

Integrácia markerov glykemickej kompenzácie vrátane variability glykémie u chorých s diabetes mellitus

Integration of glyceic compensation markers, including glyceic variability in patients with diabetes mellitus

Oliver Viktor Rácz^{1,2}, Eva Lovásová¹, Jaroslava Nováková¹, Adriana Phillipiová³

¹Ústav patologickej fyziológie LF UPJŠ v Košiciach

²Fakulta zdravotníckych vied, Univerzita Miskolc/Miskolci Egyetem, Maďarsko

³Diabetologická ambulancia DIADA s.r.o., Bardejov

Súhrn

V prvej časti práce je rozbor činiteľov, ktoré sú zodpovedné za variabilitu glykémii v zdraví a u chorých s diabetes mellitus. Následne je kritická analýza starších a novších ukazovateľov, ktoré sa používajú pri hodnotení výkyvov glykémii pri diabetes mellitus a prehľad možných následkov zvýšenej variability na rozvoj komorbidít diabetes mellitus z klinického a patofyziologického pohľadu. Na záver sú uvedené zjednodušené modely glykemickej variability a ich perspektíva pre vypracovanie jednoduchého ukazovateľa krátkodobých výkyvov glykémie ako integrovanej súčasti diabetickej dysglykémie.

Kľúčové slová: dysglykémia – glykemická kompenzácia diabetes mellitus – variabilita glykémii

Summary

In the first part of the paper an analysis of the factors that are responsible for the variability of glycaemia in health and in patients with diabetes mellitus is presented. This is followed by a critical analysis of older and newer indices used to assess glycaemic fluctuations in diabetes mellitus and a list of the possible consequences of increased variability on the development of diabetes mellitus comorbidities from a clinical and a pathophysiological point of view. Finally, simplified models of glycaemic variability and their perspective for the development of a simple index of short-term glycaemic fluctuations as an integrated component of diabetic dysglycaemia are presented.

Key words: dysglycemia – glyceic compensation of diabetes mellitus – glyceic variability

✉ **prof. MUDr. Oliver Viktor Rácz, CSc.** | olliracz@gmail.com | www.patfyz.medic.upjs.sk

Doručené do redakcie | Received 17. 2. 2024

Prijaté po recenzii | Accepted 2. 4. 2024

Úvod

Hladina glukózy v krvi u zdravých ľudí (a väčšiny vyšších zvierat) je udržiavaná v úzkom rozmedzí, ale to neznamena, že je konštantná. Inzulín v spolupráci s ďalšími metabolickými hormónmi zabezpečuje dynamickú rovnováhu tohto základného energetického substrátu tela a sekrécia inzulínu je aktivovaná postprandiálnou hyperglykémiou [1]. Ochrana pred veľkými výkyvmi je nevyhnutná, pretože pokles hladiny

glukózy v krvi ohrozuje funkcie mozgu a iných orgánov, zatiaľ čo dlhodobá hyperglykémia vedie k poškodeniu tkaniva glykáciou, oxidačným stresom a inými mechanizmami.

Najčastejšou formou porušenej regulácie metabolizmu glukózy je diabetes mellitus (DM). Jeho jednotlivé typy majú rôznu etiológiu a patogenézu, ale všetky sú charakterizované hyperglykémiou. Napriek širokej škále dnešných terapeutických možností, žiadna z nich

nezabezpečuje optimálny fyziologický metabolizmus glukózy. Dôsledkom je zvyčajne mierna chronická hyperglykémia s príležitostnými vrcholmi vysokej hladiny cukru v krvi a občasnými hypoglykemickými príhodami u väčšiny pacientov.

Pri diagnostike a monitorovaní liečby sa používajú štandardné ukazovatele, ktoré lekárom poskytujú informácie o existencii a type diabetického syndrómu, o vhodnosti liečby, ale aj o dodržiavaní liečby pacientmi a odporúčanom životnom štýle. Najdôležitejšou otázkou pri cukrovke je prevencia akútnych komplikácií a diabetom asociovaných komorbidít. Pravidelné sledovanie markerov glykemickej kompenzácie a správna interpretácia výsledkov je základom adekvátnej liečby a prevencie týchto komplikácií [2–3].

V poslednej dobe sa veľa diskutuje o význame kolísania hladiny cukru v krvi (variabilita) vo vzťahu k chronickým komplikáciám (diabetickému syndrómu). Variabilita je široký pojem, ktorý zahŕňa krátkodobé výkyvy, ako aj dlhodobé zmeny vrátane trendov smerom k zlepšeniu alebo zhoršeniu. Schéma 1 ukazuje mechanizmy krátkodobej glykemickej variability v zdraví a pri DM. Z tohto diagramu je jasné, že mechanizmus fyziologickej variability je odlišný od variability pri DM.

Zjednodušený kauzálny algoritmus neberie do úvahy iné príčiny variability (napr. stres a rôzne patologické stavy), ani možný prechod fyziologickej situácie na patologickú (pri obezite, v starobe a kvôli poškodeniu buniek Langerhansových ostrovčiekov).

Ukazovatele kontroly glykémie a variability glykémii u chorých s DM

Po zavedení inzulínu do liečby DM sa ukázalo, že presnosť a úspešnosť liečby je potrebné pravidelne kon-

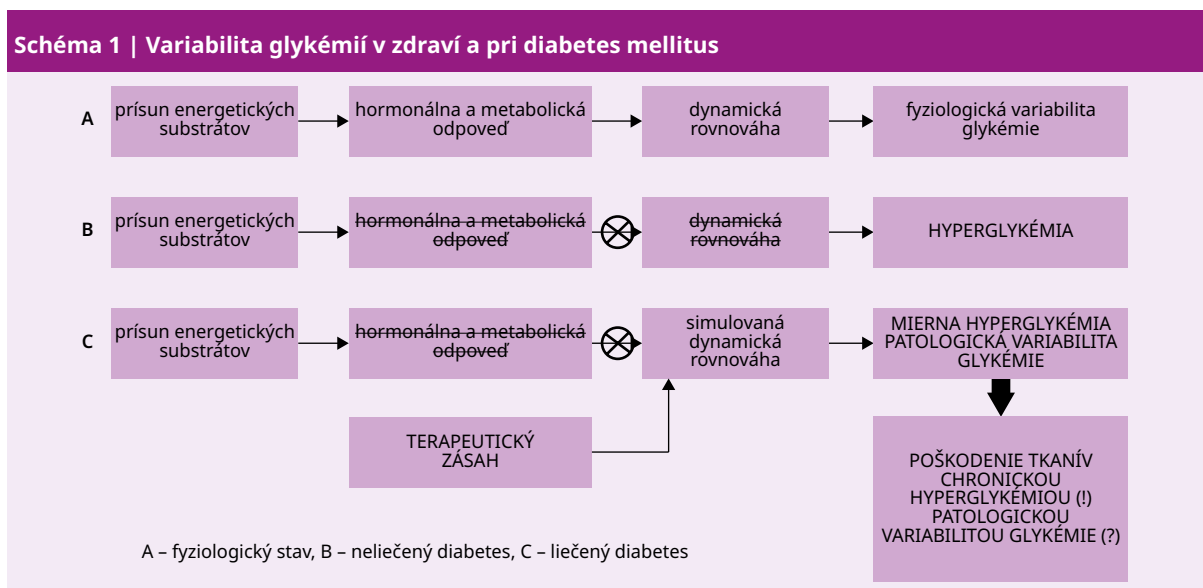
trolovať (monitorovať). V období po vypracovaní základných pravidiel liečby inzulínom profesorom Joslinom v 20. rokoch minulého storočia sa to robilo na základe glykozúrie a v laboratóriu meraných hodnôt glukózy v krvi [4]. Prelom nastal okolo roku 1970 s rozvojom a dostupnosťou domáceho monitorovania [5] a objavením glykovaného hemoglobínu HbA_{1c}, integrovaného retrospektívneho ukazovateľa glykémii za predchádzajúce týždne [6,7].

Vyvrcholením tejto éry boli výsledky štúdií DCCT a UKPDS, ktoré preukázali jasnú súvislosť medzi chronickou hyperglykémiou a rozvojom mikroangiopatických a makroangiopatických komplikácií DM [8–10].

To, že pacienti s DM majú rôzne neočakávané výkyvy cukru v krvi napriek pokusom liečiť túto chorobu čo najlepšie, je už dlho známe a už predtým sa predpokladalo, že tieto výkyvy súvisia s prognózou ochorenia a jeho komplikácií. Bolo aj jasné to, že základné štatistické ukazovatele používané vo vedeckom výskume (štandardná odchýlka a variačný koeficient) nie sú vhodné na hodnotenie glykemickej variability, pretože:

- Fluktuácie sú nepravidelné a nemajú normálnu (gaussovskú) distribúciu hodnôt.
- Hyperglykemické obdobia sú oveľa dlhšie a väčšie ako hypoglykemické epizódy.
- Hypoglykémia z hľadiska patofyziológie nie je opakom hyperglykémie.

V minulosti boli navrhnuté rôzne parametre na posúdenie variability, ale v bežnej praxi sa vo veľkej miere nepoužívali. Prvý, navrhnutý už pred viac ako 50 rokmi, bol Shlichtkrullov M-index, ktorý používal logaritmickej transformácii fluktuácií glykémie oproti



určitej referenčnej hodnote glykémie [11]. Neskôr bola navrhnutá priemerná amplitúda glykemických exkurzií (MAGE – Mean Amplitude of Glycemic Excursions), ktorá vychádzala z analýzy kontinuálne meraných hodnôt [12]. Tieto indexy boli zamerané na hodnotenie kvality liečby diabetikov 1. typu a nie priamo na glykemickú variabilitu. Prehľad a kritickú analýzu týchto a niektorých ďalších výpočtov možno nájsť v prehľadoch Cameron, Donath & Baghurst [14], Service [15] a niektoré z nich sú opísané v tab. 1.

Diabetológovia aj bez týchto výpočtov vedeli, že výkyvy sú spravidla väčšie a častejšie u pacientov s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) ako u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Na základe analýzy glykemických profilov, výsledkov domáceho monitorovania a hodnoty HbA_{1c} vedeli upraviť liečbu tak, aby tieto výkyvy boli menej výrazné, a to súbežne so zlepšením kompenzácie. Vedeli aj to, že existuje zásadný rozdiel medzi

hyperglykémiou, ktorá sa zvyčajne vyvíja bez varovných príznakov (jej symptomatológia sa prejavuje až v súvislosti s diabetickou kómou), zatiaľ čo hypoglykémie sú zvyčajne náhle udalosti spojené s nepríjemnými a nebezpečnými príznakmi.

Dôležitosť variability bola paradoxne zatienená aj rozšíreným používaním pravidelného merania HbA_{1c} ako štandardného ukazovateľa kompenzácie. Kvôli nadšeniu spojenému s HbA_{1c} ako zlatého štandardu kompenzácie sa zabudlo, že neposkytuje žiadne informácie o krátkodobých výkyvoch.

Po zavedení kontinuálneho merania glukózy v krvi (CGM – Continuous Glucose Monitoring) a jeho širokom použití najprv u pacientov s DM1T [17–19] obrovské množstvo získaných hodnôt glukózy v krvi umožnilo sofistikované výpočty variability. Niektoré z nich sú opísané v tab. 2, ich výpočty a výklad v uvedených prehľadných prácach. Pre väčšinu z nich je k dispozícii

Tab. 1 | Ukazovatele variability glykémii u chorých s DM používané pred zavedením kontinuálneho merania glykémie

metóda	zdroj	stručná charakteristika
M-hodnota	Schlichtkrull et al, 1965 [11]	logaritmickej transformácie výkyvov nad/pod referenčnú hodnotu
		takto sa zvýši vplyv hypoglykemických epizód na výsledok výpočtu
MAGE	Service at al, 1970 [12]	priemer fluktuácií medzi susednými vysokými a nízkymi hodnotami
		výpočet na základe výsledkov prvého prístroja na kontinuálne merania glykémii
MODD	Molnar et al, 1972 [13]	variácia medzi jednotlivými dňami
J-index	Wojcicki, 1995 [16]	pokus o odstránenie nedostatkov M-hodnoty
		počítaný z priemeru a štvorcov štandardnej odchýlky

Pozn.: **MAGE** and **J-index** sa dajú počítať aj z údajov dnešných metód kontinuálneho merania

MAGE – priemerná amplitúda glykemických exkurzií/Mean Amplitude of Glycemic Excursions **MODD** – variácia medzi jednotlivými dňami/ Mean Of Daily Differences

Tab. 2 | Ukazovatele variability glykémii u chorých s DM používané v súvislosti so zavedením dnešných metód kontinuálneho merania glykémie

metóda	zdroj	stručná charakteristika
CONGA (Continuous Overlapping Net Glycaemic Action)	McDonald et al, 2005 [20]	štandardná odchýlka rozdielov
Blood Glucose Rate Of Change	Kovatchev et al, 2001 [21]	analýza frekvencie výskytu vysokých a nízkych hodnôt glykémie
ADRR Average Daily Risk Range	Kovatchev et al, 2006 [22]	predikcia rizika veľmi vysokých (> 22,2 mmol/l) a veľmi nízkych (< 2,2 mmol/l) glykémii
GRADE Glycaemic Risk Assessment Diabetes Equation	Hill et al, 2007 [23]	výpočet založený na názore expertov o riziku hyperglykémie
GRI Glycaemia Risk Index	Klonoff et al, 2022 [24]	nie je ukazovateľom variability, ale kombinácia časových intervalov vo vysokej a nízkej oblasti počas 2 týždňov užívania CGMS

CGMS – systém kontinuálneho monitorovania glykémii/Continuous Glucose Monitoring System

automatizovaný softvér na výpočet indexov z údajov CGM.

Ukazovatele kompenzácie odvodené z údajov CGM

Analýza obrovského množstva údajov zo 14-dňového merania CGM je časovo náročná úloha, preto softvér zariadenia poskytuje niektoré vypočítané údaje užitočné na posúdenie situácie a vhodnosti liečby. V roku 2017 [25,26] bola navrhnutá jednoduchá, ale veľmi užitočná trojica ukazovateľov (v anglosaskej literatúre „metrics“) založená na výpočte času, keď je hladina glukózy v krvi v pásme dobrej kompenzácie (TIR – Time In Range), nad ním (TAR – Time Above Range) alebo v hypoglykemickom pásme (TBR – Time Below Range). Nedávno bol navrhnutý prísnejší rozsah (TITR – Time In Tight Range; horná hranica 7,8 mmol/l) [27]. Ciele úspešnej liečby podľa odporúčaní Americkej diabetologickej asociácie (ADA – American Diabetes Association) sú uvedené v tab. 3. Žiaľ, tieto odporúčania nie sú v súlade s cieľmi kompenzácie podľa hladiny HbA_{1c} (tab. 4).

Krátkodobé výkyvy glykémie a komplikácie diabetes mellitus

Počet klinických a experimentálnych štúdií skúmajúcich asociáciu fluktuácií s diabetickými komplikáciami je vysoký a väčšina, ale nie všetky, tvrdia, že glykemická variabilita má určitú úlohu v ich patogenéze [28–32]. Možný vplyv fluktuácií na patogenézu chronických komplikácií (nedávno premenovaných na „komorbiditu spojené s diabetom“ a ich mechanizmus na tkanivovej a molekulárnej úrovni je zhrnutý v tab. 5.

Napriek vhodnému návrhu väčšiny štúdií je otázka súvislosti medzi glykemickou variabilitou stále otvorená z 2 hlavných dôvodov:

- Neexistuje všeobecne uznávaná štandardná metóda hodnotenia variability.
- Je veľmi ťažké oddeliť príspevok hyperglykémie a glykemickú variabilitu v ich patogenéze.

Okrem týchto hlavných rušivých faktorov je potrebné zvážiť aj rozdiely medzi typmi a podtypmi diabetického syndrómu (napr. úloha obezity a inzulínovej rezistencie pri DM2T a abnormality metabolizmu lipidov v oboch typoch).

Modelovanie výkyvov ako pomôcka pre hodnotenie ukazovateľov variability

V tejto časti práce hodnotíme niektoré z týchto markerov pomocou jednoduchého modelu zmien glukózy v krvi: model obsahuje hodnoty glukózy v krvi, ktoré predstavujú 1 deň s rôznymi priemernými hladinami glukózy v krvi a s opakovanými menšími a väčšími odchýlkami od priemeru. Model pozostáva z 2 trojíc údajov (tab. 6): prvé 3 majú priemernú glykémiu 12 mmol/l a opakované výkyvy medzi 11–13 mmol/l (A), 10–14 mmol/l (B)

Tab. 4 | Rôzne úrovne glykemickej kompenzácie podľa hodnoty HbA_{1c}

kompenzácia	IFCC jednotky: mmol/mol	DCCT jednotky: HbA _{1c} %
dobrá	< 43	< 6,0
vyhovujúca	44–60	6,0–7,5
nevyhovujúca	61–75	7,6–9,0
zlá	> 75	> 9,0

Pozn. Prepočet jednotiek z DCCT na IFCC je možný podľa vzorca: HbA_{1c} [mmol/mol] = (HbA_{1c} [%] * 10,93) – 23,5

Tab. 3 | Štandardizované ciele liečby u chorých s CGM podľa odporúčaní Americkej diabetologickej asociácie z roku 2024

ukazovateľ	ciele
priemerná glykémia (mmol/l)	neudaná
vypočítaná hodnota HbA _{1c} /Glucose Management Indicator (mmol/mol alebo %)	neudaná
glykemická variabilita ako variačný koeficient (%)	≤ 36 %
čas v požadovanom rozsahu (TIR 3,9–10,0 mmol/l)	> 70 %
čas nad požadovaným rozsahom, 1. stupeň hyperglykémie (TAR 1 – hyperglykémia; 10,1–13,9 mmol/l)	< 25 %
čas nad požadovaným rozsahom, 2. stupeň hyperglykémie (TAR 2 – hyperglykémia; > 13,9 mmol/l)	< 5 %
čas pod požadovaným rozsahom, 1. stupeň hypoglykémie (TBR 1 – hypoglykémia; 3,8–3,0 mmol/l)	< 4 %
čas pod požadovaným rozsahom, 2. stupeň hypoglykémie (TBR 2 – hypoglykémia; < 3,0 mmol/l)	< 1 %

Pozn. Ciele sú menej prísne u ľudí vo vyššom veku a prísnejšie u gravidných žien s DM.

TAR – hladina glukózy v krvi nad pásmom dobrej kompenzácie/Time Above Range TBR – hladina glukózy v krvi pod pásmom dobrej kompenzácie (v hypoglykemickom pásme)/Time Below Range TIR – hladina glukózy v krvi v pásme dobrej kompenzácie/Time In Range

a 8–16 mmol/l (C). Druhá trojica (D, E, F) má priemernú glykémiu 16 mmol/l a podobné výkyvy ako predchádzajúca trojica. Smerodajné odchýlky sú v prvej a druhej trojici rovnaké ($\pm 1,2$ a $4,0$ mmol/l). Koeficient variácie rastie v rámci obidvoch trojíc modelov od menších po väčšie výkyvy, ale tie isté výkyvy pri vyššej glykémii dávajú menšie variačné koeficienty. Z toho vyplýva, že koeficient variácie poskytuje užitočnú informáciu o variabilite len u chorých s nemennou alebo málo premenlivou priemernou glykémiou.

Z tých istých modelov je možné počítať aj M-hodnotu a J-index. Z tab. 7 je jasné, že M-hodnota dáva menší rozdiel hodnôt medzi modelmi s menšími vý-

kyvmi ako s veľkými v porovnaní s J-indexom. Je to následok toho, že M-hodnota vychádza z logaritmovaných údajov a J-index zo štvorcov smerodajných odchýlok. Z hľadiska praktickej diabetológie je navyše jasné, že tieto imaginárne čísla neposkytujú žiadnu pridanú hodnotu z hľadiska posúdenia kompenzácie choroby.

Tieto modely sú extrémnym zjednodušením skutočných situácií. Nie sú v nich konkrétne faktory (príjem potravy, aplikácia rôznych dávok inzulínu alebo liekov, stres a cvičenie a iné). Na druhej strane práve preto môžu byť východiskom pre vypracovanie jednoduchého a pre praktickú medicínu zrozumiteľného spô-

Tab. 5 | Možná úloha glykemickej variability v patogenéze komplikácií diabetes mellitus

klínicky manifestné chronické komplikácie	prejavy
mikroangiopatia	diabetická nefropatia, pokles glomerulárnej filtrácie, albuminúria, zhrubnutie bazálnej membrány
	diabetická retinopatia, neurodegenerácia, poškodenie retiny
	diabetická neuropatia, periférna, vegetatívna, kardiovaskulárna, gastrointestinálna forma
makroangiopatia	koronárna choroba srdca, zlyhanie srdca, fibrilácia predsiení
	náhla mozgová príhoda, poškodenie periférnych ciev
zmeny na tkanivovej úrovni	
<ul style="list-style-type: none"> zvýšená produkcia reaktívnych foriem kyslíka a znížená funkcia antioxidačných systémov zvýšená produkcia pokročilých produktov glykácie a ich znížené odstránenie subklinický zápal aktivácia trombocytov a koagulačných faktorov, porucha fibrinolýzy zmeny v intracelulárnych signálnych dráhach dysregulácia mikroRNA systémov 	

Tab. 6 | Jednoduché modely variability glykémie a z nich počítané základné štatistické výpočty

model	A	B	C	D	E	F
priemerná glykémia (mmol/l)	12			16		
výkyvy (mmol/l)	11–13 (2)	10–14 (4)	8–16 (8)	11–13 (2)	10–14 (4)	8–16 (8)
smerodajná odchýlka (mmol/l)	± 1	± 2	± 4	± 1	± 2	± 4
koeficient variácie %	8,3	16,7	33,3	6,3	12,5	25,0

Tab. 7 | Jednoduché modely variability glykémie a z nich počítaná M-hodnota a J-index

model	A	B	B/A	D	E	E/D
priemerná glykémia (mmol/l)	12			16		
výkyvy (mmol/l)	11–13 (2)	8–16 (8)		15–17 (2)	12–20 (8)	
M-hodnota	55,80	68,70	1,23	129,4	136,6	1,06
J-index	39,55	59,90	1,51	67,63	93,60	1,38

Schéma 2 | Vzájomná prepojenosť jednotlivých súčastí dysglykémie pri diabetes mellitus



TAR – hladina glukózy v krvi nad pásmom dobrej kompenzácie/Time Above Range **TBR** – hladina glukózy v krvi pod pásmom dobrej kompenzácie (v hypoglykemickom pásme)/Time Below Range

sobu hodnotenia variability, čo podľa nášho názoru je neoddeliteľnou súčasťou diabetickej dysglykémie (schéma 2).

Záver

Predpokladom úspešnej liečby diabetes mellitus je presná a lekárovi aj pacientovi zrozumiteľná informácia o ukazovateľoch glykemickej kompenzácie. Základom hodnotenia ostávajú glykémie merané v laboratóriu a v ambulanciách, v rámci domáceho monitorovania alebo kontinuálnym meraním (CGM). Diabetická dysglykémia má 3 úzko prepojené komponenty znázornené na schéme 1. Hodnotenie hyperglykémie na základe hladiny HbA_{1c} a času nad odporúčaným rozsahom (TAR) u chorých s kontinuálnym meraním glykémie nie je dnes problém. Hypoglykémie by sa mali hodnotiť samostatne, a to najlepšie podľa počtu a závažnosti takých epizód za určité obdobie. Zatiaľ nie je k dispozícii spoľahlivý a jednoduchý marker variability glykémii. Predložená práca analyzuje súčasnú situáciu v tejto oblasti a má byť východiskom projektu pre vypracovanie ukazovateľa glykemickej variability, ktorá by sa mala integrovať do systému hodnotenia dysglykémie pri ochorení diabetes mellitus.

Literatúra

1. Rácz O, Frankel E, Brenišin M. Langerhansove ostrovčeky – metabolický mozog človeka. *Interná Med* 2022; 22(9): 353–357.
2. AlSayed NA, Aleppo G, Aroda VR et al. Glycemic 6. Targets: Standards of care in diabetes – 2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Suppl 1): S97–S110. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc23-S006>>.
3. [ADA Professional Practice Committee]. Glycaemic goals and hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2024; 47(Suppl 1): S111–S125. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc24-S006>>.
4. Joslin EP. *Diabetic manual for the doctor and patient*. 6th ed. Lea & Fabiger: Philadelphia 1953.

5. Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci* 2012; 69(2): 83–93.
6. Rácz, O, Vícha T, Pačín J. *Glykohemoglobín, glykácia bielkovín a diabetes mellitus*. Osveta: Martin 1989. ISBN 9788021700727.
7. Gillery P. HbA_{1c} and biomarkers of diabetes mellitus in *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: ten years after*. *Clin Chem Lab Med* 2022; 61(5): 861–872. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2022-08941>>.
8. [DCCT Research Group]. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329(14): 977–986. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>>.
9. [UK prospective Diabetes Study Group]. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and the risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998; 352(9131): 837–853.
10. Nathan DA. [DCCT/EDIC Research Group]. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care* 2014; 37(1): 9–16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc13-2112>>.
11. Shlichtkrull J, Munck O, Jersild M. The M-value, an index of blood sugar control in diabetics. *Acta Med Scand* 1965; 177: 95–102. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.0954-6820.1965.tb01810.x>>.
12. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW et al. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 1970; 19(9): 644–655. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diab.19.9.644>>.
13. Molnar GD, Taylor WF, Ho MM. Day-to-day variation of continuously monitored glycaemia: a further measure of diabetic instability. *Diabetologia* 1972; 8(5): 342–348. <<http://dx.doi.org/10.1007/BF01218495>>.
14. Cameron FJ, Donath MS, Baghurst PA. Measuring glycaemic variation. *Curr Diabetes Rev* 2010; 6(1): 17–26. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2174/157339910790442592>>.
15. Service FJ. Glucose variability. *Diabetes* 2013; 62(5): 1398–1404. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db12-1396>>.
16. Wojcicki JM. “J”-Index. A new proposition of the assessment of current glucose control in diabetic patients. *Horm Metab Res* 1995; 27(1): 41–41. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-979906>>.
17. Hirsch IB, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *J Diabetes Complications* 2005; 19(3): 178–181. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2004.10.001>>.
18. Rodbard D. Continuous glucose monitoring: A review of successes, challenges, and opportunities. *Diabetes Technol Therap* 2016; 18(Suppl 2): S3–S13. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2015.0417>>.
19. Prázný M, Šoupal J. Glykemická variabilita a kontinuální monitorace glykémie. *Vnitř Lék* 2014; 60(9): 757–763.
20. McDonnell CM, Donath SM, Vidmar SI et al. A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7(2): 253–263. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2005.7.253>>.
21. Kovatchev BP, Straume M, Cox DJ et al. Risk analysis of blood glucose data: a quantitative approach to optimizing the control of insulin dependent diabetes. *J Theor Med* 1995; 3(1): 1–10. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/10273660008833060>>.
22. Kovatchev BP, Otto E, Cox E et al. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(11): 2433–2438. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc06-1085>>.
23. Hill NR, Hindmarsh PC, Stevens RJ et al. A method for assessing quality of control from glucose profiles. A method for as-

- sessing quality of control from glucose profiles. *Diabetic Med* 2007; 24(7): 753–758. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02119.x>>.
24. Klonoff DC, Wang J, Rodbard D et al. A Glycemia Risk Index (GRI) of hypoglycemia and hyperglycemia for continuous glucose monitoring validated by clinician ratings. *J Diabetes Sci Technol* 2023; 17(5): 1226–1242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/19322968221085273>>.
25. [ADA Professional Practice Committee]. 7. Diabetes Technology. Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care* 2024; 47(Suppl 1): 126–144. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc24-S007>>.
26. Donne T, Nimri RN, Battelino T et al. International consensus on use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2017; 40(12): 1631–1640. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-1600>>.
27. Dunn TC, Nimri R, Battelino T et al. Is It time to move beyond TIR to TITR? Real-world data from over 20,000 users of continuous glucose monitoring in patients with Type 1 and Type 2 diabetes. *Diab Technol Ther* 2024; 26(3): 203–210. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2023.056>>.
28. Ráčz O, Linková M, Heriban V et al. HbA1c as the gold standard in monitoring of glycaemic compensation in patients with diabetes mellitus – how to interpret and use the results in a creative way? International conference on chronic diseases and 6th SAVEZ conference. Košice 24.-25. 10. 2019. Book of abstracts. Dostupné z WWW: <<https://www.mc3.sk/international-conference-on-chronic-diseases-6th-savez-conference-kosice/>>.
29. Zhang ZY, Miao LF, Qian LL et al. Molecular mechanisms of glucose fluctuations on diabetic complication. *Front Endocrin* 2019; 10: 640. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00640>>.
30. Zhang X, Yang X, Sun B et al. Perspectives of glycemic variability in diabetic neuropathy: a comprehensive review. *Commun Biol* 2021; 4(1): 1366. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s42003-021-02896-3>>.
31. Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE et al. Diabetes Mellitus and Inflammation. *Curr Diab Rep* 2013; 13(3): 435–444. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-013-0375-y>>.
32. Prázný M, Škrha J, Šoupal J et al. Krátkodobá a dlhodobá glykemická variabilita a její vztah k mikrovaskulárním komplikacím diabetu. *Vnitř Lék* 2016; 62(11 Suppl 4): 4S85–4S93.