren.

Testosteron is een anabool hormoon dat de groei van spiermassa kan stimuleren. Derhalve kan gehypothetiseerd worden dat adequate levels van testosteron en andere androgenen van belang zijn voor transplantatiepatiënten. Eerdere studies hebben gesuggereerd dat deze waarden kort na transplantatie herstellen naar normaal, hoewel het testosteron niveau vóór transplantatie laag kan zijn. De consensus is daarom dat lage testosteron waarden in niertransplantatiepatiënten geen probleem vormen. Wanneer men echter kritisch naar de huidige literatuur kijkt kan worden opgemerkt dat deze onderzoeken gebaseerd zijn op kleine aantallen met een grote heterogeniteit in studieontwerp en uitvoering. In **hoofdstuk 5** hebben we daarom getracht de huidige consensus te testen. Wij vonden dat testosteron- en dihydrotestosteronwaarden op lange termijn na niertransplantatie bij mannelijke niertransplantatiepatiënten lager waren dan bij gezonde mannen. Verder vonden we dat mannelijke niertransplantatiepatiënten met lage testosteron- en dihydrotestosteronwaarden vaker hypertensie en diabetes hebben. In **hoofdstuk 6** laten wij tevens zien dat mannelijke niertransplantatiepatiënten met lage testosteron- en dihydrotestosteronwaarden op de langere termijn een respectievelijk 4,2 en een 4,7 keer zo hoog risico hebben op het ontwikkelen van post-transplantatie diabetes.

Exogene glucocorticoïden blijven een essentieel onderdeel van de huidige behandeling van vele immunologische en inflammatoire ziekten, waaronder chronische nierziekten en in dit veld ook als immunosuppressivum na niertransplantatie. Corticosteroïden kennen helaas een breed bijwerkingenprofiel leidend tot onder andere hypertensie en verlies van spierweefsel. De afgelopen jaren is daarom gezocht naar corticosteroïd-sparende behandelregimes. Meta-analyses tonen echter dat het gebruik van predniso(lo)n, de huidige standaardkeuze, noodzakelijk blijft, zeker voor patiënten met een hoog risico op transplantaatrejectie. Hierom is het goed nieuws dat recent onderzoek de deur heeft geopend om theoretisch de prevalentie van hypertensie te kunnen verlagen door wisseling tussen verschillende corticosteroïden. Er is immers aangetoond dat verschillende synthetische corticosteroïden verschillend gemetaboliseerd worden door de enzymen 11 $\beta$ -dehydrosteroid dehydrogenase type 1 en 11 $\beta$ -dehydrosteroid dehydrogenase type 2. Deze enzymen dragen respectievelijk zorg voor de activatie en inactivatie van endogene glucocorticoïden. In **hoofdstuk 7** hypothetiseren en beredeneren wij waarom dexamethason in plaats van predniso(lo)n het nieuwe corticosteroïd van keuze zou moeten worden bij patiënten met een chronische nierziekte of na niertransplantatie. Om deze hypothese te testen is een gerandomiseerde interventiestudie nodig die de prevalentie en incidentie van hypertensie

onder equivalente doseringen van prednisolon en dexamethason vergelekt. Echter voordat deze studie plaats kan vinden is er een noodzaak om de huidige bio-equivalentie van prednisolon en dexamethason te herevalueren aangezien deze gebaseerd is op zeer oude gegevens. In **hoofdstuk 8** presenteren we daarom het studiedesign van de CORE-studie, een gerandomiseerde klinische interventiestudie die de veronderstelde bio-equivalentie van prednisolon en dexamethason bij gezonde proefpersonen onderzoekt.

Samenvattend, zijn een lage spiermassa, hypogonadisme en de behandeling met synthetische glucocorticoïden allemaal niet-klassieke risicofactoren voor het vroegtijdig overlijden van nier- en levertransplantatie patiënten, hetzij door een direct effect op de overleving danwel indirect door hun associatie met diabetes of hypertensie. Om de overleving van nier- of levertransplantatie patiënten te verbeteren, zullen toekomstige studies zich moeten richten op manieren om de spiermassa te vergroten, bijvoorbeeld door de toegevoegde waarde van testosteronsuppletie uit te zoeken, een populatie-specifieke vergelijking te maken tussen verschillende synthetische glucocorticoïden, of beiden.

## Dankwoord

De afgelopen jaren heb ik geleerd dat onderzoek een continuüm is, waarin je leert van je voorgangers en kennis doorgeeft aan zij die na jou komen. Dit proefschrift was er daarom ook nooit gekomen zonder onderstaande mensen, naar wie ik mijn dank graag wil uitspreken.

Allereerst mijn promotoren prof. dr. S.J.L. Bakker, dr. A.P. van Beek en mijn copromotor dr. M.F. Eisenga. Ik ben enorm dankbaar voor alles wat ik onder jullie supervisie heb mogen leren.

Beste prof. dr. Bakker, beste Stephan, dat ik even moest wennen aan je laagdrempelige benaderbaarheid als tweedejaars student is denk ik een understatement. Na een aantal jaren kan ik echter zeggen dat dit precies het gene was wat ik nodig had om mij door te kunnen ontwikkelen als onderzoeker. Ik ben je enorm dankbaar voor al het geduld dat je met mij gehad hebt de afgelopen jaren. Wanneer ik bijvoorbeeld weer iets niet direct snapte of de juiste richting op geleid moest worden. Wat ik ook erg prettig vond is dat ik je altijd kon benaderen, hoe laat op de dag het ook was. Ik heb enorme bewondering voor je enthousiasme en de vrijheid die je mij hebt gegeven om mijn eigen ideeën te bedenken. Dank voor alle kansen die je mij hebt gegeven.

Beste dr. Van Beek, beste André, vlak voor de start van mijn promotietraject sloot je aan bij mijn begeleidingsteam en bracht je de rust en houvast die ik bij tijden nodig had. Hierdoor heb je mij een basis kunnen geven waardoor ik zowel op een wetenschappelijk als persoonlijk vlak steeds verder kon groeien. Want laten we nou eerlijk wezen, er zijn toch weinig problemen die niet opgelost kunnen worden met een goede nacht slaap of een middag filosoferen over fysiologische feedbackmechanismen met een kop koffie. Bedankt voor al je kritische input en luisterend oor.

Beste dr. Eisenga, beste Michele, als beginnende studente heb je mij onder je hoede genomen en heb je mij de basis meegegeven waardoor ik zelf onderzoek kon gaan doen. Je bent voor mij een groot voorbeeld waar ik veel van heb mogen leren. Je drive binnen het onderzoek werkte zeer aanstekelijk, want het is mij nog steeds een raadsel hoe je mij zover hebt gekregen om plezier te hebben in het her-her-her-herschrijven van die ene zin. Daarnaast vind ik het enorm bewonderenswaardig om te zien hoe je je eigen weg aan het banen bent binnen het onderzoek. Dank voor al je hulp, inspiratie en het vertrouwen wat je in mij hebt gehad.

Graag zou ik ook de leden van de leescommissie Prof. dr. E.J.P. de Koning, Prof. dr. L.J.C. van Loon en Prof. dr. G.J. Navis willen bedanken voor hun tijd om plaats te nemen in mijn leescommissie en het beoordelen van mijn proefschrift.

Ook wil ik graag mijn dank uiten aan alle patiënten die belangeloos hebben bijgedragen aan wetenschappelijk onderzoek en daardoor dit proefschrift hebben mede mogelijk gemaakt. In het

verlengde hiervan wil ik ook nogmaals mijn dank uitspreken aan alle gezonde vrijwilligers die mee hebben gedaan aan de CORE-studie en alle vroege ochtenden met ons getrotseerd hebben. Mijn enorme dank en respect voor jullie.

Mijn coauteurs ben ik ook veel dank verschuldigd voor hun bijdrage aan alle manuscripten en voor de fijne samenwerking over de afgelopen jaren.

Mijn dank gaat ook uit naar Joke Drent voor al haar ondersteuning bij het uitvoeren van de CORE-studie, zeker wanneer er weer iets bijzonders besteld diende te worden. Winie, dank voor de mooie herinneringen.

Dan mijn collega's van de nefrologie, de Nefronerds, bedankt voor de onvergetelijke tijd. In de afgelopen jaren heb ik vele van jullie mogen leren kennen en zal alle mooie herinneringen aan de congressen, borrels, weekenden, en volleybaltoernooien niet snel vergeten.

Amber en Anna-Sophie jullie waren mijn vaste stop op weg naar buiten waardoor ik toch minstens elke keer weer 15 minuten later thuis kwam, dank voor alle gezelligheid. Amarens, ik zie je zo weer binnenkomen met je buit van verkleedkleden voor onze spice girls act. Jij zorgt er altijd voor dat het feestje door kan gaan. Dankjewel voor je gezelligheid als tafelgenootje. Lieve Annet, wat moet je het bij tijden zwaar hebben gehad met mij als je partner in crime. Dankjewel dat je mij hebt laten zien dat het ook op een andere manier kan. Onze dagelijkse koffie/werkontwijkend gedrag wandelingen mis ik nu al. Met jou positieve instelling en enthousiasme kom je vast helemaal op je plek terecht. Mijn PhD was niet hetzelfde geweest zonder jou. Bart, ik vind het oprecht heel leuk om nu ook in het MCL weer collega's te zijn. Céline, wanneer jij binnenkomt weet het hele zusterhuis dit direct :), ik ben oprecht onder de indruk van je gedrevenheid, de immunologie krijgt vast binnen de kortste keren een nieuwe professor. Daan, mijn ochtend begon elke dag een beetje beter door de enthousiaste manier hoe je elke keer weer 'goedemorgen' zei. Ik vind het heel leuk om te zien dat jullie TransplantLines hebben overgenomen. Dominique, ik ben heel benieuwd naar je nieuwe huis en kom graag nog een keer kijken. Iris, dank dat we samen soms even ongegeneerd konden klagen. Joëlle, dank voor alle gezellig kletspraatjes en alle hulp rondom het opzetten van de CORE-studie. Messie en Kinie, dank voor jullie gezelligheid en hulp door de jaren, jullie zijn grote voorbeelden. Lucia, dank voor je oprechte belangstelling, ik wens jou en Chander al het geluk en gezondheid van de wereld toe. Maryse, van Newcastle naar het triadegebouw op zaterdagochtend, waar we samen ook naar toe gingen, het was nooit saai. PASCALLE, ik vond het erg leuk om je te begeleiden en kijk er naar uit wat je nog meer gaat doen de komende jaren. Rianne, ik vind het heel leuk om te zien dat je via de nefro nu op je plek bent bij de MDL. Hopelijk komen we elkaar nog vaak tegen nu jij voor opleiding bij de interne doet. Sietske, de ochtend was alweer voorbij tegen de tijd dat we uitgekletst waren, dank voor je

gezelligheid. Silke, ik vind het enorm knap hoe je alles combineert en op wat voor niveau. Tim, dank voor je gezelligheid in de laatste maanden van mijn PhD. Ik vind het erg leuk om te zien dat je je eigen ding hebt gevonden binnen TransplantLines. Ook al mijn andere collega's wil ik graag bedanken: António, Adrian, Angelica, Bettine, Charlotte, Claire, Chris, Cas, Coby, Camilo, Dineke, Ditmer, Dion, Frederick, Fernanda, Firas, Gerald, Ineke, Isidor, Jessica, Janneke, Jip, José Luis, Josie, Judith, Karin, Li, Lara, Laura, Maarten, Marieke, Manuela, Niek, Paul, Qingqing, Rosa, Sara, Stanley, Sophie, Shuqi, Stephanie, Svea, Tamas, Tomas, Yinjie, Yvonne. Dan alle collega's/vrienden van de balzaal. Yusof, ik vind het superknap om te zien hoe jij vol kan houden en dingen tot op de bodem uit kan zoeken. Daarnaast vind ik het echt leuk om te zien hoe breed geïnteresseerd je bent, al kon ik je soms wel achter het behang plakken na het vijfde feitje over honing terwijl ik een abstract probeerde te schrijven. Dank voor je vriendschap, hulp en gezelligheid. Arno, tof om te zien hoe jij je eigen weg maakt in het onderzoek. Gerald, van klusjesman tot epicbouwer en onderzoeker, ik kan alleen maar respect voor je hebben. Trynke, je een ware spelletjes fanaat maar tegelijk ook je nuchter zelf, een mooiere combinatie ken ik nog niet. Karin, dank voor je kookkunsten en alle gezellige avonden buiten het werk.

Lieve Vera en Zahra, weekendjes weg, middagen wandelen of gewoon theedrinken met jullie voelt altijd echt alsof ik even helemaal weg ben en alles los kan laten. Dankjewel voor jullie betrokkenheid, gezelligheid en vriendschap over alle jaren.

Lieve Eva, wie had ooit gedacht dat die twee kleine blonde meisjes hier samen zouden staan. De eerlijkheid gebied mij te zeggen dat dit meer te danken is aan jou dan aan mij. Weet dat, ondanks dat we elkaar niet elke week spreken, ik je hier heel erg dankbaar voor ben. Bedankt voor je steun, oprechte interesse en gezelligheid.

Lieve Manon, Nienke en Yvette, inmiddels zijn we bijna negen jaar verder dan die ene bijna nuchtere avond op introkamp. Van dinsdagavonden in het Feest, naar samen in een huis wonen en nu naar het volwassen leven, ik had er geen seconde van willen missen. Bedankt dat jullie er altijd voor mij zijn en mij wanneer nodig weer even met mijn beide benen op de grond weten neer te zetten. Jullie zijn echt mijn tweede thuis geworden.

Lieve mama, bedankt voor je onvoorwaardelijke steun, liefde en interesse. Ik heb enorm veel bewondering voor hoe je al die tijd je hoofd boven water hebt gehouden voor ons. Ik hoop dat jij nu ook rust en geluk mag vinden. Lieve papa (1964-2010), hoe deze tijd met jou geweest zou zijn kan ik alleen maar over dromen. Je zei ooit tegen mij, kies alsjeblieft een vak. Nu zoveel jaar later rond ik mijn promotietraject af en ben ik in opleiding tot internist. Ik kan alleen maar hopen dat je trots bent.



Lieve Claire, dat onze karakters verschillend zijn weten wij als geen ander, maar we zijn en blijven allebei Stammen. Ik heb heel veel bewondering heb voor je veerkracht en het feit dat je overal wat moois van weet te maken. Je bent een topper. Lieve Sofie, ik vind het erg knap op te zien hoe jij je eigen weg aan het maken bent. Met jouw sociale skills en bevologenheid, ga jij overal kunnen komen waar je wil.

Lieve Marco, in het dankwoord van jouw proefschrift noemde je de wens om samen met mij de wereld een beetje mooier te maken. Of de wereld er mooier op geworden is de afgelopen jaren durf ik niet te zeggen, maar ik heb wel geleerd dat zolang we samen zijn we overal door heen komen. Dankjewel voor je al je hulp, geduld (heel veel geduld) en liefde. Ik hou van jou en kijk uit naar onze toekomst samen.

*Suzanne*

## About the author

Suzanne Paula Stam was born on the 19<sup>th</sup> of May in Almere, The Netherlands. After completing high school at the RSG Tromp Meesters in Steenwijk in 2013, she attended the University of Groningen (Rijksuniversiteit Groningen) to study Medicine. In 2020 she received her Master degree and graduated with honors from the University of Groningen.

In the second year of her studies, she came in contact with prof. dr. Stephan Bakker and dr. Michele Eisenga whom she assisted in the set-up of the TransplantLines study and became the first chair of the TransplantLines student team. Through these projects she discovered here enthusiasm for clinical research. Therefore, in 2018 she applied for the MD-PhD program and was accepted for a MD-PhD grant at the Department of Nephrology of the University Medical Center Groningen (UMCG) under the supervision of prof. dr. Stephan Bakker, dr. A.P. van Beek, and dr. Michele Eisenga. Between 2018 and 2022, she wrote and published several high impact articles, set-up and performed a clinical trial, and supervised multiple students. Her work, which is included in this thesis, lead to several student grants and oral presentations at National and International conferences.

After finishing her thesis, she continued her career as a resident of Internal Medicine at the Medical Center of Leeuwarden and the University Medical Center Groningen.

## List of publications

Eisenga MF, **Stam SP**, Bakker SJL. Redefining Unexplained Anemia in Elderly. *JAMA Intern Med.* 2017 Sep 1;177(9):1394-1395. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.2958.

Eisenga MF, Gomes-Neto AW, van Londen M, Ziengs AL, Douwes RM, **Stam SP**, et al. Rationale and design of TransplantLines: a prospective cohort study and biobank of solid organ transplant recipients. *BMJ Open.* 2018 Dec 31;8(12):e024502. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024502.

**Stam SP**, Osté MCJ, Eisenga MF, Blokzijl H, van den Berg, Bakker SJL, et al. Posttransplant muscle mass measured by urinary creatinine excretion rate predicts long-term outcomes after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2019 Feb;19(2):540-550. doi: 10.1111/ajt.14926.

**Stam SP**, Eisenga MF, Gomes-Neto AW, van Londen M, de Meijer VE, van Beek AP, et al. Muscle mass determined from urinary creatinine excretion rate, and muscle performance in renal transplant recipients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019 Jun;10(3):621-629. doi: 10.1002/jcsm.12399.

Klont F, Kieneker LM, Gomes-Neto AW, **Stam SP**, Ten Hacken NHT, Kema IP, et al. Female Specific Association of Low Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF1) Levels with Increased Risk of Premature Mortality in Renal Transplant Recipients. *J Clin Med.* 2020 Jan 21;9(2):293.

van Son J, **Stam SP**, Gomes-Neto AW, Osté MCJ, Blokzijl H, van den Berg AP, et al. Post-transplant obesity impacts long-term survival after liver transplantation. *Metabolism.* 2020 May;106:154204. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154204.

Wouters HJCM, **Stam SP**, van der Klauw MM, Bakker SJL, Eisenga MF. The association between haemoglobin concentrations and muscle mass determined from urinary creatinine excretion rate: a population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2020 Sep;190(6):e349-e352. doi: 10.1111/bjh.16912.

**Stam SP**, Sokooti S, Eisenga MF, van der Veen A, Gomes-Neto AW, van Dijk PR, et al. Androgens and Development of Posttransplantation Diabetes Mellitus in Male Kidney Transplant Recipients: A Post Hoc Analysis of a Prospective Study. *Diabetes Care.* 2021 Dec;44(12):2683-2690. doi: 10.2337/dc21-0237.

**Stam SP**, Vulto A, Vos MJ, Kerstens MN, Rutgers A, Kema I, et al. Rationale and design of the CORE (Corticosteroids REvised) study: protocol. *BMJ Open.* 2022 Apr 26;12(4):e061678. doi: 10.1136/bmjopen-2022-061678.

Vinke JSJ, Wouters HJCM, **Stam SP**, Douwes RM, Post A, Gomes-Neto AW, et al. Decreased haemoglobin levels are associated with lower muscle mass and strength in kidney transplant recipients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022 Aug;13(4):2044-2053. doi: 10.1002/jcsm.12999.

Sizoo D, **Stam SP**, de Heide LJM, Emous M, van Zuthphen T, van Dijk PR, et al. The association of low muscle mass with prevalence and incidence of type 2 diabetes in different BMI classes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Dec 1;195:110197. doi: 10.1016/j.diabres.2022.110197.