혈당 변동성

동아대학교 의과대학 내분비내과¹, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내분비대사내과²
서성환¹, 김재현²

Glucose Variability

Sunghwan Suh¹, Jae Hyeon Kim²

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Dong-A University Medical Center, Busan, Korea

²Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Chronic hyperglycemia is the main risk factor for the development of diabetes-related complications in diabetes mellitus (DM). Glycated hemoglobin (HbA1c) is used to estimate the risk of developing diabetic complications, to define targets, and to measure the efficacy of diabetes treatments. Up until recently, it has been thought that frequent or large glucose fluctuations may contribute independently to diabetes-related complications. However, diabetes-related glycemic alterations are now understood in more complex terms, through studies attempting to identify the role of fasting glycemia, postprandial glycemia, and hypoglycemia in the overall assessment of the disease. This set of evaluations has led to the concept of glucose variability (GV). Postprandial spikes in blood glucose as well as hypoglycemic events, both are implicated in increased cardiovascular events in DM. GV includes both of these events; thus, minimizing GV can prevent future cardiovascular events. For these reasons, correcting GV has emerged as an important goal in clinical practice in order to safely reduce mean blood glucose (and thus HbA1c) and for its direct effects on vascular complications of DM. However, the literature available on glucose GV is extensive but confusing. This article highlights the most recent evidence, clinical implications, and measures to control GV in clinical practice. (J Korean Diabetes 2014;15:196-201)

Keywords: Variability, Diabetes mellitus, Diabetes complications

서 론

혈당변동성(Glycemic variability, GV)은 혈중 포도당 농도의 변화를 의미한다. 혈당변동성의 중요한 구성 인자인 식후혈당은 식사 시작 후 90~120분 사이의 혈당값을 의미한다. 이 지표는 환자의 음식섭취량, 인슐린분비능, 인슐린저항성과 치료법 모두가 반영된 결과이다. 마지막으로 혈당변동성을 설명하면서 시간의 개념이 빠질 수가 없는데, 이것은 합병증에 관련된 혈당 노출 = 혈당변동성 × 시간으로 설명되기 때문이다[1]. 이런 변동성은 인체의 주요 조절기전으로 매우 중요한

역할을 담당하고 있다[2]. 이것은 최근 발표된 연구들에 의해서 대사조절과 에너지 항상성에 하루주기리듬(circadian rhythms)이 관여하고 있음으로 확인되었다[3,4]. 비록 정상인에서도 어느 정도의 변동성은 관찰되지만[5], 당뇨병과 공복혈당장애(impaired fasting glucose, IFG), 내당능장애(impaired glucose tolerance, IGT) 환자에서 이 변동성은 더욱 증가되어 있다. 따라서 유해한 혈당변동성의 범위와 기준에 대한 정의가 필요하고 매우 중요하다. 혈당변동성과 당뇨병성 합병증의 연관성은 DCCT 연구를 통해서 당화혈색소(HbA1c)의 상승이 망막병증 발생의 11% 밖에 설명할 수 없다는

보고에서부터 시작되었다[6]. 과연 혈당 변동성이 당화혈색소와 상관없이 독립적으로 합병증 발생에 추가적인 역할을 할 것인가에 대해서는 아직도 논란이 진행 중이다[7]. 따라서 본 글에서는 혈당변동성의 정의와 임상적 의의 및 치료에 대해서 정리해보고자 한다.

본 론

1. 혈당변동성의 의의

당뇨병의 수많은 합병증은 고혈당과 비정상범위의 혈당(최고값과 최저값)에 의한 것으로 생각된다. 세포수준의 실험실 연구에서 높은 혈당이 지속되는 것보다는 간헐적인 고혈당이 산화스트레스의 증가폭이 크고 혈관 내피세포에 더 안 좋은 영향을 주는 것으로 확인되었다[8,9]. 많은 병태생리학적인 기전들이 합병증 발생을 설명하고 있지만, 과도한 최종당화산물(advanced glycation end products)과 산화스트레스(oxidative stress) 반응이 혈관합병증을 일으키는 두 개의 중요한 기전으로 알려져 있다[10]. Table 1에 혈당변동성과 심혈관질환 위험성에 관련된 기전들을 종합하여 제시하였다. 하지만 사람을 대상으로 한 연구에서는 이런 기전들이 재현되지 않아서 논란을 야기하고 있는 실정이다[11].

2. 혈당변동성 지표들

제1형과 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 시행한 전향적 연구들에서 당화혈색소로 대표되는 평균혈당과 합병증 발생의 연관성들이 확인되었다[10]. Nathan 등이 지속혈당감시(Continuous glucose monitoring, CGM)

를 통해서 당화혈색소가 만성 고혈당을 반영하는 사실을 확인한 이후[12], 대부분의 연구들에서 당화혈색소가 평균혈당을 대표하는 혈당관리지표이면서 당뇨병성 합병증을 감소시키는 치료의 기준이 되었다. 하지만 당화혈색소로 대표되는 평균혈당값에 있어서 공복혈당과 식후혈당의 변동이 차지하는 비율이 평균적인 혈당관리 상태에 따라서 다름이 확인되었다. 혈당변동성은 당화혈색소값에 제대로 반영되지 않으며, 특히 혈당관리가 잘 되는 환자(당화혈색소 7.5% 미만)에서 이것이 더욱 두드러진다[13,14]. 결론적으로 당화혈색소 하나만으로는 혈당관리의 질을 평가하고 합병증 발생을 예측하는데 충분하지 않다. Table 2에 추가적인 위험인자로 혈당변동성을 평가하기 위해서 제시된 많은 방법들이 정리되어 있다. 몇몇 지표들은 자가혈당측정 (self monitoring of blood glucose, SMBG) 자료만으로 간단하게 계산이 가능하며, 이러한 편의성은 당뇨병 관리에 있어서 의사들뿐만 아니라 환자들에게 도움이 될 수 있다. 하지만 일부 지표들은 매우 복잡하고 지속혈당감시 자료를 통해서 얻을 수 있는 값들로 외래진료에 폭넓게 적용하기는 쉽지가 않다. 게다가 아직까지 표준검사법이 없고 많은 지표들이 각각의 한계점들을 가지고 있다[2]. 또한 이런 지표들은 기존 혈당관리지표들은 물론 및 서로 다른 지표들끼리도 높은 연관성을 보이고 있다[15]. 각 지표들에 대한 자세한 내용은 본 글의 주제가 아니므로 모든 지표들에 대해서 설명하기보다는 가장 많이 사용되고 있는 지표들에 대해서 간단하게 정리하면 다음과 같다. 현재 가장 많이 사용되는 방법은 표준편차(standard deviation, SD)이다. 하지만 혈당값들은 정규분포를 보이지 않기 때문에 한계를 지니고 있다. 그러나 4분위수범위(interquartile range)와 표준편차는 선형구조관계를 보이므로 여전히 표준편차가 널리 사용되고 있다[16]. Mean amplitude of glucose

Table 1. Mechanisms involving glucose variability and cardiovascular risk

Glucose auto-oxidation increased (oxidative stress)
Endothelial function disrupted (reduced NO release)
Low-grade inflammation increased
Blood coagulation increased
Fibrinolysis reduced
Plaque stability decreased
Triglyceride-rich lipoproteins and LDL removal reduced
HDL cholesterol catabolism increased
Free fatty acid decrease and early phase insulin secretion reduced
Insulin resistance increased

NO, nitric oxide; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein.

Table 2. Postprandial glucose and glucose variability indices

Postprandial hyperglycemia
2 hr, 1 hr, 90 min after meal
2 hr after an oral glucose load (75 g)
Glucose variability
Mean (average) $\pm$ SD
J index
Coefficient of variance (CV)
Low blood glucose index (LGBI), high blood glucose index (HBGI)
Average daily risk range (ADRR)
Mean amplitude of glucose excursion (MAGE)
Mean of daily differences (MODD)
Continuous overall net glycemic action (CONGA)

excursion (MAGE)는 식사 후 혈당상승을 측정하기 위해서 개발된 지표로 가장 고전적인 혈당변동성 지표이다. 하지만 MAGE는 다음과 같은 취약점들을 지적받고 있다[17]. 1) MAGE 값 계산은 주관적이며 정의가 명확하지 않다, 2) 정확한 계산을 위해서는 지속혈당감시 자료가 필요하다, 3) 표준편차와 매우 높은 상관관계를 보인다, 4) 표준편차를 초과하는 식후고혈당이 임상적으로 의미가 있는가에 대해서는 근거가 빈약하다. 또한 Table 2의 여러 혈당변동성 지표들은 Coefficient of variance (CV)를 제외하고는 당화혈색소로 대표되는 평균혈당값에 영향을 받으므로 평균혈당값이 높으면 혈당변동성 지표들도 높게 계산된다[17]. 따라서 이러한 지표들과 합병증의 연관성을 평가하기 위한 연구에서는 평균혈당값 보정이 필수적이다.

자가혈당측정은 당뇨병 관리에 혁명을 일으켰으며, 일상에서의 혈당관리의 중요한 부분을 차지하며 여러 치료권고안에서도 권장되고 있다[18]. 특히나 인슐린치료 중인 당뇨병 환자에서 혈당을 낮추면서 저혈당 위험성을 줄이기 위해서는 자가혈당측정이 필수적이다[19]. 하지만 자가혈당측정은 혈당변동성 평가에 적절하지 않을 수 있다. SD, MAGE, Continuous overall net glycemic action (CONGA)와 같은 변동성 평가지표 계산을 위해서는 매우 많은 횟수의 자가혈당측정이 필수적이며, 최소 1시간 간격의 측정이 아니면 결과값을 신뢰할 수 없다. 이 사실은 하루 7회 자가혈당측정으로 계산한 혈당변동성과 당뇨합병증의 연관성이 없음을 보여준 연구결과와 의미를 약화시킨다[20]. 또한 자가혈당측정은 혈당변동성 평가를 위한 세련되지 못한 방식이며 환자의 협조에 매우 의존적으로 장기적인 연구설계가 어렵다. 이에 반해, 지속혈당감시는 환자에게 최소한의 불편을 야기하면서 충분한 자료를 쉽게 확보할 수 있어서 혈당변동성 평가에 새로운 지평을 열었다[21]. 일반적인 외래진료에서 자가혈당측정과 지속혈당감시를 통해서 구한 표준편차와 CV가 환자의 혈당변동성 지표로 사용되기에 충분할 것으로 생각된다[22]. 특히, CV의 경우 평균혈당값에 영향을 받지 않고 저혈당 위험성을 잘 예측하는 장점이 있어서 임상에서 유용한 혈당변동성 지표이다[22]. Jin 등은 지속혈당감시로 측정된 표준편차와 CV 값에 영향을 미치는 임상적 요소들을 분석한 바 있는데, 제1형 당뇨병 환자와 인슐린을 사용 중인 제2형 당뇨병 환자에서는 공복 C-peptide가 낮을수록 혈당변동성이 증가하였다. 그리고 인슐린을 사용하지 않은 제2형 당뇨병 환자에서는 설폰요소제 사용, 고밀도콜레스테롤, 중성 지방 및 체질량지수 등이 연관성이 있었다.

3. 혈당변동성과 당뇨병성 합병증

최근 당화혈색소보다는 혈당의 불안정성이 당뇨병성 합병증에 더 많이 기여할 것이라는 의견들이 대두되고 있다[24]. 게다가 혈당변동성 지표들이 당화혈색소에 비해서 장기적인 합병증 예측에 더 도움이 될 수 있으며 [25] 합병증의 추가적인 위험인자로 제시하는 논문도 발표되고 있다[24]. 그리고 저혈당을 동반한 혈당변동성은 당뇨병성 합병증의 발생과 진행뿐만 아니라 중환자실 환자의 사망률과도 상관이 있음이 확인되었다[17]. 하지만 혈당변동성은 제1형 당뇨병, 인슐린치료 중인 제2형 당뇨병, 경구혈당강화제 치료 중인 제2형 당뇨병 환자에서 의미가 각각 다르다[18]. 특히, 인슐린분비능이 결핍된 제1형 당뇨병에서 혈당변동성은 매우 중요하다. 지속혈당감시를 이용한 제1형 당뇨병 환자 연구들에서 혈당변동성은 당뇨병성 합병증 발생의 예측인자가 될 수 있음이 보고되었다[26]. 인슐린 치료 중인 제2형 당뇨병 환자는 인슐린 분비능과 저항성이 매우 다양한 집단으로 혈당변동성의 중요성에 대한 공통된 견해가 아직 부족하다[17]. 제2형 당뇨병 환자 연구에서 미세혈관 합병증에 대한 근거들은 꽤 많이 보고되었으나 대혈관 합병증과의 연관성은 아직 덜 분명하다[27]. 하지만 최근 연관성을 시사하는 연구들이 발표되고 있는데, Muggeo 등은 노인 당뇨병 환자에서 공복 혈당의 변동성이 총사망률 및 심혈관질환 사망률과 연관성이 있음을 보고하였다[28]. 당뇨병과 내당능장애 환자에서 경구포도당유발검사(oral glucose tolerance test, OGTT) 시행후 2시간 혈당값이 공복혈당보다 심혈관질환을 더 잘 예측하였다[29]. 또한 식후혈당이 심혈관질환 발생에 악영향을 끼칠 것이라는 가설하에 진행된 STOP-NIDDM 일차 예방연구 결과 역시 충분한 근거가 될 수 있겠다[30]. 하지만 HEART2D 이차예방연구에서는 상반된 결과가 나오면서 식후혈당과 심혈관질환 연관성에 다소 논란을 일으켰다[31]. 그러나 다른 연구들에서 급성심근경색[32] 또는 중환자실 환자[33]에서의 급성 고혈당이 당뇨병 환자와 정상인 모두에서 불량한 예후와 연관성이 있음이 확인되었다. 따라서 식후혈당은 당화혈색소의 주요 구성인자일 뿐만 아니라 심혈관질환 발생과 사망률의 독립적인 위험인자이다[34]. 1997년 이후 15개의 관찰연구 결과를 종합해보면, 식후혈당 상승은 내당능장애 범위값에서도 심혈관질환 발생 위험을 세배까지 증가시켰다[35]. 게다가 95,783명의 정상인을 대상으로 한 메타분석에서 혈당변동성은 심혈관질환의 위험도를 증가시켰다[36]. 이상의 결과들을 종합해보면, 혈당변동성은 심혈관질환과 당뇨합병증 예측에 있어서 매우 중요한 가치가 있음을 알 수 있다. 하

지만 공복혈당과 당화혈색소보다 더 중요한 역할을 하는가에 대해서는 아직까지 결론을 내릴 수 없다. 따라서 혈당변동성과 당뇨병 합병증의 연관성을 살펴보는 잘 설계된 장기간의 연구가 필요하다.

4. 혈당변동성과 저혈당

진화론적인 관점에서 봤을 때, 인체는 굉장히 많은 에너지를 섭취함에도 불구하고 혈당을 매우 좁은 범위 내에서 유지하고 있는데 이것은 반대의 경우가 매우 유해하기 때문일 것으로 생각된다. 따라서 모든 임상적 상황에서 혈당을 정상 범위(68.4–138.6 mg/dL) 내에서 유지하는 것이 매우 중요하다[37]. 하지만 당뇨병 환자 특히 인슐린 사용 환자의 치료에 있어서는 저혈당에 대한 주의가 필요하다. 저혈당은 엄격한 혈당관리를 목표로 할 때 따라오는 부작용이며, 혈당관리목표가 낮을수록 저혈당의 발생빈도가 증가한다[38]. 발표된 여러 연구들에서 혈당변동성이 심각한 저혈당과 연관성이 있으며, 당뇨병 환자에서 뿐만 아니라 중환자실에 입원 중인 정상인에서도 혈당변동성이 유해함이 확인되었다[8]. 또한 혈당변동성을 감소시키면 저혈당 발생빈도가 감소됨이 보고되었다[39]. Kilpatrick 등이 DCCT 연구 자료를 이용한 연구결과에서 표준편차와 MAGE 같은 혈당변동성지표들이 저혈당의 독립적 위험인자였으나 당화혈색소는 저혈당 발생위험성을 제대로 예측할 수 없었다[40]. 한국인 제1형 당뇨병 환자에서도 당화혈색소와는 달리 지속혈당감시로 측정한 CV는 저혈당 발생 위험성과 연관성이 있었다[41]. 위의 결과들을 종합해 봤을 때, 인슐린분비촉진제(insulin secretagogues) 및 인슐린 치료로 저혈당 위험성이 높은 환자들에서 혈당변동성에 대한 평가가 꼭 필요할 것으로 생각된다[42].

5. 혈당변동성 측정의 어려움

하지만 위와 같은 장점에도 불구하고 실제 임상에서 혈당변동성 측정은 쉽지 않은데 문제점에 대해서 정리해보면 다음과 같다[43].

- 1) 상대적으로 새로운 개념으로 아직까지 덜 익숙하다.
- 2) 평균혈당값에 비해서 혈당변동성 측정방법에 대해서는 표준이 없다.
- 3) 혈당변동성 지표들은 평균혈당값과 연관성이 매우 높다.
- 4) 혈당변동성 지표들 간의 상관성이 매우 높다.
- 5) 혈당변동성 지표들이 계속해서 새롭게 개발되고 있으며 매우 다양하다.
- 6) 혈당변동성 지표와 혈당관리지표는 다르다.

6. 치료목표로서의 혈당변동성

Monnier 등이 MAGE로 측정한 혈당변동성을 40 mg/dL 이내로 유지하는 경우 당화혈색소와 상관없이 만성 당뇨병성 합병증을 예측할 수 있는 독립적인 위험인자임을 보고하였다[44]. 이후 연구들에서 혈당변동성은 중환자실 환자에서 높은 사망률과 연관성을 보였으며[45], 중환자실에 입원한 정상인에서 혈당변동성을 감소시키는 치료는 사망률을 개선시켰다[8]. 하지만 목표혈당을 낮추어 적극적인 혈당관리를 하면 저혈당의 위험성이 증가되며 혈당변동성이 감소하지 않는다[46]. 따라서 실제 임상에서 혈당변동성을 감소시키는 치료는 쉽지 않다. 식사요법과 체중감량 및 다양한 약물치료(특히 DPP-4 억제제와 GLP-1 촉진제)가 혈당변동성 치료를 위해서 이용되고 있다. 최근 초속효성 인슐린과 지속형 인슐린의 개선과 발전으로 인슐린치료 역시 혈당변동성 감소에 긍정적인 효과를 보여주고 있다. 인슐린 펌프를 이용한 지속인슐린주사와 위절제술도 혈당변동성 개선효과를 보여주었다[47]. 또한 당뇨교육 및 혈당측정 기술의 발달은 제1형 당뇨병에서 혈당변동성이 치료목표로 자리잡는데 큰 역할을 하였다[2]. 식후혈당은 혈당변동성에 있어서 매우 중요한 예후인자로서[48] 당뇨병 치료와 관리에 있어서 식후혈당관리는 매우 중요한 역할을 차지하고 있다[49]. 아직까지 정확하게 혈당변동성 감소를 목표로 한 연구들은 없었지만[35], 식후혈당을 교정하고자 하는 임상연구들(STOP-NIDDM, NAVIGATOR, HEART2D)은 많이 시행되었다. 위 연구결과들을 모두 종합해보면, 내당능장애와 제2형 당뇨병 환자에서 식후혈당을 치료목표로 하는 것이 더 유의한지에 대한 명백한 결과를 보여주지 못했다[50]. 따라서 혈당변동성을 목표로 한 전향적 임상연구가 필요하며, 당뇨병 치료약물의 발전과 개발이 현재의 미흡한 혈당변동성 감소치료에 새로운 지평을 열 것으로 기대된다.

결론

혈당변동성은 현재의 당뇨병 치료에 대두된 새로운 문제이다. 기존의 혈당관리지표들과 마찬가지로 혈당변동성 역시 적절한 혈당관리의 지표가 될 수 있을 것으로 기대한다. 이것은 비단 당뇨병 환자뿐만 아니라, 내당능장애 및 중환자실 환자들에서도 적용될 것으로 생각한다. 혈당변동성은 당뇨병에서 두드러진 생리학적 현상일 뿐만 아니라, 만성 당뇨병 합병증 발생과 저혈당과 관련되는 주요한 위험인자로서의 가치 또한 가지고 있다. 특히 여러가지 심혈관 위험인자들을 가진 노인환

자들과 같은 고위험군에서 그 중요성이 더욱 높을 것으로 생각된다. 인크레틴 치료와 새로운 인슐린 개발 및 지속혈당감시 등이 혈당변동성 치료에 새로운 지평을 열고 있다. 결론적으로 혈당변동성 분석은 저혈당을 예방하면서 합병증을 예방하는 당뇨병 치료에 매우 도움이 될 것으로 생각한다. 하지만 혈당변동성의 정의와 지표에 대한 표준화 및 쉽게 이용 가능한 지표개발이 필요하다.

참고문헌

- Service FJ. Glucose variability. *Diabetes* 2013;62:1398-404.
- Frontoni S, Di Bartolo P, Avogaro A, Bosi E, Paolisso G, Ceriello A. Glucose variability: An emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;102:86-95.
- Green CB, Takahashi JS, Bass J. The meter of metabolism. *Cell* 2008;134:728-42.
- Kohsaka A, Bass J. A sense of time: how molecular clocks organize metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:4-11.
- Wang C, Lv L, Yang Y, Chen D, Liu G, Chen L, Song Y, He L, Li X, Tian H, Jia W, Ran X. Glucose fluctuations in subjects with normal glucose tolerance, impaired glucose regulation and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:810-5.
- Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN; DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial-revisited. *Diabetes* 2008;57:995-1001.
- Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:288-98.
- Satya Krishna SV, Kota SK, Modi KD. Glycemic variability: Clinical implications. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:611-9.
- Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:E924-30.
- Cavalot F. Do data in the literature indicate that glycaemic variability is a clinical problem? Glycaemic variability and vascular complications of diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15 Suppl 2:3-8.
- Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev* 2010;31:171-82.
- Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia* 2007;50:2239-44.
- Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 2003;26:881-5.
- Suh S, Joung JY, Jin SM, Kim MY, Bae JC, Park HD, Lee MS, Lee MK, Kim JH. Strong correlation between glycaemic variability and total glucose exposure in type 2 diabetes is limited to subjects with satisfactory glycaemic control. *Diabetes Metab* 2014;40:272-7.
- Rodbard D. New and improved methods to characterize glycemic variability using continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2009;11:551-65.
- Rodbard D. Optimizing display, analysis, interpretation and utility of self-monitoring of blood glucose (SMBG) data for management of patients with diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2007;1:62-71.
- DeVries JH. Glucose variability: where it is important and how to measure it. *Diabetes* 2013;62:1405-8.
- Inchiostro S, Candido R, Cavalot F. How can we monitor glycaemic variability in the clinical setting? *Diabetes Obes Metab* 2013;15 Suppl 2:13-6.
- Schiffrin A, Belmonte M. Multiple daily self-glucose monitoring: its essential role in long-term glucose control in insulin-dependent diabetic patients treated with pump and multiple subcutaneous injections. *Diabetes Care* 1982;5:479-84.
- Baghurst PA, Rodbard D, Cameron FJ. The minimum frequency of glucose measurements from which glycemic variation can be consistently assessed. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4:1382-5.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 1:S11-61.
- Rodbard D. Clinical interpretation of indices of quality of glycemic control and glycemic variability. *Postgrad Med* 2011;123:107-18.
- Jin SM, Kim TH, Bae JC, Hur KY, Lee MS, Lee MK, Kim JH. Clinical factors associated with absolute and relative measures of glycemic variability determined by continuous glucose monitoring: an analysis of 480 subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104:266-72.
- Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA* 2006;295:1707-8.
- Sartore G, Chillelli NC, Burlina S, Di Stefano P, Piarulli F, Fedele D, Mosca A, Lapolla A. The importance of HbA1c and glucose variability in patients with type 1 and type 2 diabetes: outcome of continuous glucose monitoring (CGM). *Acta Diabetol* 2012;49 Suppl 1:S153-60.
- Salardi S, Zucchini S, Santoni R, Ragni L, Gualandi S, Cicognani A, Cacciari E. The glucose area under the profiles obtained with continuous glucose monitoring system relationships with HbA(1c) in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25:1840-4.

27. Smith-Palmer J, Brändle M, Trevisan R, Orsini Federici M, Liabat S, Valentine W. Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;105:273-84.
28. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Zoppini G, Corbellini M, de Marco R. Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Verona Diabetes Study. *Circulation* 1997;96:1750-4.
29. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005;54:1-7.
30. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-94.
31. Siegelaar SE, Kerr L, Jacober SJ, Devries JH. A decrease in glucose variability does not reduce cardiovascular event rates in type 2 diabetic patients after acute myocardial infarction: a reanalysis of the HEART2D study. *Diabetes Care* 2011;34:855-7.
32. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, Raskin P; American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2008;117:1610-9.
33. Langouche L, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Therapy insight: the effect of tight glycemic control in acute illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:270-8.
34. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, Anfossi G, Costa G, Trovati M. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:813-9.
35. Standl E, Schnell O, Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and glycemic variability: should we care? *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 2:S120-7.
36. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-40.
37. Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, Gordin D, Saraheimo M, Groop PH; Finnish Diabetic Nephropathy Study Group. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2009;58:2649-55.
38. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
39. Jeha GS, Karaviti LP, Anderson B, Smith EO, Donaldson S, McGirk TS, Haymond MW. Insulin pump therapy in preschool children with type 1 diabetes mellitus improves glycemic control and decreases glucose excursions and the risk of hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 2005;7:876-84.
40. Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:2553-61.
41. Kim SK, Suh S, Kim MY, Chung HS, Hur KY, Kim SW, Chung JH, Lee MS, Min YK, Kim KW, Kim JH. Three-day continuous glucose monitoring for rapid assessment of hypoglycemic events and glycemic variability in type 1 diabetic patients. *Endocr J* 2011;58:535-41.
42. Candido R. Which patients should be evaluated for blood glucose variability? *Diabetes Obes Metab* 2013;15 Suppl 2:9-12.
43. Rodbard D. The challenges of measuring glycemic variability. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6:712-5.
44. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 2:S150-4.
45. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36:3008-13.
46. Brunner R, Adelsmayr G, Herkner H, Madl C, Holzinger U. Glycemic variability and glucose complexity in critically ill patients: a retrospective analysis of continuous glucose monitoring data. *Crit Care* 2012;16:R175.
47. Šoupal J, Škrha J Jr, Fajmon M, Horová E, Mráz M, Škrha J, Prázný M. Glycemic variability is higher in type 1 diabetes patients with microvascular complications irrespective of glycemic control. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:198-203.
48. van Haeften TW, Pimenta W, Mittraku A, Korytkowski M, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Gerich JE. Relative contributions of beta-cell function and tissue insulin sensitivity to fasting and postglucose-load glycemia. *Metabolism* 2000;49:1318-25.
49. Avignon A, Radauceanu A, Monnier L. Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1822-6.
50. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: can we bridge the divide between controversies? *Diabetes Care* 2011;34:1058-9.