

혈당변동성과 당뇨병

장한나, 정혜승

서울대학교병원 내분비대사내과

Glycemic Variability and Diabetes Mellitus

Han Na Jang, Hye Seung Jung

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Abstract

Not only mean blood glucose, but also ‘glycemic variability,’ the degree of fluctuation in blood glucose, has been suggested to contribute to diabetic complications. Glycemic variability can be expressed with various indices, such as standard deviation, coefficient of variation (CV), mean amplitude of glycemic excursion, etc.; however, standard indicators have not been established. Recently, CV was designated in cases of application of continuous glucose monitoring system according to international consensus. In this review, clinical implications of glycemic variability are dealt with respect to micro- and macrovascular complications of diabetes, and clinical evidence of new anti-diabetics are summarized about efficacy on the glycemic variability.

Keywords: Diabetes mellitus; Diabetic complications; Glycemic variability

서론

당뇨병 환자에서 혈당관리 목표의 표준은, 평균혈당을 대변하는 당화혈색소를 측정하여 일정 수준 미만으로 낮추는

것이다[1,2]. 그러나 평균혈당이 비슷한 환자들 사이에서도 당뇨병합병증의 발생에 차이가 있는 것이 확인되면서, 평균혈당뿐만 아니라 혈당의 변화 정도인 ‘혈당변동성(glycemic variability)’도 당뇨병관리에 중요한 요인으로 여겨지고 있

Corresponding author: Hye Seung Jung

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea, E-mail: jungjhs@gmail.com

Received: Feb. 9, 2022; Accepted: Feb. 16, 2022

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2022 Korean Diabetes Association

다. 최근에는 연속혈당감시체계(continuous glucose monitoring system, CGMS)의 비약적 발전으로, 일중 혹은 일간 혈당변동성의 측정과 이에 대한 연구에 큰 진전이 있었다. 본 고찰에서는 혈당변동성의 병태생리와 측정 지표, 임상적 의의와 관련 약물에 대해서 논의해 보고자 한다.

본론

1. 혈당변동성의 병태생리

혈당변동성은 혈당 변화의 폭(amplitude)과 변화에 소요된 시간(time)으로 그 정도가 결정된다(Fig. 1) [3]. 건강한 사람에서도 어느 정도의 혈당변동성이 존재하지만 당뇨병 환자들에서는 훨씬 더 심해진다[4]. 1형당뇨병 환자에서 혈당변동성의 원인으로, 식후 고글루카곤혈증(hyperglucagonemia)

과 저혈당 시 글루카곤 결핍이 제시된 바 있다[5]. 2형당뇨병 환자에서는 C-peptide 수치와 혈당변동성이 역의 상관관계에 있다는 보고가 있어, 1형당뇨병뿐 아니라 2형당뇨병에서도 인슐린결핍이 혈당변동성에 기여할 것으로 생각된다[6].

2. 혈당변동성의 평가 지표

혈당변동성을 나타내기 위한 다양한 지표들이 제시되어 왔으나 흔히 사용되는 것은 표준편차(standard deviation, SD), 변동계수(coefficient of variation, CV), MAGE(mean amplitude of glycemic excursions)이다(Table 1) [3]. 그러나 아직 어떤 지표가 혈당변동성을 가장 잘 나타내는지, 임상적 의의가 가장 뚜렷한지에 대한 합의가 이루어지지 않아, 표준 지표로 확립된 것은 없다.

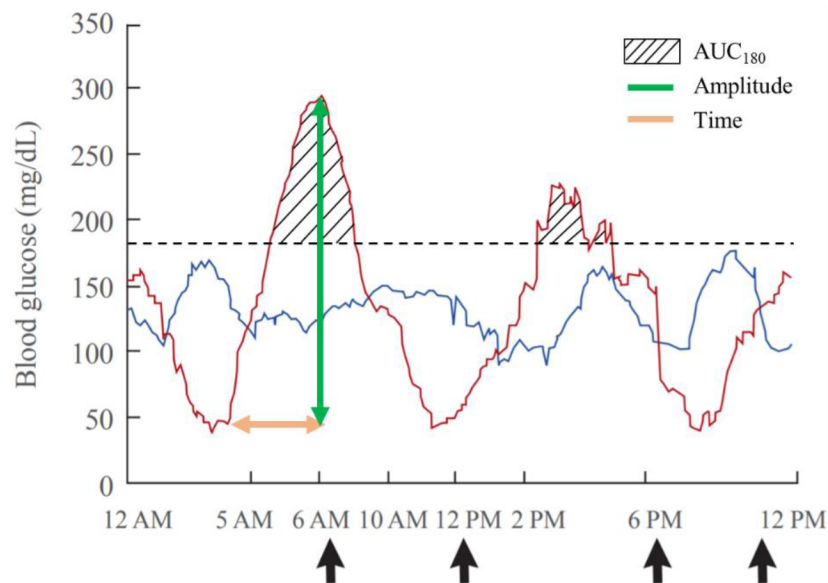


Fig. 1. Blood glucose curves and glycemic variability in 2 patients with diabetes. Glycemic variability is determined by amplitude of the change in blood glucose level and the time required for the change. Blood glucose curves of 2 patients for 24 hours are depicted by red and blue lines, respectively. They demonstrated different patterns of glycemic variability with the same average glucose. Standard deviation calculated from 4 glucose measurements before every meal and before bedtime (arrows) would not accurately reflect the difference in glycemic variability between the 2 patients. An area under the curve (AUC) higher than 180 mg/dL calculated from a continuous glucose monitoring system can represent postprandial hyperglycemia.

Modified from the article of Jung (Endocrinol Metab (Seoul) 2015;30:167-74) [3] under the Creative Commons Attribution Non-Commercial (CC BY-NC 3.0) license.

Table 1. Representative indicators of glycemic variability

Measurement	Formula	Explanation of symbols
SD	$\sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{k - 1}}$	x_i = individual observation \bar{x} = mean of observations k = number of observations
CV	$\frac{s}{\bar{x}}$	s = standard deviation \bar{x} = mean of observations
MAGE	$\sum \frac{\lambda}{n} \text{ (if } \lambda > v \text{)}$	λ = each blood glucose increase or decrease n = number of observations v = 1 SD of mean glucose for 24-hour period

Modified from the article of Jung (Endocrinol Metab (Seoul) 2015;30:167-74) [3] under the Creative Commons Attribution Non-Commercial (CC BY-NC 3.0) license.

Units are in mmol/L or mg/dL depending on the units of measured glucose values.

SD, standard deviation; CV, coefficient of variation; MAGE, mean amplitude of glycemic excursions.

1) 일중 변동성

하루 중 혈당변동성을 나타내기 위한 가장 간단한 방법은 자기혈당측정치의 SD 또는 CV를 계산하는 것이다. SD와 CV는 주로 식전, 식후, 취침 전 혈당 측정값(7-point glucose measures)으로 계산한다. 한 연구에서 중환자실 환자의 사망률 예측에는 CV보다 SD가 더 유의하였지만[7] SD에 비해 CV가 평균혈당과의 연관성이 더 높고 저혈당을 설명하기에 더 적절하므로, 최근 합의된 연속혈당측정 사용에 대한 국제 지침에서는 CV를 우선적으로 사용할 것을 권고하였다[8]. 자기혈당측정은 측정값 사이에 발생하는 변동을 놓칠 수 있고(Fig. 1) [3] 야간 혈당의 변화 양상을 확인하기 어렵다. CGMS의 발달로 자기혈당측정을 이용한 계산의 한계점이 일부 극복되었으나, 혈당 측정치들이 여전히 정규분포를 따르지 않아 SD와 CV의 계산이 어려운 측면이 있다.

MAGE는 식사와 연관된 혈당의 변화를 나타내기 위해 만들어진 지표이다[9]. 이 연구에서는 건강인을 대상으로 평균 혈당에서 1 SD 이상의 혈당 상승이 식사와 연관되어 있음이 확인되어, 1 SD 이상의 혈당 변화의 평균으로 MAGE를 계산하였다. 그러나 MAGE는 임상적 의미를 가질 수도 있는 1 SD 미만의 혈당 변화는 반영하지 못하는 한계가 있다. CGMS의 도입으로, 식사 후 혈당 변화는 일정 혈당값(보통 180 mg/dL)보다 큰 혈당의 곡선하면적(area under the curve, AUC)으로 더 잘 대변할 수 있게 되었다(Fig. 1) [3,10].

Continuous overlapping net glycemic action (CONGA)은 CGMS의 자료를 활용하기 위해 개발된 방법으로, 현재 측정된 혈당과 n 시간 전에 측정된 혈당 간 차이의 SD를 의미한다[11]. CONGA는 혈당이나 혈당 변화의 기준값을 필요로 하지 않기에 짧은 시간 간격 안에서의 혈당변동성을 객관적으로 제시할 수 있다. 그러나 이 혈당의 차이도 정규분포를 이루지 않기 때문에 적용에 한계가 있고, 어느 시간대의 혈당 변화를 이용하는 것이 가장 유용한지에 대해서도 합의가 이루어지지 않았다.

이외에도 고혈당 및 저혈당의 위험을 측정하기 위해 개발된 average daily risk range (ADRR), 저혈당과 고혈당의 빈도와 정도를 표현한 low blood glucose index (LBGI), high blood glucose index (HBGI) 등이 제시되었다. 이들 이외에도 다양한 지표들이 최근 발표된 종설에 자세하게 소개되어 있다[10].

2) 일간 변동성, 장기적 변동성

혈당의 일간, 혹은 장기간 변동성을 나타내는 가장 쉬운 방법은 공복혈당의 SD나 CV를 계산하는 것이며[12], 장기간의 대규모 자료를 얻기가 용이하여 합병증과의 연관성을 분석하는 데에 사용되고 있다. Absolute mean of daily differences (MODD)는 연속된 이틀간 같은 시각에 측정된 혈당값 차이의 절댓값의 평균으로 계산된다[13]. 식사 시간이

MODD값에 큰 영향을 미치기 때문에 MODD 계산을 위해서는 식사 시간을 일정하게 해야 한다.

3) 당화혈색소의 변동성

수개월 이상의 장기적 혈당변동성의 의미를 담은 지표로서 당화혈색소의 SD나 CV를 사용하기도 하며, 다음에서 소개하듯이 당뇨병의 만성합병증과 강한 상관관계가 알려져 있다.

3. 혈당변동성의 임상적 의의: 만성합병증 측면

만성합병증의 증가와 관련한 혈당변동성의 임상적 의의에 대해서는 여전히 논란이 되고 있다[14,15]. 혈당변동성의 증가가 당뇨병 만성합병증의 위험을 증가시키는 기전은 산화스트레스(oxidative stress)의 발생이라는 가설이 대표적이다. 당뇨병 환자에서 당화혈색소뿐만 아니라 혈당변동성과 식후 혈당 증가 정도가 산화스트레스의 발생과 양의 상관관계를 가지는 것이 확인된 바 있다[16]. 또한 당뇨병 여부와 무관하게, 고혈당이 지속되는 경우보다 혈당 변동이 큰 경우에 혈관 내피세포 이상과 산화스트레스가 더 증가함이 관찰된 바도 있다[17]. 그러나 혈당변동성과 산화스트레스 증가 사이의 연관성이 관찰되지 않은 연구들도 있다[18].

1) 미세혈관합병증

혈당이 급격하게 변화할 때 망막혈관 주위세포(retinal pericyte)의 세포사멸이 촉진되고[19], 망막혈관 주위세포의 사멸과 허혈을 일으킬 수 있는 박동 혈류(pulsatile ocular blood flow)가 증가한다는 보고가 있다[20]. 2형당뇨병 환자 2,927명을 대상으로 3일간의 CGMS에서 구한 혈당변동성 지표들과 당뇨병망막병증 간의 단면적 분석에서, SD는 연관성을 보였던 바 있지만(승산비 1.15) CV와 MAGE는 망막병증과 유의한 상관이 없었고, 소규모의 비슷한 연구에서는 통계적 유의성이 관찰되지 않았다[21,22]. 한편, 장기적 변동인 당화혈색소의 변동성은 1형당뇨병 환자에서 레이저 치료를 필요로 하는 망막병증의 발생 위험과 연관되어 있다고 보

고되었고[23], 최근 국내 2형당뇨병 환자 1,125명을 대상으로 분석한 후향적 연구에서도 증식성 당뇨병망막병증으로의 진행과 연관이 있다고 보고되었다[24]. 이는 공복혈당의 변동성도 마찬가지였다[25]. 즉, 중증의 당뇨병망막병증은 장기적인 혈당변동성과 상관관계가 있는 것으로 보인다.

혈당변동성은 자유라디칼(free radical) 생성 경로를 활성화시켜 신경합병증에도 영향을 줄 수 있을 것으로 생각된다[26]. 1형당뇨병 환자 100명을 11년간 추적 관찰한 전향적 연구에서 자기혈당측정치의 SD가 말초신경병증과 저혈당무감지증(hypoglycemia unawareness)의 유의한 예측인자였으며[27], 국내 3차병원에서 2형당뇨병 환자 110명으로부터 얻은 3일 동안의 연속혈당측정의 CV 역시 심혈관계 자율신경병증과 연관이 있었다(승산비 1.07) [28]. 이 연구에서 2년간의 당화혈색소 변동성의 승산비는 변동성 측정 지표에 따라 12~24로 관찰되었다. 혈당변동성이 심할 경우 저혈당의 위험도 동반되는데[29], 저혈당은 염증세포의 사이토카인 분비를 자극하여 염증반응을 촉진시키고, 교감신경계를 자극하여 부정맥을 유발하고 심부하를 증가시킬 수 있으므로, 혈당변동성은 저혈당 유발을 통하여 심혈관계 합병증 증가에 기여할 수 있다[30].

당화혈색소의 변동성은 당뇨병신장병증의 발생과 진행에도 연관이 있다는 연구가 1형당뇨병 코호트인 DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) 및 복수의 2형당뇨병 코호트에서 관찰되었다[31-33]. 그러나, DCCT에서 자기혈당측정값의 변동성은 미세혈관합병증의 발생과 유의한 상관이 없었고, 철저한 혈당조절로써 획득하는 합병증 예방효과에 대해 미치는 영향 역시 미미하다고 분석되었다[34,35].

2) 대혈관합병증

2형당뇨병 환자 30,932명을 8년간 추적 관찰한 연구에서 공복혈당의 변동성이 말초동맥질환의 발생과 연관이 있음이 관찰되었고[36], 50세 이상 2형당뇨병 환자 27,574명을 대상으로 한 코호트 연구에서는 당화혈색소와 공복혈당의 CV가 하지 절단의 중요한 예측인자임이 확인되었다[37]. 또한, 2형

당뇨병 노인 환자를 대상으로 한 연구에서 장기간의 공복혈당 불안정성이 심혈관계 사망률과 연관성이 있음이 관찰되었다 [38]. 미세혈관합병증과 마찬가지로, 장기간의 혈당변동성은 중증의 대혈관합병증과 상관관계가 있는 것으로 나타난다.

1형, 2형당뇨병 환자에서, 일중 혹은 일간 혈당변동성의 호전 및 악화가 경동맥 죽상경화증, 관상동맥 석회화와 같은 심혈관질환의 대리지표(surrogate marker)의 호전과 악화와 상관관계에 있음이 보고되었고[39-43], 급성 심근경색으로 입원한 환자에서, 주요 심혈관 부작용의 동반 여부는 당화혈색소보다 입원 당시 혈당변동성이 더 관련이 크다고 보고되었다[44,45]. 그러나 이러한 단기 혈당변동성이 심혈관질환의 발생과는 상관관계가 없었다[46,47]. 이들 상당수의 연구에서 다양한 치료법—약물 투여를 하지 않는 경우부터 인슐린을 투여 중인 경우까지—을 받고 있는 환자들을 모두 포함시켰는데, 이는 단기간 혈당변동성의 분석에 유의한 교란 변수로 작용하였을 가능성이 있다.

4. 혈당변동성의 관리

혈당변동성을 호전시키는 것이 만성합병증의 위험을 감소

시킨다는 임상 연구 근거는 없다. 그러나 혈당변동성과 중환자실 사망률 사이의 연관성이 확인된 바 있으므로[7,48,49], 혈당변동성을 감소시키는 것도 당뇨병의 혈당관리에서 중요할 수 있다. 2022년 미국당뇨병학회 권고안에서는 1형당뇨병 환자나 인슐린결핍이 심한 2형당뇨병 환자의 경우 혈당조절 정도를 평가할 때 당화혈색소뿐만 아니라 연속혈당측정의 정보를 함께 사용할 것을 권고하였고, 이 경우 변동성에 대한 목표를 CV 36% 이하로 제시하였다[1]. Monnier와 Colette [50]는 소변에서 배출되는 산화스트레스 표지자의 양을 근거로 40 mg/dL 이하의 MAGE를 제안한 바 있다.

혈당변동성을 개선하는 방법으로 CGMS의 적용이 1형당뇨병, 2형당뇨병 모두에서 그 효능이 확인되었다[51,52]. 당뇨병 약제들 가운데에는, 장기작용인슐린 중에서 insulin degludec이 약동학적인 안정성으로 인해 insulin glargine, detemir보다 혈당변동성을 감소시키는 것으로 보고되었다[53]. Insulin degludec/aspart 복합체는 장기작용인슐린 단독 투여에 비하여 식후 혈당 개선을 통해 혈당변동성 개선 효과를 보일 수 있을 것으로 기대된다[54]. 장기작용인슐린에 인크레틴 제제인 GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 수용체작용제를 추가하였을 때에 식사인슐린을 추가한 경

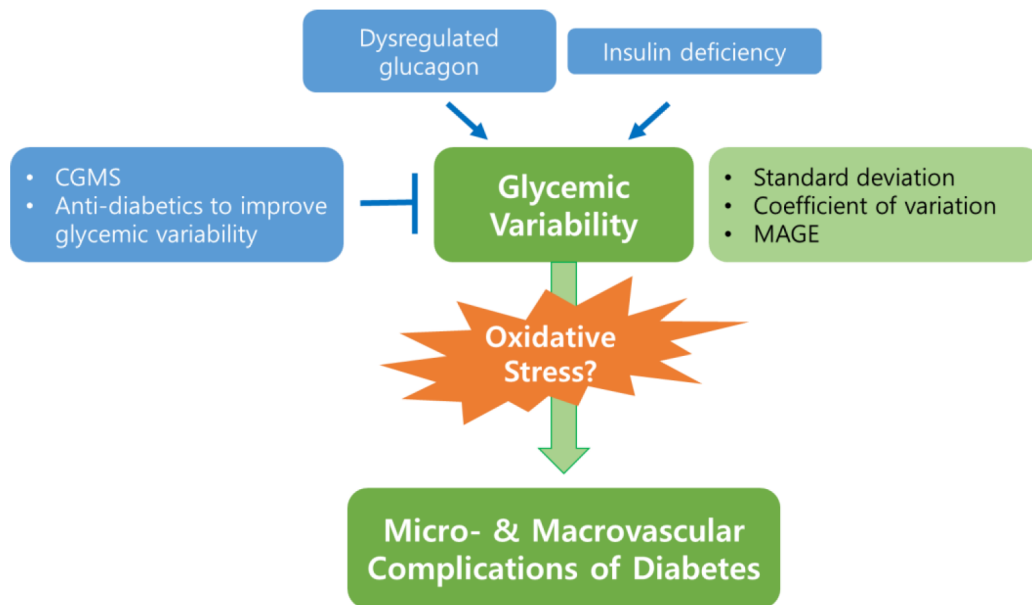


Fig. 2. Glycemic variability and diabetes mellitus.

CGMS, continuous glucose monitoring system; MAGE, mean amplitude of glycemic excursion.

우에 비하여 혈당변동성이 감소하였다는 연구 결과도 있다[55]. GLP-1은 고혈당 자극이 있을 때에만 인슐린 분비를 촉진시키고 글루카곤의 분비를 억제시키므로, 저혈당과 고혈당을 모두 완화하여 혈당변동성의 감소에 기여하는 것으로 생각된다. GLP-1의 분해를 억제하는 경구혈당강하제인 DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4)억제제의 메타분석 결과, sulfonylurea, thiazolidinedione 등의 다른 경구혈당강하제보다 MAGE를 감소시킬 수 있는 것으로 보고되었고, 특히 metformin에 DPP-4억제제를 추가하는 것보다 이 둘을 처음부터 병용 투여할 때 MAGE 감소폭이 더 큰 것으로 분석되었다[56]. SGLT2 (sodium glucose cotransporter 2)억제제 또한 1형당뇨병, 2형당뇨병 환자 모두에서 위약 대비 혈당변동성을 개선시킴이 확인되었다[57,58].

결론

혈당변동성의 표준 지표는 확립되지 않았지만, CGMS의 사용이 늘어나면서 CV의 이용이 증가할 가능성이 크다. 당화혈색소의 장기적 변동성은 만성합병증, 특히 중증의 경우 유의한 위험요인이라는 임상 연구 결과가 증가하고 있다. 만성합병증에 대한 일중, 일간 혈당변동성의 임상적 의의는 여전히 논란 가운데 있지만, 이 역시 CGMS의 발달과 혈당변동성을 향상시키는 약제의 개발로 향후 임상적 의의와 기전을 밝힐 수 있을 것으로 기대한다(Fig. 2).

REFERENCES

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee; Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, et al. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45(Supplement_1):S83-96.
2. Korean Diabetes Association. 21 Clinical practice guidelines for diabetes. Available from: <http://kdaguideline.com> (updated 2021 Dec 1).
3. Jung HS. Clinical implications of glucose variability: chronic complications of diabetes. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015;30:167-74.
4. Wang C, Lv L, Yang Y, Chen D, Liu G, Chen L, et al. 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.
5. Guo K, Tian Q, Yang L, Zhou Z. The role of glucagon in glycemic variability in type 1 diabetes: a narrative review. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2021;14:4865-73.
6. Miya A, Nakamura A, Handa T, Nomoto H, Kameda H, Cho KY, et al. Log-linear relationship between endogenous insulin secretion and glycemic variability in patients with type 2 diabetes on continuous glucose monitoring. *Sci Rep* 2021;11:9057.
7. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006;105:244-52.
8. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017;40:1631-40.
9. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 1970;19:644-55.
10. Kovatchev BP. Metrics for glycaemic control- from HbA_{1c} to continuous glucose monitoring. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:425-36.
11. McDonnell CM, Donath SM, Vidmar SI, Werther GA, Cameron FJ. A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation. *Diabetes Technol*

- Ther 2005;7:253-63.
12. Shima K, Tanaka R, Morishita S, Tarui S, Kumahara Y. Studies on the etiology of "brittle diabetes". Relationship between diabetic instability and insulinogenic reserve. Diabetes 1977;26:717-25.
13. Molnar GD, Taylor WF, Ho MM. Day-to-day variation of continuously monitored glycaemia: a further measure of diabetic instability. Diabetologia 1972;8:342-8.
14. Bergenstal RM. Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? Simply put, there are better glycemic markers! Diabetes Care 2015;38:1615-21.
15. Hirsch IB. Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? Of course it does! Diabetes Care 2015;38:1610-4.
16. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. JAMA 2006;295:1681-7.
17. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, 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;57:1349-54.
18. Siegelaar SE, Barwari T, Kulik W, Hoekstra JB, DeVries JH. No relevant relationship between glucose variability and oxidative stress in well-regulated type 2 diabetes patients. J Diabetes Sci Technol 2011;5:86-92.
19. Li W, Liu X, Yanoff M, Cohen S, Ye X. Cultured retinal capillary pericytes die by apoptosis after an abrupt fluctuation from high to low glucose levels: a comparative study with retinal capillary endothelial cells. Diabetologia 1996;39:537-47.
20. Perrott RL, North RV, Drasdo N, Ahmed KA, Owens DR. The influence of plasma glucose upon pulsatile ocular blood flow in subjects with type II diabetes mellitus. Diabetologia 2001;44:700-5.
21. Lu J, Ma X, Zhang L, Mo Y, Ying L, Lu W, et al. Glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring and the risk of diabetic retinopathy in latent autoimmune diabetes of the adult and type 2 diabetes. J Diabetes Investig 2019;10:753-9.
22. Sartore G, Chilelli NC, Burlina S, Lapolla A. Association between glucose variability as assessed by continuous glucose monitoring (CGM) and diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes. Acta Diabetol 2013;50:437-42.
23. Hietala K, Wadén J, Forsblom C, Harjutsalo V, Kytö J, Summanen P, et al. HbA_{1c} variability is associated with an increased risk of retinopathy requiring laser treatment in type 1 diabetes. Diabetologia 2013;56:737-45.
24. Park JY, Hwang JH, Kang MJ, Sim HE, Kim JS, Ko KS. Effects of glycemic variability on the progression of diabetic retinopathy among patients with type 2 diabetes. Retina 2021;41:1487-95.
25. Takao T, Ide T, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S, Matsuyama Y. The effects of fasting plasma glucose variability and time-dependent glycemic control on the long-term risk of retinopathy in type 2 diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract 2011;91:e40-2.
26. Jin HY, Lee KA, Park TS. The impact of glycemic variability on diabetic peripheral neuropathy. Endocrine 2016;53:643-8.
27. Bragd J, Adamson U, Bäcklund LB, Lins PE, Moberg E, Oskarsson P. 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):612-6.
28. Jun JE, Jin SM, Baek J, Oh S, Hur KY, Lee MS, et al. The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol 2015;14:70.

29. Cahn A, Zuker I, Eilenberg R, Uziel M, Tsadok MA, Raz I, et al. Machine learning based study of longitudinal HbA_{1c} trends and their association with all-cause mortality: Analyses from a National Diabetes Registry. *Diabetes Metab Res Rev* 2022;38:e3485.
30. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010;33:1389-94.
31. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A_{1c} variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2008;31:2198-202.
32. Sugawara A, Kawai K, Motohashi S, Saito K, Kodama S, Yachi Y, et al. HbA_{1c} variability and the development of microalbuminuria in type 2 diabetes: Tsukuba Kawai Diabetes Registry 2. *Diabetologia* 2012;55:2128-31. Erratum in: *Diabetologia* 2013;56:2548.
33. Yang YF, Li TC, Li CI, Liu CS, Lin WY, Yang SY, et al. Visit-to-visit glucose variability predicts the development of end-stage renal disease in type 2 diabetes: 10-year follow-up of Taiwan diabetes study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1804.
34. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1486-90.
35. 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.
36. Yang CP, Lin CC, Li CI, Liu CS, Lin CH, Hwang KL, et al. Fasting plasma glucose variability and HbA_{1c} are associated with peripheral artery disease risk in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:4.
37. Li CI, Cheng HM, Liu CS, Lin CH, Lin WY, Wang MC, et al. Association between glucose variation and lower extremity amputation incidence in individuals with type 2 diabetes: a nationwide retrospective cohort study. *Diabetologia* 2020;63:194-205.
38. 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.
39. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R; Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2004;110:214-9.
40. Snell-Bergeon JK, Roman R, Rodbard D, Garg S, Maahs DM, Schauer IE, et al. Glycaemic variability is associated with coronary artery calcium in men with Type 1 diabetes: the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes study. *Diabet Med* 2010;27:1436-42.
41. Barbieri M, Rizzo MR, Marfella R, Boccardi V, Esposito A, Pansini A, et al. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. *Atherosclerosis* 2013;227:349-54.
42. Mo Y, Zhou J, Li M, Wang Y, Bao Y, Ma X, et al. Glycemic variability is associated with subclinical atherosclerosis in Chinese type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:15.
43. Liang S, Yin H, Wei C, Xie L, He H, Liu X. Glucose variability for cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord* 2017;16:45.
44. Su G, Mi SH, Tao H, Li Z, Yang HX, Zheng H, et al. Impact of admission glycemic variability, glucose, and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after

- acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 2013;36:1026-32.
45. Wang X, Zhao X, Dorje T, Yan H, Qian J, Ge J. Glycemic variability predicts cardiovascular complications in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 2014;172:498-500.
46. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Mean blood glucose compared with HbA_{1c} in the prediction of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:365-71.
47. 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.
48. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36:3008-13.
49. Satya Krishna SV, Kota SK, Modi KD. Glycemic variability: clinical implications. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:611-9.
50. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 2: S150-4.
51. Avari P, Moscardo V, Jugnee N, Oliver N, Reddy M. Glycemic variability and hypoglycemic excursions with continuous glucose monitoring compared to intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults with highest risk type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2020;14:567-74.
52. Volčanšek Š, Lunder M, Janež A. Acceptability of continuous glucose monitoring in elderly diabetes patients using multiple daily insulin injections. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:566-74.
53. Henao-Carrillo DC, Muñoz OM, Gómez AM, Rondón M, Colón C, Chica L, et al. Reduction of glycemic variability with Degludec insulin in patients with unstable diabetes. *J Clin Transl Endocrinol* 2018;12:8-12.
54. Jang HN, Yang YS, Oh TJ, Koo BK, Lee SO, Park KS, et al. Low fasting glucose-to-estimated average glucose ratio was associated with superior response to insulin degludec/aspart compared with basal insulin in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2022;13:85-93.
55. FLAT-SUGAR Trial Investigators. Glucose variability in a 26-week randomized comparison of mealtime treatment with rapid-acting insulin versus GLP-1 agonist in participants with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. *Diabetes Care* 2016;39:973-81.
56. Lee S, Lee H, Kim Y, Kim E. Effect of DPP-IV inhibitors on glycemic variability in patients with T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2019;9:13296.
57. Henry RR, Strange P, Zhou R, Pettus J, Shi L, Zhuplatov SB, et al. Effects of dapagliflozin on 24-hour glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:715-24.
58. Rodbard HW, Peters AL, Slee A, Cao A, Traina SB, Alba M. The effect of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, on glycemic end points assessed by continuous glucose monitoring and patient-reported outcomes among people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:171-80.