

## Glykemická variabilita: nový parametr kompenzace diabetu?

Martin Haluzík

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha, Česká republika

### Souhrn

Glykovaný hemoglobin a další parametry používané pro stanovení kompenzace diabetu nemusejí vždy přesně vystihovat skutečný stav kompenzace. Typickým příkladem jsou pacienti s výrazným rozptylem glykemie od hypoglykemických až k výrazně hyperglykemickým hodnotám, jejichž glykovaný hemoglobin a náhodně nabraná glykemie na lačno mohou být i v pásmu uspokojivé kompenzace. Experimentální studie i některé výsledky klinických studií naznačují, že opakované výrazné výkyvy glykemie mohou stimulací oxidačního stresu a dalšími mechanismy přispívat ke vzniku komplikací diabetu, a zvyšovat tak celkové riziko těchto pacientů nezávisle na hodnotách kompenzace vyjádřených pomocí glykovaného hemoglobinu. Parametr, který matematicky vyjadřuje kolísání glykemie v definované časové jednotce, se nazývá glykemická variabilita. Cílem tohoto článku je diskutovat současné poznatky o vztahu glykemické variability ke vzniku dlouhodobých diabetických komplikací, k predikci hypoglykemie a k dalším klinicky relevantním parametrům. Řada studií naznačuje, že glykemická variabilita by se mohla stát dalším důležitým ukazatelem, podle kterého bude posuzována kvalita kompenzace diabetu a stupeň rizika dlouhodobých komplikací. Je také možné, že zmenšení glykemické variability by mohlo riziko komplikací dále snižovat nad rámec uspokojivé kompenzace diabetu definované hodnotou glykovaného hemoglobinu. K definitivnímu potvrzení této skutečnosti je však třeba dalších prospektivních intervenčních studií.

**Klíčová slova:** kompenzace diabetu – glykemická variabilita – komplikace – hypoglykemie

## Glucose variability: a new parameter of diabetes compensation?

### Abstract

Glycated hemoglobin and other parameters currently used to assess diabetes compensation do not necessarily reflect a complete real picture of diabetes control in all patients. Patients with profound oscillations of blood glucose from hypo- to hyperglycemic values with relatively satisfactory glycated hemoglobin and random fasting glucose represent a typical example of this fact. Most of experimental and some of clinical studies have suggested that major blood glucose oscillations may through the stimulation of oxidative stress and other mechanisms contribute to the development of diabetic complications and increased cardiovascular risk independently of diabetes compensation measured by glycated hemoglobin. A parameter that mathematically defines glucose oscillations within a defined time frame is commonly referred to as glucose variability. The aim of this review is to discuss current knowledge with respect to relationship of glucose variability and long-term diabetic complications, prediction of hypoglycemia and other clinically relevant parameters. Several studies have suggested that glucose variability may become another important parameter reflecting the quality of diabetes compensation and the risk of long-term complications. It is possible that reduction of glucose variability could additionally decrease the risk of complications independently of diabetes compensation measured by glycated hemoglobin values. Further prospective interventional studies are necessary to confirm this interesting prospect.

**Key words:** diabetes compensation – glucose variability – complications – hypoglycemia

### Úvod

Rostoucí prevalence diabetu zejména 2. typu a jeho přidružených komplikací představuje celosvětově jeden z nejzávažnějších problémů současného zdravotnictví [1]. I přes rozšiřující se možnosti antidiabetické léčby jsou pacienti s delším trváním diabetu významně rizikovou skupinu z hlediska rozvoje mikrovaskulárních i makrovaskulárních cévních komplikací [2]. Z velkých

epidemiologických studií i z vlastní klinické praxe víme, že v současné době používané parametry měření kompenzace diabetu (glykemie na lačno, glykemické profily, glykovaný hemoglobin a další) nepostihují optimálně všechny aspekty tohoto onemocnění za všech situací. Nežřídko se můžeme setkat s pacienty se stejnou délkou trvání diabetu, srovnatelnou kompenzací

i dalšími charakteristikami, z nichž u jednoho jsou přítomny chronické diabetické komplikace, zatímco u druhého tyto komplikace nejsou přítomny. Tyto rozdíly byly donedávna vysvětlovány především rozdílnou kapacitou protektivních mechanismů (například systémů antioxidantních enzymů bránících negativním vlivům hyperglykemií vyvolané nadměrné produkce volných kyslíkových radikálů) [3]. V poslední době je však v souvislosti s rozdílnou citlivostí pacientů ke vzniku dlouhodobých komplikací diskutována také tzv. **glykemická variabilita**, tedy kolísání glykemie u konkrétního pacienta v definované časové jednotce.

Hladina glykemie je za normálních okolností udržována v relativně velmi úzkém rozmezí a u zcela zdravých jedinců se glykemie obvykle ani nepřibližuje hodnotám, které jsou považovány za hranici normální glykemie či normální glukózové tolerance [4]. U diabetiků dochází k podstatně výraznějším oscilacím glykemie, a to nejen ve smyslu hyperglykemie, ale mnohdy i hypoglykemie. Vzhledem k tomu, že se jedná o hladiny glykemie mimo fyziologické rozmezí, není překvapivé, že i toto kolísání (nikoliv pouze dlouhodobá hyperglykemie) může být potenciálně organismu škodlivé.

V současné době je jednoznačně akceptováno, že **chronická hyperglykemie** vede k poškození řady tkání a orgánů a je nepochybně z velké části zodpovědná za rozvoj chronických diabetických komplikací [5].

Existují 4 hlavní uznávané patofyziologické mechanismy škodlivého vlivu chronické hyperglykemie [6]:

- polyolová metabolická cesta
- hexozaminová metabolická cesta
- aktivace protein-kinázy C
- tvorba produktů pozdní glykace

Hlavním předpokládaným induktorem uvedených patofyziologických mechanismů je podle současných poznatků oxidační stres vyvolaný chronickou hyperglykemií. I přesto, že uvedené mechanismy byly v řadě experimentálních studií potvrzeny podobně jako přítomnost zvýšeného oxidačního stresu u diabetiků, dosud nebyla publikována žádná intervenční studie jednoznačně potvrzující kauzalitu tohoto vztahu. Nebylo ani prokázáno, že by podávání antioxidantních látek vedlo ke snížení chronických diabetických komplikací. Lze tedy předpokládat, že patofyziologické mechanismy propojení diabetu a jeho chronických komplikací jsou podstatně komplexnější a mohou zahrnovat kromě chronické hyperglykemie také vliv opakovaného kolísání hladin glykemie označovaného glykemická variabilita.

### Co je glykemická variabilita a jak se měří

Pojem glykemická variabilita zahrnuje kolísání glykemie v definované časové jednotce. V odborné literatuře je tento pojem spojován s několika různými veličinami v závislosti na přesné definici a době sledování.

**První definice** je spojována s variabilitou glykemie nalačno v různých dnech sledování.

**Druhá definice**, která je s pojmem glykemická variabilita spojována nejčastěji, je zaměřena primárně na změny glykemie během jednoho či více dnů ve vztahu ke glykemii nalačno případně průměrné glykemii.

**Třetí možná definice** glykemické variability je charakterizována jako variabilita hodnoty glykovaného hemoglobinu v průběhu delšího časového období [7,8].

V tomto článku budeme nadále pod pojmem glykemická variabilita mínit změny glykemie během jednoho či více dnů ve vztahu ke glykemii nalačno případně průměrné glykemii (tedy v pojetí definice druhé), pokud nebude v textu uvedeno jinak.

Jedním z problémů ve vztahu k přesné charakterizaci glykemické variability je fakt, že zatímco u populace diabetiků 1. a 2. typu byla glykemická variabilita měřena v celé řadě studií, nejsou k dispozici žádné dostatečně rozsáhlé údaje o glykemické variabilitě u zdravé populace. Posledním problémem je fakt, že zejména ve větších studiích je glykemická variabilita vypočítávána převážně z hodnot získaných selfmonitoringem pomocí glukometru, zatímco zejména v posledních letech je v početně méně rozsáhlých studiích tento parametr vypočítáván často z hodnot získaných pomocí kontinuální monitorace glykemie. Studií, které by porovnávaly u stejné populace glykemickou variabilitu vypočítanou z hodnot selfmonitoringu pomocí glukometru a pomocí kontinuální monitorace glykemie je rovněž velmi málo, a tak není jasné, zda se takto vypočítané hodnoty zejména u diabetiků s výrazným kolísáním glykemie podstatněji neliší.

Existuje celá řada vzorců k výpočtu glykemické variability, avšak žádný z nich zatím nebyl uznán jako zlatý standard. Podrobnější popis způsobů výpočtu glykemické variability přesahuje rámec tohoto článku a zájemce o podrobnější informace odkazujeme na podrobnější přehledné články zaměřené na toto téma [7,8]. Podle většiny autorů je pro **výpočet glykemické variability** zřejmě nejspolehlivější a také nejjednodušší hodnota směrodatné odchylky od glykemie nalačno (SD) [7]. Tento způsob výpočtu má výhodu také v tom, že byl použit ve studiích, které prokázaly vztah mezi glykemickou variabilitou a kardiovaskulárními parametry ve studiích u kriticky nemocných pacientů. Často používaným parametrem zejména u dat z kontinuální monitorace glykemie je také tzv. **MAGE** (Mean Amplitude of Glycemic Excursions), který udává variace glykemie ve vztahu k průměrné hodnotě glykemie. Podkladem pro výpočet glykemické variability jsou hodnoty glykemie získané buď pomocí selfmonitoringu glukometrem nebo pomocí kontinuální monitorace glykemie.

### Možné patofyziologické mechanismy propojení mezi glykemickou variabilitou a komplikacemi diabetu: výsledky experimentálních studií

Obecně můžeme konstatovat, že in vitro studie na buněčných kulturách vcelku jednoznačně prokazují negativní vliv vysoké glykemické variability (tedy výrazného

kolísání glykemie) srovnatelný nebo výraznější než vliv dlouhodobé stabilní hyperglykemie. Reproducibilita těchto výsledků v klinické praxi je ovšem dosud spíše omezená.

**Studie Quagliara a Piconiho** in vitro prokázaly, že intermitentní hyperglykemie vedla na kultuře umbilikálních endoteliálních buněk k výraznější stimulaci produkce reaktivních kyslíkových radikálů s následnou zvýšenou apoptózou ve srovnání se stabilní dlouhodobou hyperglykemií [9,10].

Podobně ve **studii Takeuchiho** na kultuře potkaních mezangiálních buněk vyvolala intermitentní hyperglykemie zvýšenou produkci kolagenu III a IV, což je typický patofyziologický rys při vzniku diabetické nefropatie [11]. I v tomto případě byl negativní vliv intermitentní hyperglykemie silnější než vliv setrvalé chronické hyperglykemie.

K podobným výsledkům došla i **studie Jonese** a spolupracovníků na kultuře lidských buněk renálních proximálních tubulů a kortikálních fibroblastů [12]. Intermitentní hyperglykemie zde rovněž více stimulovala produkci cytokinu TGFβ1 a IGF-binding proteinu 3, které jsou považovány za významné stimulační faktory při vzniku diabetické nefropatie.

Výsledky těchto studií in vitro byly potvrzeny i v **experimentální práci Horvátha**, který sledoval vliv intermitentní hyperglykemie na rozvoj endoteliální dysfunkce u potkanů kmene Wistar [13]. U skupiny potkanů vystavené intermitentní hyperglykemii došlo k signifikantně výraznějšímu zhoršení endoteliální funkce ve srovnání se zvířaty s chronickou stabilní hyperglykemií. Celkově je tedy možné konstatovat, že výsledky řady studií in vitro a jedné studie experimentální svědčí pro souvislost vyšší glykemické variability s indukci oxidačního stresu, což v dlouhodobém horizontu naznačuje i souvislost s rozvojem chronických diabetických komplikací.

### Glykemická variabilita a chronické komplikace diabetu: klinické studie

Vůbec první rozsáhlou studií, která přinesla výsledky svědčící pro souvislost vyšší glykemické variability, byla dlouhodobá americká **studie DCCT** srovnávající vliv těsnější a méně těsné kompenzace diabetu 1. typu na rozvoj kardiovaskulárních komplikací [14]. Zde byla právě glykemická variabilita navržena jako možná příčina rozdílů ve výskytu chronických diabetických komplikací u pacientů s jinak srovnatelnou kompenzací diabetu měřenou hodnotou glykovaného hemoglobinu. Právě tato publikace spustila vlnu zájmu o glykemickou variabilitu jako důležitý parametr s možným vlivem na rozvoj chronických diabetických komplikací. Paradoxní je, že v následující **nezávislé analýze dat z této studie provedené Kilpatrickem** a spoluautory bylo prokázáno, že glykemická variabilita vztažená k průměrné glykemii neměla signifikantní vztah k rozvoji diabetické nefropatie či retinopatie [15]. O více než 10 let později provedli sami statistici studie DCCT korekci vlastních

výpočtů, v níž potvrdili negativní výsledky studie uskutečněné Kilpatrickem [16]. Naopak dlouhodobá glykemická variabilita vyjádřená změnami glykovaného hemoglobinu s výskytem a rozvojem retinopatie a nefropatie v této studii do značné míry korelovala [17].

Krátkodobá **studie Ceriella** a spoluautorů srovnávala vliv intermitentní hyperglykemie a stabilní hyperglykemie na parametry oxidačního stresu a endoteliální funkce u pacientů s diabetem 2. typu a zdravých kontrolních subjektů [18]. Autoři prokázali, že intermitentní hyperglykemie zhoršuje parametry oxidačního stresu a endoteliální dysfunkce signifikantně více než chronická stabilní hyperglykemie.

Publikováno bylo dále několik studií sledujících glykemickou variabilitu vypočítanou z hodnot získaných pomocí kontinuální monitorace glykemie ve vztahu k rozvoji oxidačního stresu.

Ve **studii Monniera** a spoluautorů korelovala u 21 diabetiků 2. typu glykemická variabilita vypočítaná pomocí MAGE pozitivně s parametry zvýšeného oxidačního stresu [19]. Následující **studie Wentholta** a spolupracovníků u skupiny diabetiků 1. typu tento vztah nepotvrdila [20]. Podobně **studie Siegelaara** a spolupracovníků neprokázala signifikantní korelaci mezi glykemickou variabilitou vyjádřenou parametrem MAGE a oxidačním stresem [21]. Rozdíly mezi výsledky těchto studií jsou vysvětlovány rozdílnou metodou pro měření oxidačního stresu, který zde byl určován pomocí vylučování 8-iso-PGF2α močí. Zatímco ve studiích s negativními výsledky byla použita metoda přesnější, v **Monnierově studii**, která korelaci prokázala, byla metoda méně přesná.

Zajímavé výsledky přinesla intervenční studie s překříženým (crossover) designem, která srovnávala vliv léčby bazálním inzulínem a inhalačním inzulínem preprandiálním na glykemickou variabilitu a oxidační stres [22]. V této studii nebyly nalezeny signifikantní rozdíly v oxidačním stresu i přes tendenci k nižší glykemické variabilitě u skupiny léčené preprandiálním inhalačním inzulínem, což svědčí spíše proti přímé indukci oxidačního stresu vyšší glykemickou variabilitou.

V další prospektivní observační studii zaměřené na diabetiky 1. typu byla glykemická variabilita vypočítána z 5bodového glykemického profilu měřeného po dobu 4 týdnů a pacienti byli prospektivně sledováni po dobu 11 let [23]. V této studii nebyla nalezena korelace mezi glykemickou variabilitou a přítomností mikrovaskulárních komplikací. Vyšší glykemická variabilita však pozitivně korelovala s přítomností periferní neuropatie. V jiné studii u diabetiků 2. typu byla glykemická variabilita vypočítána retrospektivně u 130 pacientů, kteří byli sledováni po dobu 5 let [24]. Bylo prokázáno, že nejvyšší dlouhodobá variabilita glykemie nalačno byla pozitivně asociována s přítomností retinopatie nezávisle na hodnotě glykovaného hemoglobinu. Poslední rozsáhlou studií, která se mimo jiné zabývala také vlivem glykemické variability na rozvoj diabetických komplikací, byla **studie HEART2D**, která u pacientů po infarktu

myokardu srovnávala vliv léčby bazálním inzulinem s inzulinoterapií preprandiální na dlouhodobý rozvoj kardiovaskulárních komplikací [25]. Přestože u skupiny léčené prandiálním inzulinem byla glykemická variabilita zjevně nižší, nebyl mezi sledovanými skupinami nalezen signifikantní rozdíl ve výskytu kardiovaskulárních komplikací.

Na rozdíl od méně konzistentních výsledků o vztahu glykemické variability a chronických komplikací u diabetiků se zdá být poměrně těsný vztah mezi glykemickou variabilitou a mortalitou u **kriticky nemocných pacientů**. Řada analýz prokázala, že vyšší glykemická variabilita je silným nezávislým prediktorem mortality, a to jak u dospělé, tak u pediatrické populace kriticky nemocných pacientů [26–28]. Zajímavé je, že tento těsný vztah platí spíše u nediabetiků, zatímco u kriticky nemocných diabetiků je tato souvislost méně těsná. Tento nálezn naznačuje, že diabetická populace může být na kolísání glykemie lépe adaptována, což by mohlo do určité míry oslabovat aktuální negativní účinky zvýšené glykemické variability během kritického onemocnění.

Poslední důležitou oblastí, v níž byl význam glykemické variability intenzivně studován, je její **vztah k predikci těžké hypoglykemie u pacientů s diabetem**. Řada studií prokázala, že snížení glykemické variability vede k poklesu výskytu těžké hypoglykemie, a naopak, že vznik těžké hypoglykemie je obvykle předcházen zvýšením glykemické variability [29].

Ve studii **DOVES** (The Diabetes Outcomes in Veterans Study) bylo riziko jakékoliv hypoglykemie predikováno glykemickou variabilitou v podobné míře jako průměrnou hodnotou glykemie [30]. V již zmiňované studii DCCT glykemická variabilita vyjádřená parametrem MAGE nebo SD predikovala hypoglykémii s podobnou statistickou silou jako průměrná glykemie [31]. Zajímavým zjištěním byl nálezn, že variabilita glykemie v odpoledních a večerních hodinách byla dobrým prediktorem noční hypoglykemie. Celkově lze konstatovat, že variabilita glykemie je vyšší u pacientů, kteří mají hypoglykemie, zejména těžké, a je dobrým prediktorem těžké hypoglykemie. Na druhou stranu dosud nebyl proveden dostatek studií, které by prokázaly, že tato nezávislá prediktivní hodnota přetrvává i po korekci na další rizikové faktory hypoglykemie, jako je anamnéza předchozí těžké hypoglykemie či snížené vnímání hypoglykemie.

### Ovlivnění glykemické variability antidiabetickou léčbou

Zatímco řada korelačních průřezových studií o vztahu glykemické variability a diabetických komplikací byla popsána výše, existuje velmi málo studií zaměřených na vliv intervencí snižujících glykemickou variabilitu a dlouhodobý vznik komplikací. Nadto zdaleka ne u všech typů antidiabetické léčby (zejména perorálních antidiabetik) je jejich vliv na glykemickou variabilitu dobře prostudován. Obecně lze říci, že největší potenciál pro snížení glykemické variability mají léky účinně

snížující postprandiální hyperglykémii, aniž by vedly ke vzniku hypoglykemie. Tuto definici z dostupných léků nejlépe splňuje tzv. **inkretinová léčba**.

Z řady studií je známo, že použití **inzulinových analogů** zejména dlouhodobě působících vede ke snížení glykemické variability v porovnání s léčbou humánními NPH-inzuliny [32]. Podobně, krátkodobě působící analoga také snižují glykemickou variabilitu v porovnání s humánními krátkodobě působícími inzuliny, a to zejména u diabetiků 2. typu [33]. U diabetiků 1. typu jsou k dispozici studie naznačující, že použití inzulinové pumpy snižuje glykemickou variabilitu v porovnání s léčbou intenzifikovanou inzulinoterapií.

Minimum údajů je naopak k dispozici o vlivu perorálních antidiabetik a zejména relativně nové inkretinové léčby na glykemickou variabilitu. V poslední době byly publikovány dvě menší studie naznačující, že léčba GLP-1-agonistou exenatidem podávaným 2krát denně snižuje glykemickou variabilitu jak v porovnání s derivátem sulfonylurey glimepiridem, tak s inzulinem glarginem [34,35].

**Lin** a spoluautoři srovnávali glykemickou variabilitu u čínských pacientů léčených kombinací akarbózy a metforminu respektive glibenklamidu a metforminu [36]. V této studii bylo prokázáno, že glykemická variabilita byla signifikantně nižší u pacientů léčených akarbózou než u pacientů léčených glibenklamidem.

Poměrně velkou pozornost vzbudily 2 studie srovnávající na menším počtu pacientů vliv podávání dvou zástupců inkretinových léků – DPP4-inhibitorů vildagliptinu a sitagliptinu na glykemickou variabilitu a řadu dalších parametrů u diabetiků 2. typu léčených metforminem. V první studii **Marfelly** bylo prokázáno, že 3měsíční léčba vildagliptinem v dávce 50 mg 2krát denně vedla ve srovnání s léčbou sitagliptinem v dávce 100 mg 1krát denně k výraznějšímu zvýšení GLP-1, snížení glukagonu a zejména k signifikantně většímu poklesu glykemické variability i přes srovnatelný vliv na kompenzaci diabetu měřené pomocí změny glykovaného hemoglobinu [37]. Validita této studie byla některými autory zpochybnována vzhledem k tomu, že design nebyl prospektivní. Stejná skupina autorů proto provedla prospektivní studii srovnávající stejné léky opět po dobu 3 měsíců. Na konci studie byla glykemická variabilita měřená pomocí MAGE opět signifikantně nižší u skupiny léčené vildagliptinem, zatímco rozdíl v kompenzaci diabetu vyjádřené pomocí glykemie a glykovaného hemoglobinu nebyly podobně jako u předchozí studie statisticky signifikantní [38]. Léčba vildagliptinem navíc vedla k výraznějšímu poklesu oxidačního stresu a subklinického zánětu.

### Závěry a perspektivy

Glykemická variabilita je nově sledovaný parametr, jehož přesnější výpočet je umožněn díky většímu využívání selfmonitoringu glykemie a kontinuální monitorace glykemie. V současné době není definován zlatý standard pro výpočet tohoto parametru. Ve studiích

s použitím dat z kontinuální monitorace glykemie je pro výpočet využíváno hodnoty směrodatné odchylky (SD), případně parametru MAGE.

Studie in vivo na buněčných kulturách a experimentální studie svědčí konzistentně pro fakt, že vyšší glykemická variabilita vede k výraznější indukci oxidačního stresu než chronická stabilní hyperglykemie. Tímto mechanismem by vysoká glykemická variabilita mohla u pacientů s diabetem vést ke vzniku chronických diabetických komplikací.

V klinických studiích je glykemická variabilita prediktorem mortality u kriticky nemocných pacientů bez diabetu a též prediktorem hypoglykemie u pacientů s diabetem, zejména pak těžké hypoglykemie. Vztah glykemické variability k rozvoji chronických komplikací u diabetiků 1. i 2. typu je méně konzistentní, což je přinejmenším z části dáno faktem, že zatím není k dispozici dostatek výsledků z dobře designovaných

prospektivních studií. Přestože zatím nejsou dostupné jednoznačné důkazy pro snahu o snížení glykemické variability nezávisle na zlepšení kompenzace diabetu, lze považovat za pravděpodobné, že takovéto snížení by mohlo mít pozitivní vliv na pokles chronických diabetických komplikací. Při potvrzení tohoto vztahu by pak měl být kromě antidiabetické účinnosti léčby zvažován také její vliv na glykemickou variabilitu. Zřejmě nejperspektivnějším přístupem pozitivně ovlivňujícím glykemickou variabilitu zejména v časnějších stádiích diabetu 2. typu je inkretinová léčba, přičemž je možné, že různé preparáty v rámci dostupných DPP4-inhibitorů či GLP-1-mimetik mohou tento parametr ovlivňovat poněkud rozdílně. K definitivnímu potvrzení užitečnosti snížení glykemické variability a rozdílného vlivu antidiabetické léčby na tento parametr je nezbytné provedení prospektivních intervenčních studií.

**Poděkování:** Podporováno RVO-VFN64165/2012.

## Literatura

- O'Rahilly S. Science, medicine, and the future. Non-insulin dependent diabetes mellitus: the gathering storm. *BMJ* 1997; 314(7085): 955–959
- Grundy SM. Cardiovascular and metabolic risk factors: how can we improve outcomes in the high-risk patient? *Am J Med* 2007; 120(9 Suppl 1): S3–S8; discussion S9.
- Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. *Diabetes care* 2003; 26(5): 1589–1596.
- Mazze RS, Strock E, Wesley D et al. Characterizing glucose exposure for individuals with normal glucose tolerance using continuous glucose monitoring and ambulatory glucose profile analysis. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10(3): 149–159.
- Škrha J. et al. *Diabetologie*. 1. vyd. Praha: Galén 2009.
- Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010; 107(9): 1058–1070.
- Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocrine reviews* 2010; 31(2): 171–182.
- Picconi F, Di Flaviani A, Malandrucchio I et al. Impact of glycemic variability on cardiovascular outcomes beyond glycosylated hemoglobin. Evidence and clinical perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22(9): 691–696.
- Quagliaro L, Picconi L, Assaloni R et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes* 2003; 52(11): 2795–804.
- Picconi L, Quagliaro L, Assaloni R et al. Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22(3): 198–203.
- Takeuchi A, Throckmorton DC, Brogden AP et al. Periodic high extracellular glucose enhances production of collagens III and IV by mesangial cells. *Am J Physiol* 1995; 268(1 Pt 2): F13–F19.
- Jones SC, Saunders HJ, Qi W, Pollock CA. Intermittent high glucose enhances cell growth and collagen synthesis in cultured human tubulointerstitial cells. *Diabetologia* 1999; 42(9): 1113–1119.
- Horvath EM, Benko R, Kiss L et al. Rapid 'glycaemic swings' induce nitrosative stress, activate poly(ADP-ribose) polymerase and impair endothelial function in a rat model of diabetes mellitus. *Diabetologia* 2009; 52(5): 952–961.
- [autor neuveden] The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995; 44(8): 968–983.
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes care* 2006; 29(7): 1486–1490.
- Lachin JM, Genuth S, Nathan DM et al. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. *Diabetes* 2008; 57(4): 995–1001.
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes care* 2008; 31(11): 2198–2202.
- Ceriello A, Esposito K, Picconi L et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008; 57(5): 1349–1354.
- Monnier L, Mas E, Ginet C et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295(14): 1681–7.
- Wentholt IM, Kulik W, Michels RP et al. Glucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51(1): 183–190.
- Siegelaar SE, Barwari T, Kulik W et al. No relevant relationship between glucose variability and oxidative stress in well-regulated type 2 diabetes patients. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5(1): 86–92.
- Siegelaar SE, Kulik W, Lenthe H van et al. A randomized clinical trial comparing the effect of basal insulin and inhaled mealtime insulin on glucose variability and oxidative stress. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(7): 709–714.
- Bragd J, Adamson U, Backlund LB et al. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? *Diabetes Metab* 2008; 34(6 Pt 1): 612–616.
- Gimeno-Orna JA, Castro-Alonso FJ, Boned-Juliani B, Lou-Arnal LM. Fasting plasma glucose variability as a risk factor of retinopathy in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2003; 17(2): 78–81.
- Raz I, Wilson PW, Strojek K et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009; 32(3): 381–386.
- Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36(11): 3008–3013.
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1359–1367.
- Hirshberg E, Larsen G, Van Duker H. Alterations in glucose homeostasis in the pediatric intensive care unit: Hyperglycemia and glucose

variability are associated with increased mortality and morbidity. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9(4): 361–366.

29. Kovatchev BP, Cox DJ, Farhy LS et al. Episodes of severe hypoglycemia in type 1 diabetes are preceded and followed within 48 hours by measurable disturbances in blood glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11): 4287–4292.

30. Murata GH, Hoffman RM, Shah JH et al. A probabilistic model for predicting hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus: The Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Arch Intern Med* 2004; 164(13): 1445–1450.

31. 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(12): 2553–2561.

32. Heise T, Pieber TR. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(5): 648–659.

33. Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J, King AB. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(8): 677–684.

34. Irace C, Fiorentino R, Carallo C et al. Exenatide improves glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(12): 1261–1263.

35. McCall AL, Cox DJ, Brodows R et al. Reduced daily risk of glycemic variability: comparison of exenatide with insulin glargine. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(6): 339–344.

36. Lin SD, Wang JS, Hsu SR et al. The beneficial effect of alpha-glucosidase inhibitor on glucose variability compared with sulfonylurea in Taiwanese type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin: preliminary data. *J Diabetes Complications* 2011; 25(5): 332–338.

37. Marfella R, Barbieri M, Grella R et al. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J Diabetes Complications* 2010; 24(2): 79–83.

38. Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of Oxidative Stress and Inflammation by Blunting Daily Acute Glucose Fluctuations in Patients With Type 2 Diabetes: Role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes care* 2012. Dostupné z WWW (DOI): <<http://doi:10.2337/dc12-0199>>.

**prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.**

✉ [mhalu@lf1.cuni.cz](mailto:mhalu@lf1.cuni.cz)

*Doručené do redakcie 20. augusta 2012*

*Prijaté do tlače po recenzii 3. oktobra 2012*