



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

석사학위논문

제 2 형당뇨병 환자에서
혈당변동성에 영향을 미치는 인자

제주대학교 대학원

의학과

유소연

2014년 2월



제 2 형당뇨병 환자에서 혈당변동성에 영향을 미치는 인자

지도교수 고관표

유소연

이 논문을 의학석사 학위논문으로 제출함

2014년 2월

유소연의 의학석사 학위논문을 인준함.

2014년 2월

심사 위원장 이 재 천 (印)

위 원 고 관 표 (印)

위 원 이 상 아 (印)

제주대학교 대학원

2014년 2월



Factors affecting glycemic variability in patients
with type 2 diabetes

So-Yeon Yoo

(Supervised by professor Gwanpyo Koh)

A thesis submitted in partial fulfillment of the requirement for the
degree of Master in medicine (Department of Internal Medicine)

February, 2014

This thesis has been examined and approved.

Doctoral committee:

Professor Jae Chun Lee Chairman

Professor Gwanpyo Koh

Professor Sang Ah Lee

Department of Internal Medicine

GRADUATE SCHOOL

JEJU NATIONAL UNIVERSITY

Abstract

Aims : The role of glycemic variability in the development of cardiovascular diseases remains controversial. We investigated the relationship between indices of glycemic variability and cardiovascular (CV) risk factors in type 2 diabetic patients.

Methods : We enrolled 236 type 2 diabetic patients which performed a seven-point self-monitoring of blood glucose (7-point SMBG) more than once during each month for 3 consecutive months. From their SMBG data, glycemic variability indices (standard deviation; SD and M-value) were calculated monthly. HbA_{1c} was measured on the last day of the third month. Body mass index (BMI), waist circumference (WC), blood pressures (BP), duration of diabetes, hsCRP, fibrinogen, alanine aminotransferase (ALT), γ -glutamyltransferase (GGT), creatinine, uric acid, total cholesterol, triglyceride (TG), HDL-C, LDL-C, Apo B and Apo AI levels, urine albumin:creatinine ratio (UACR) and ankle-brachial pressure index (ABI) were assessed.

Results : The SD was significantly correlated with duration of diabetes ($r=0.291$; $P<0.001$) and UACR ($r=0.144$; $P=0.028$), but not with BMI, WC, BP, hsCRP, fibrinogen, ALT, GGT, creatinine, uric acid, lipid profile and ABI. The M-value was correlated with duration of diabetes ($r=0.301$; $p<0.001$), UACR ($r=0.210$; $p=0.001$), BMI ($r=0.129$; $P=0.049$), WC ($r=0.163$; $P=0.013$)

and TG ($r=0.181$; $P=0.005$), but not with other parameters. Using hierarchical regression analysis to adjust for HbA1c and other covariates, only diabetes duration remained independent correlate of the SD and M-value. CV risk factors failed to maintain its independent association. The patients were divided into three groups according to diabetes treatment stage and risk of 10 year coronary heart disease (10-YR CHD risk) respectively. SD and M-value ($P < 0.001$, P for trend < 0.001) showed significant differences according to increasing treatment stage, but not increasing 10-YR CHD risk.

Conclusions: In this study, duration of diabetes rather than CV risk factors was an independent variable of indices of glycemic variability. And the indices were positively correlated to treatment stage of diabetes more than CHD risk. These findings suggest that glycemic variability is largely determined by β -cell function which deteriorates with increasing duration of diabetes, but not cardiovascular complication.

Key words : Glycemic variability, Cardiovascular risk factor, Standard deviation, M-value, Pancreatic β -cell function, Duration of diabetes

서론

고혈당은 산화스트레스를 유발하고 활성산소생산을 증가시켜 정상적인 혈관 내피세포의 기능을 방해함으로써 당뇨병 합병증을 일으키는 것으로 알려져 있다. 1990년대 초 제 1형당뇨병 환자를 대상으로 시행된 Diabetes Control and Complications Trial(DCCT)에서 약 7년간 당화혈색소를 7.2% 이하로 유지하는 엄격한 혈당조절에 의해 당뇨망막증의 발생과 진행을 고식적 치료에 비해 절반 이하로 억제 할 수 있었다고 보고하였다. 하지만 유사한 수준의 당화혈색소를 보인 환자에서는 고식적 치료군에 비하여 적극적 혈당조절군에서 미세혈관 합병증이 적게 발생하였다.^[1] 이에 대하여 미세혈관 합병증에 대한 혈당변동성의 영향이 가설로 제기된 뒤 이에 대한 관심이 고조되었다.

현재 혈당조절의 지표로 사용되고 있는 당화혈색소는 평균혈당을 반영한다. 하지만 동일한 당화혈색소를 보이는 환자들이라도 혈당의 전체적인 변화 양상은 다양할 수 있다(Figure 1). 혈당변동성을 정량화하기 위한 여러 가지 방법들이 발표되었으나 어떤 것이 가장 합당한 지표인지에 대하여는 논란의 여지가 있다.

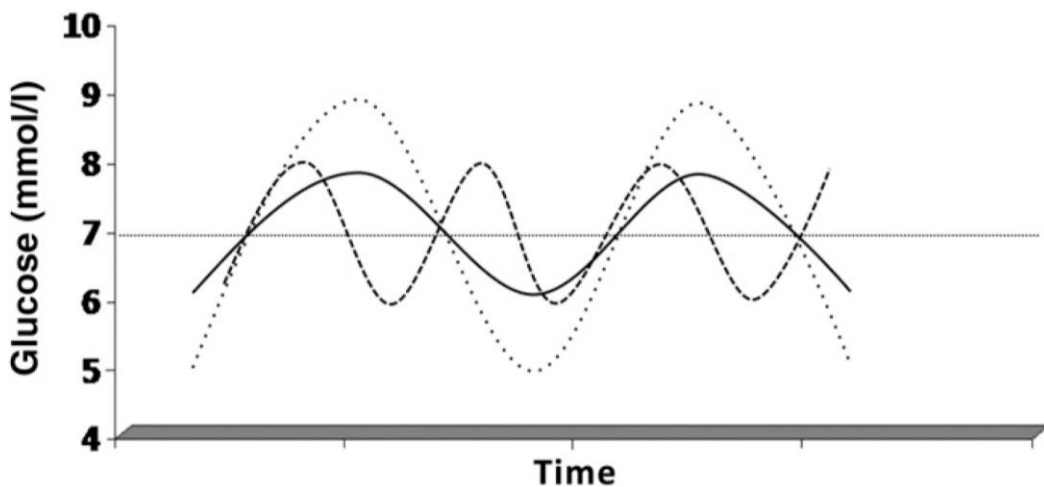


Figure 1. Three situation of glycemic swing. Mean and area under the curve are identical in the three situations. (Adapted from DeVries et al. ^[2])

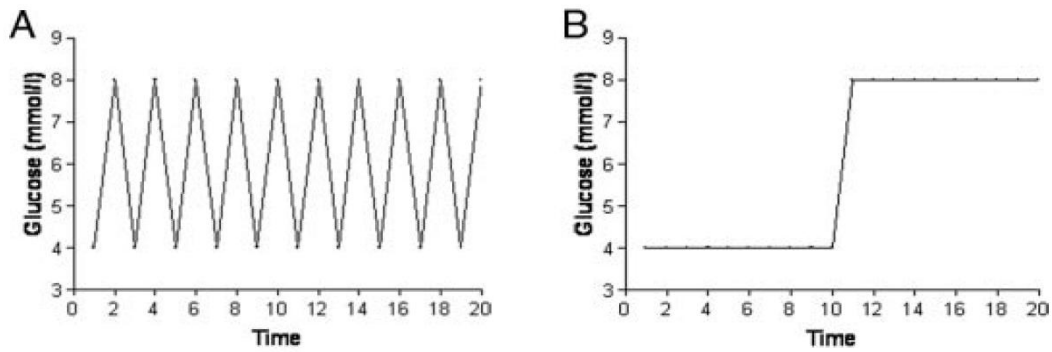


Figure 2. A and B has identical mean and standard deviation of glucose throughout a 20-h period, but markedly different glucose variability. (Adapted from Siegelar et al.^[3])

그 중 자가혈당값의 표준편차(Standard deviation; SD)를 구하는 것은 가장 간편하고 널리 쓰이는 계산방법이다. 하지만 혈당의 분포가 정규분포를 따르지 않기 때문에 표준편차가 혈당변동성을 대표할 수 있는가에 대한 의문이 있으며 혈당변동의 횟수를 반영할 수 없고 단순히 혈당의 분산 정도만을 반영한다는 점에서 한계가 있다(Figure 2).

또한 1964 년 Schlichtkrull 등^[4]이 혈당변동성의 지표로 M-value 를 제시하였다. M value 는 자가혈당측정값과 이상적인 혈당값(120mg/dL)의 비를 로그로 치환하고 3 제곱한 후 이들의 평균을 계산한다(Figure 3). 이 계산식은 고혈당에 비하여 저혈당에 큰 점수를 주는 것이 특징이고 혈당변동성뿐만 아니라 평균혈당도 반영한다는 것이 한계점이다. 한편 자가혈당측정을 통해 혈당변동성을 계산하는 방법은 혈당측정값 사이에 존재하는 혈당의 최고값과 최저값이 반영되지 않는다는 점에서 한계가 있다. 1960 년대 생체 내 지속적인 혈당측정기술이 개발되었고 이에 1970 년 Service 등^[5]은 지속적인 혈당측정법을

$$M\text{-value} = \frac{\sum}{N} \left| M \frac{BS}{BS} \right| + W/20 \quad \text{where} \quad M \frac{BS}{BS} = \left| 10 \log \frac{PG}{120} \right|^3$$

Figure 3. M-value of Schlichtkrull.

W, difference between maximum and minimum BS values for the 24-h period. (Adapted from Service et al.^[6])

이용한 Mean amplitude of glycemc excursion(MAGE)을 발표하였다. MAGE 는 지속적 혈당측정법을 통하여 48 시간 동안 1 시간에 한번씩 혈당을 측정하고, 혈당변화 그래프에서 변동폭이 1 표준편차 이상인 혈당변동(Peak -Nadir)들의 평균을 계산한다. 이 방법은 당뇨병환자에서 식사와 관련된 혈당의 변동을 측정하기 위하여 개발되었다. 먼저 정상인을 대상으로 48 시간 혈당측정을 시행하였고 정상인에서는 식사시에도 1 표준편차 이상의 혈당변동은 발생하지 않았다. 이에 MAGE 에서는 1 표준편차 이상의 혈당변동만을 계산하며, 혈당변동은 증가하는 방향이나 감소하는 방향 중 한 방향만 선택하여 계산한다(Figure 4). 이외에도 CONGA(Continuous overall net glycemc action), MODD (Mean of daily differences) 등 지속적 혈당측정법을 이용한 여러 가지 혈당변동성 측정방법 등이 개발되었다.

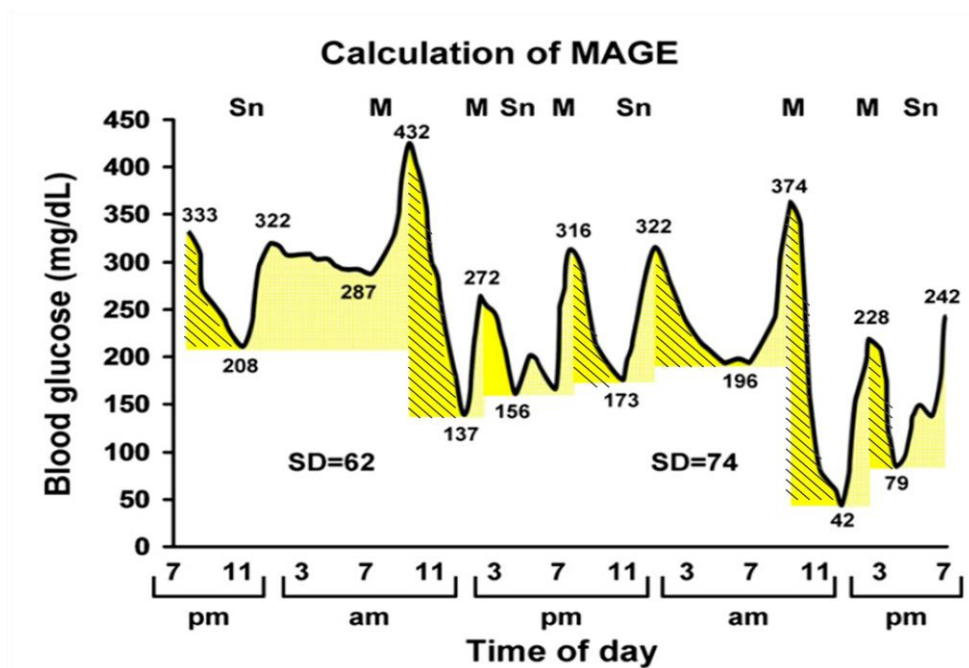


Figure 4. Continuous blood glucose analysis for 48 hours in a patient with type 1 diabetes. The qualifying excursions are shown as pairs of diagonal stripes and solid, beginning with the leftmost deflection, 333 to 208 mg/dL. The inflection component of that excursion is 208 to 432 mg/dL, which incorporates an intermediary excursion. The latter fails to qualify as an excursion on its own because one limb (322 to 287 mg/dL) fails to exceed 1 SD for that 24-h period. Note the small difference in SD from day 1 to day 2. Whether MAGE is calculated from the descending (184 mg/dL) or ascending (171 mg/dL) limbs, the values are similar. M, meal; Sn, snack. (Adapted from Service et al.^[6])

급격한 혈당변동이 산화스트레스 발생에 기여하고 이로 인하여 혈관내피세포의 기능에 이상을 유발할 수 있음은 동물실험과 인간세포를 이용한 연구에서 보고된 바 있다. 인간 텃줄정맥 내피세포를 이용한 연구에서 지속적인 고혈당에 노출되었을 때 보다 고혈당과 정상혈당에 교대로 노출되었을 때 활성산소가 과다하게 생성되었고 세포자멸사가 증가하였다.^[7] 또한 당뇨병을 치료하지 않아 지속적인 고혈당에 노출된 쥐와 간헐적으로 인슐린치료를 시행하여 혈당에 변동이 있었던 쥐를 비교한 연구에서도 간헐적인 인슐린치료를 시행한 군에서 혈관내피세포의 기능저하가 컸다.^[8] 하지만 이러한 가설을 검증하기 위한 대규모 임상실험연구는 없었고 소규모 상관연구들에서도 일관된 결과를 보여주지는 못했다. Monnier 등^[9]이 21 명의 제 2 형당뇨병 환자를 대상으로 혈당변동성 지표인 MAGE 와 산화스트레스의 지표인 free 8-iso-prostaglandin F_{2a}(8-iso-PGF_{2a})의 24 시간 소변배설량과의 관계를 분석한 연구에서는 MAGE 와 산화스트레스는 강한 양의 상관관계를 보였다. 하지만 이후 Wentholt 등^[10]이 25 명의 제 1 형당뇨병 환자를 대상으로 시행한 연구에서는 유의한 관계를 보이지 않았고, Siegelaar 등^[11]이 24 명의 제 2 형당뇨병 환자를 대상으로 시행한 연구에서도 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

급격한 혈당변동이 당뇨병 합병증에 영향을 미치는 기전은 아직 명확하지 않지만, 임상에서는 실제로 혈당변동성이 당뇨병 합병증 발생에 영향을 미치는지가 주된 관심사이다. 100 명의 제 1 형당뇨병 환자를 11 년간 추적 관찰한 연구에서 혈당의 표준편차와 미세혈관 합병증은 관련이 없었으나 말초 신경병증과는 연관성을 보였다.^[12] 이 연구결과에 따라 신경조직이 혈당변동성에 취약한 장기일 가능성이 제기되었으나 2009 년 Siegelaar 등^[13]이 DCCT 자료를

분석한 연구에서는 제 1 형당뇨병 환자에서 혈당변동성과 당뇨병성 말초신경병증은 관련이 없었다.

현재까지 밝혀진 혈당변동성과 심혈관질환의 관계는 대개 단면적 연구에 의한 것이거나, 간접적으로 혈당변동성을 추정한 결과이다. 2011년 Borg 등^[14]은 268 명의 제 1 형당뇨병 환자와 159 명의 제 2 형당뇨병 환자를 대상으로 여러 가지 혈당조절 지표와 심혈관계 위험인자의 관계에 대한 단면적 연구를 시행했다. 이 연구에서는 당화혈색소만이 심혈관계 위험 인자와 연관성을 보였고 혈당변동성 지표인 MAGE는 심혈관계 위험 인자와 연관성을 보이지 않았다.

식후 고혈당은 혈당변동성에 기여하는 인자로 간접적인 혈당변동성의 지표로 볼 수 있다. 3,370 명의 정상인을 대상으로 4 년 동안 심혈관계 질환의 발생을 추적한 연구에서 식후 고혈당이 심혈관 질환에 대한 독립적인 위험인자임을 보고하였고,^[15] 식후 혈당을 감소시키는 α -glucosidase inhibitor 인 acarbose 를 당내인성장애 환자에서 사용한 연구인 STOP-NIDDM 에서도 acarbose 를 사용한 그룹에서 심혈관계 사망률이 감소하였다.^[16] 이러한 연구 결과들로 식후 고혈당이 심혈관질환에 영향을 미치는 인자로 여겨졌으나, 2009 년 최근 급성 심근경색이 발생한 1,115 명의 제 2 형 당뇨병 환자를 대상으로 시행된 HEART2D 연구에서는 식후 고혈당과 심혈관계 사건발생 간에 관계가 없었다.^[17] 식전 인슐린치료군과 기저 인슐린치료군 간에 당화혈색소와 식전 혈당은 차이가 없었으나 식후 2 시간 혈당은 기저 인슐린치료군이 높았고, 식후 혈당 차이에도 불구하고 양 군 간에 심혈관계 사건발생에는 차이가 없었다. 이후 2011 년 Siegelaar 등^[18]이 HEART2D 연구자료에서 혈당변동성을 조사하여 혈당변동성 지표와 심혈관계 사건 발생의 관계를 재분석하였다. 혈당변동성 지표로는 1 일 7 회 자가혈당측정값으로 계산한 MAGE, 표준편차, Mean absolute

glucose(MAG)를 선택하였다. MAG 는 혈당변동의 절대값을 시간으로 나눈값의 총합으로 중환자실에 입원한 환자에서 표준편차보다 사망률과 높은 상관성을 보인바 있다.^[19] 재분석 결과 식전 인슐린치료군이 기저 인슐린치료군보다 유의하게 MAG 값이 낮았으며 MAGE 와 표준편차는 통계적 유의성은 없었지만 식전 인슐린치료군에서 낮은 경향을 보였다. 이러한 결과로 저자들은 혈당변동성이 심혈관계 사건 발생과 관련이 없음을 주장하였다. 하지만 MAG 가 혈당변동성 지표로서 아직 검증되지 않은 지표라는 점에서 한계가 있으며 표준편차와 MAGE 값이 통계적으로 유의하지 않은 점을 고려하였을 때 이에 대한 추가적인 연구가 필요 할 것으로 생각된다.

급격한 혈당변동이 혈관내피세포 기능이상을 초래하고 이로 인하여 당뇨병 합병증 발생에 기여하고 특히 심혈관계 위험과 관련이 클 것으로 생각되나 이에 대하여는 의견이 분분하고 명확한 근거도 없는 실정이다. 이에 저자는 혈당변동성과 심혈관질환의 관계를 간접적으로 알아보기 위해 제 2 형당뇨병 환자에서 혈당변동성 지표들과 심혈관질환 위험인자들과의 연관성을 분석하였다.

방법

1. 연구대상

제주대학교병원 내분비대사내과는 당뇨병 진료 시 상당수 환자에게 무상으로 자가혈당측정기 (Barozen Blood Glucose Monitoring System GM5050A, HANDOK, Seoul)를 공급하여 매달 한 차례 1 일 7 회 (매 식사 직전과 식후 2 시간 그리고 취침 전)의 자가혈당측정(self-measurement of blood glucose, SMBG)을 권유하고 있다. 본 연구는 2009 년 8 월부터 2011 년 10 월까지 제주대학교병원 내분비대사내과 외래를 방문한 당뇨병환자 중 의료진의 권유에 따라 정기적으로 하루 7 회 자가혈당측정을 시행하고, 다음의 선정기준들을 모두 만족하는 환자들의 자료를 후향적으로 수집하여 분석하였다.

1) 20 세 이상 80 세 이하, 2) 제 2 형당뇨병환자, 3) 한 달에 한번 이상의 하루 7 회 자가혈당 측정을 3 개월간 연속 시행한 경우, 4) 자가혈당측정 시행 전 2 개월간 당뇨병약제의 종류나 용량의 변경이 없었던 경우. 5) 3 개월 자가혈당측정 종료시점에 당화혈색소를 측정한 경우. 반대로 다음의 기준들 중 하나라도 해당되면 분석대상에서 제외하였다. 1) 제 1 형당뇨병(혈청 C-peptide 가 0.6 ng/mL 미만이거나 anti-GAD titer 상승이 있는 경우, 진단 당시부터 인슐린 다회 주사를 맞은 경우 또는 당뇨병성 케톤산혈증의 과거력이 있는 경우), 2) 이차적 원인의 당뇨병(약제유발성, 만성췌장염, 췌장절제술 등), 3) 연속 자가혈당을 측정한 3 개월 기간 중 당뇨병약제를 변경하거나 부신피질호르몬이 투여된 경우. 이상과 같은 선정·제외기준에 따라 236 명의 환자가 최종 분석대상으로 결정되었다. 본 연구는 제주대학교 병원

임상시험윤리위원회의 승인을 받았으며, 후향적 연구이므로 피험자동의서는 면제되었다.

2. 연구방법

연속된 3 개월 동안 한 달 간격으로 총 네 차례에 걸쳐 시행한 1 일 7 회(매 식사 직전과 식후 2 시간 그리고 취침 전) 자가혈당측정 결과로부터 표준편차와 M-value 를 계산하였다(Figure 5). 3 개월간 총 네 차례 시행한 7 회 자가혈당측정 결과로부터 각각의 표준편차를 구했으며 다시 네 개 표준편차의 평균값을 구하여 분석에 이용하였다. M-value 는 1 일 7 회 자가혈당측정 결과와 이상적인 혈당인 120mg/dL 의 비를 로그로 치환한 뒤 3 제곱 한 값들의 합과, 혈당측정횟수가 24 회 미만인 경우에 교정인자로서 혈당최고값과 최저값의 차이를 20 으로 나눈 값을 합하였다. 이렇게 계산한 M-value 값 들의 평균을 계산했다.

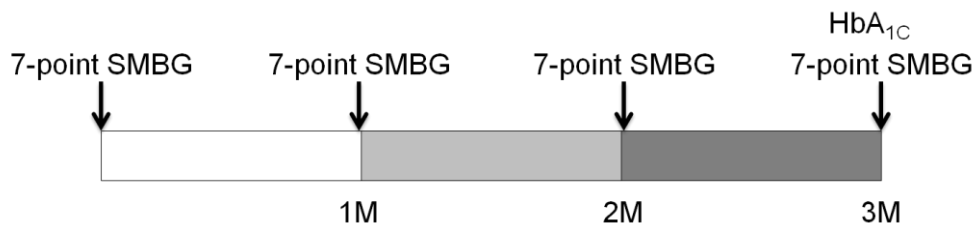


Figure 5. Measurement of seven-point self-monitoring of blood glucose(SMBG) and HbA_{1C}.

또한 3 개월 자가혈당측정 종료시점에 측정한 당화혈색소(hemoglobin A_{1c}; A_{1c})를 조사하였고 고감도 반응성 단백(High sensitivity C-reactive protein ; hsCRP), 섬유소원(fibrinogen), 요산(uric acid), 콜레스테롤(total cholesterol; TC), 중성지방(triglyceride; TG), 고밀도 지단백 콜레스테롤(high-density lipoprotein cholesterol; HDL-C), 저밀도 지단백 콜레스테롤(low-density lipoprotein cholesterol; LDL-C), 소변 알부민 크레아티닌 비 (microalbuminuria, Urine albumin:creatinine ratio;UACR) 등의 심혈관질환 위험인자도 조사하였다. 모든 대상자에서 의무기록 검토를 통해 연령, 흡연, 음주, 키, 몸무게, 허리둘레, 과거 질병력, 약물 복용력을 조사하였다.

Framingham Risk Score 는 10 년내 관상동맥질환이 발생할 확률을 추정하는 알고리즘으로, 남녀에서 심혈관질환 주요위험인자들을 성별에 따라 다른 공식에 적용하여 계산된 Framingham point 로 부터 유추하게 된다. Framingham Risk Score 계산방법은 1998 년 처음 발표되었고 당시에는 당뇨병 환자에게도 적용가능했으나, 2002 년 발표된 NCEP-ATP III^[20] 에서는 당뇨병 환자는 과거 심근경색을 앓았던 환자과 동일하게 관상동맥질환 10 년 위험도가 20% 이상이므로 Framingham Risk Score 를 계산할 필요가 없다고 기술돼 있다. 따라서 본 연구에서는 당뇨병 환자에서도 Framingham Risk Score 를 계산할 수 있는 1998 년 Wilson 등^[21]이 발표한 방법을 사용하였다.

3. 통계분석

결과는 연속변수인 경우 평균 \pm 표준편차로, 범주형 변수인 경우 분율로 제시하였으며 그래프는 평균 \pm 표준오차로 제시하였다. 혈당변동성 지표와 심혈관계 위험인자 및 다른 요인들의 관계를 알아보려고 Pearson 상관 분석을 시행하였고, 혈당변동성 지표에 영향을 주는 인자를 알아보기 위하여 위계적 회귀분석(Hierarchical regression analysis)을 시행하였다. 위계적 회귀분석에서 모델 1 은 인구사회적요인인 나이와 성별을 포함하였고 혈당변동성 지표인 표준편차와 M-value 가 평균혈당을 반영하는 점을 고려하여 당화혈색소를 포함하였다. 또한 단순상관분석에서 의미있는 상관관계를 보인 인자들, 표준편차에 대하여는 당뇨병 유병기간, 소변 알부민 크레아티닌 비 그리고 총 빌리루빈, M-value 에 대하여는 당뇨병 유병기간, 소변 알부민 크레아티닌 비, 허리둘레, 체질량 지수 그리고 중성지방을 추가하여 모델을 구성하였다. 모델 2 에서는 이미 잘 알려져 있는 심혈관계 위험인자인 고감도 반응성 단백, 섬유소원, 요산, 고밀도 지단백 콜레스테롤 그리고 저밀도 지단백 콜레스테롤을 추가하여 분석 하였다. 모델 3 에서는 심혈관계 위험인자 수치에 영향을 줄 수 있는 고지혈증약제(Statin) 투약여부를 보정하였다.

환자들의 당뇨병 치료상태에 따라 경구 혈당강하제를 복용하지 않거나 단일 약제를 복용하는 1 군, 2 개 이상의 경구 혈당강제를 복용하는 2 군, 인슐린치료를 시행하는 3 군으로 구분하여 선형 추세검정을 겸한 분산분석(ANOVA with the linear trend test)을 통해 당뇨병 치료상태에 따른 혈당변동성 지표의 평균치 변화를 알아보았다. 또한 심혈관계 위험도에 따른 혈당변동성 지표의 차이를 분석하기 위하여 Framingham Risk Score 로

추정한 10 년 관상동맥질환 위험도가 10% 미만인 저위험군, 10~20% 인 중등도 위험군, 20% 이상인 고위험군으로 분류하였고, 선형 추세검정을 겸한 분산분석(ANOVA with the linear trend test)을 시행하였다. 모든 분석은 SPSS (version 18.0)를 이용하였고 $P < 0.05$ 이면 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결과

총 236 명중 남자가 166 명(70.3%) 여자가 70 명(29.7%) 이었다. 환자의 평균 나이는 58.3 ± 8.6 세였고, 평균키는 164.0 ± 8.1 cm, 평균 체중은 70.3 ± 11.9 kg 였다. 평균 체질량지수는 26.1 ± 3.3 kg/m², 평균 허리둘레는 90.2 ± 8.3 cm 였다. 평균 HbA1c 는 $7.1 \pm 0.9\%$ 로 비교적 조절이 잘 되는 환자들이 대부분 이었고 당뇨병 유병기간은 8.7 ± 7.4 년이었다. 표준편차의 평균은 41.8 ± 15.4 , 평균 M-value 는 15.3 ± 11.8 이었다(Table 1). 상관분석 결과 표준편차는 당뇨병 유병기간, 총 빌리루빈, 소변 알부민 크레아티닌 비와 유의한 관련이 있었고 M-value 는 허리둘레, 체질량지수, 당뇨병 유병기간, 소변 알부민 크레아티닌 비, 중성지방과 의미 있는 상관관계가 있었다(Table 2, Figure 6).

평균혈당을 반영하는 당화혈색소등의 영향을 보정하고 혈당변동성 지표에 영향을 주는 인자를 파악하고자 위계적 다중 회귀분석을 시행하였다. 표준편차에 대하여 나이, 성별, 당화혈색소 그리고 상관분석에서 유의한 연관성을 보인 인자들을 추가한 모델 1 에서는 당화혈색소와 당뇨병 유병기간이 표준편차와 유의한 연관성을 보였다. 모델 2 에서는 모델 1 의 인자들 이외에 심혈관계 위험인자들을 추가하였음에도 불구하고 당화혈색소와 당뇨병 유병기간은 여전히 표준편차에 영향을 미치는 인자였으나 심혈관계 위험인자들은 유의한 연관성을 보이지 않았다. 모델 3 은 모델 2 에 고지혈증 약제 투약여부를 투입하였고 역시 당화혈색소($\beta^*=0.301, P<0.001$)와 당뇨병 유병기간($\beta^*=0.189, P=0.006$)만이 유의한 관계를 보였다(Table 3). 또 다른 혈당변동성 지표인 M-value 에 대한 위계적 다중 회귀분석에서도 나이, 성별, 당화혈색소, 그리고 상관분석에서 유의한 연관성을 보인 요인을 투입한 모델 1 에서 당화혈색소와 당뇨병

유병기간이 유의한 연관성을 보였고 심혈관계 위험인자를 추가로 투입한 모델 2 와 모델 2 에 고지혈증 약제 투약여부를 투입한 모델 3 에서도 당화혈색소($\beta^*=0.543$, $P < 0.001$)와 당뇨병 유병기간($\beta^*=0.141$, $P = 0.017$) 만이 M-value 에 영향을 미치는 요인이었다(Table 4).

당뇨병 치료상태에 따라 환자들을 세 군으로 나누고 선형 추세검정을 겸한 분산분석(ANOVA with the linear trend test)을 통하여 각 군 간의 혈당변동성 지표의 평균을 비교하였다. 경구 혈당강하제를 복용하지 않거나 단일 약제를 복용하는 환자는 68 명(28.8%) 였고 두 개 이상의 경구 혈당강제를 복용하는 환자는 141 명(59.7%), 인슐린치료를 시행하는 환자는 27 명(12.4%)이었으며 당뇨병 치료단계가 높아질수록 표준편차($P < 0.001$, P for trend < 0.001)와 M-value($P < 0.001$, P for trend < 0.001)는 선형적으로 유의하게 증가하였다(Table 5, Fig 6). 또한 Framingham Risk Score 로 추정된 10 년 관상동맥질환 위험도에 따라 환자를 세 군으로 나누어 선형 추세검정을 겸한 분산분석(ANOVA with the linear trend test)을 시행하였을 때 표준편차($P = 0.296$, P for trend $= 0.915$)와 M-value($P = 0.215$, P for trend $= 0.920$)는 각 군 간에 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Table 6, Figure 7).

Table 1. Baseline clinical and laboratory characteristics of the subjects

Number (n)	236	Fibrinogen (mg/dL)	282.0 ± 62.4
Sex (M/F)	166/70	Uric acid (mg/dL)	5.2 ± 1.3
Age (years)	58.3 ± 8.6	ALT (IU/L)	31.4 ± 20.1
Smoking (%)	41 (17.4)	GGT (IU/L)	41.2 ± 42.4
Height (cm)	164.0 ± 8.1	TC (mg/dL)	172.3 ± 35.8
Body weight (kg)	70.3 ± 11.9	TG (mg/dL)	131.8 ± 83.9
BMI (kg/m ²)	26.1 ± 3.3	HDL cholesterol (mg/dL)	47.9 ± 11.6
WC (cm)	90.2 ± 8.3	LDL cholesterol (mg/dL)	104.7 ± 32.8
Systolic BP (mmHg)	138.3 ± 17.8	Apo B (mg/dL)	100.3 ± 58.8
Diastolic BP (mmHg)	82.0 ± 10.4	Apo A1(mg/dL)	142.2 ± 26.2
Duration of DM (years)	8.7 ± 7.4	Urine albumin:creatinine ratio (mg/gCr)	175.0 ± 430.1
C-peptide (ng/mL)	2.2 ± 0.9	Ankle-brachial pressure index (ABI)	1.14 ± 0.12
HbA _{1C} (%)	7.1 ± 0.9	Standard deviation (SD)	41.8 ± 15.4
Creatinine (mg/dL)	1.1 ± 0.2	M-value	15.3 ± 11.8
hsCRP (mg/dL)	0.14 ± 0.27	Use of statin (%)	114 (48.3)

Values are presented as n (%) or mean ± standard deviation (S.D.).

BMI, body mass index; WC, waist circumference; Systolic BP, Systolic blood pressure; Diastolic BP, Diastolic blood pressure; HbA_{1C}, hemoglobin A_{1C}; hsCRP, High sensitivity C-reactive protein ; ALT, Alanine transaminase; GGT, Gamma-glutamyl transpeptidase; TC, Total cholesterol; TG, Triglyceride; HDL-Cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-Cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol; Apo B, Apolipoprotein B; Apo A1, Apolipoprotein A1.

Table 2. Pearson's correlation between indices of glycemic variability and cardiovascular risk factors

	SD		M-value	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
BMI (kg/m ²)	0.062	0.341	0.129	0.049
WC (cm)	0.092	0.161	0.163	0.013
Duration of DM (years)	0.291	<0.001	0.301	<0.001
HbA _{1C} (%)	0.396	<0.001	0.613	<0.001
Systolic BP (mmHg)	0.101	0.124	0.075	0.251
Diastolic BP (mmHg)	0.067	0.306	0.007	0.911
hsCRP (mg/dL)	-0.046	0.481	0.013	0.840
Fibrinogen (mg/dL)	-0.069	0.288	-0.009	0.890
Uric acid (mg/dL)	-0.122	0.061	-0.068	0.296
Total bilirubin (mg/dL)	-0.147	0.024	-0.114	0.081
GGT (IU/L)	-0.010	0.882	0.006	0.925
Creatinine (mg/dL)	-0.041	0.533	-0.052	0.428
Urine albumin:creatinine ratio (mg/gCr)	0.144	0.028	0.210	0.001
TC (mg/dL)	-0.042	0.523	-0.021	0.745
TG (mg/dL)	0.075	0.252	0.181	0.005
HDL cholesterol (mg/dL)	-0.019	0.766	-0.071	0.278
LDL cholesterol (mg/dL)	-0.067	0.302	-0.053	0.415
Ankle-brachial pressure index (ABI)	0.004	0.949	0.009	0.898

SD, standard deviation; BMI, body mass index; WC, waist circumference; Systolic BP, Systolic blood pressure; Diastolic BP, Diastolic blood pressure; HbA_{1C}, hemoglobin A_{1C}; hsCRP, High sensitivity C-reactive protein; ALT, Alanine transaminase; GGT, Gamma-glutamyl transpeptidase; TC, Total cholesterol; TG, Triglyceride; HDL-Cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-Cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol.

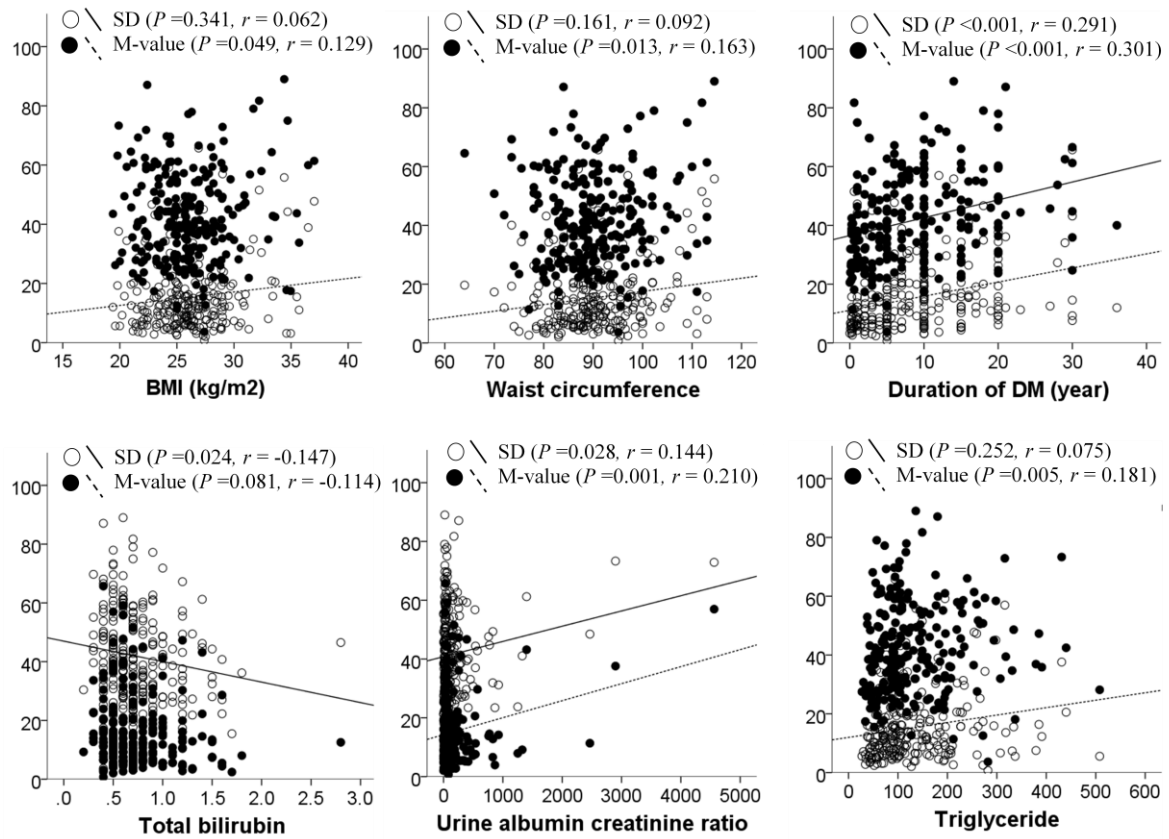


Figure 6. Plots of Pearson's correlation between indices of glycemic variability and cardiovascular risk factors. SD, standard deviation; BMI, body mass index.

Table 3. Hierarchical regression analysis between indices of standard deviation and cardiovascular risk factors

Variables	Model 1 (R ² =0.184)		Model 2(R ² =0.194)		Model 3(R ² =0.184)	
	β^*	<i>p</i>	β^*	<i>p</i>	β^*	<i>P</i>
Age	0.013	0.842	0.022	0.735	0.024	0.714
Sex	-0.012	0.841	0.015	0.819	0.015	0.829
HbA _{1C}	0.333	<0.001	0.301	<0.001	0.302	<0.001
Duration of DM(years)	0.185	0.005	0.200	0.003	0.189	0.006
UACR	0.045	0.471	0.078	0.223	0.081	0.210
Total bilirubin	-0.080	0.199	-0.089	0.169	-0.091	0.162
WC			0.132	0.054	0.136	0.051
hsCRP			-0.037	0.567	-0.038	0.561
Fibrinogen			-0.119	0.067	-0.119	0.070
Uric acid			-0.068	0.330	-0.070	0.325
HDL-C			-0.011	0.861	-0.010	0.878
LDL-C			-0.040	0.521	-0.049	0.489
Use of statin					-0.023	0.749

β^* , partial regression coefficient; R², Adjusted R-squared

HbA_{1C}, hemoglobin A_{1C}; UACR, Urine albumin:creatinine ratio; WC, waist circumference; hsCRP, High sensitivity C-reactive protein; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol

Table 4. Hierarchical regression analysis between indices of M-value and cardiovascular risk factors

Variables	Model 1(R ² =0.413)		Model 2(R ² =0.407)		Model 3(R ² =0.400)	
	β^*	<i>p</i>	β^*	<i>p</i>	β^*	<i>P</i>
Age	0.063	0.245	0.068	0.218	0.077	0.183
Sex	0.048	0.397	0.061	0.301	0.062	0.303
HbA _{1C}	0.536	<0.001	0.539	<0.001	0.543	<0.001
Duration of DM(years)	0.153	0.008	0.154	0.009	0.141	0.017
UACR	0.057	0.293	0.077	0.183	0.080	0.172
WC	0.145	0.151	0.161	0.117	0.159	0.127
BMI	-0.007	0.940	-0.019	0.853	-0.007	0.942
TG	0.092	0.100	0.081	0.191	0.088	0.164
hsCRP			-0.038	0.495	-0.041	0.470
Fibrinogen			-0.060	0.278	-0.059	0.297
Uric acid			0.021	0.731	0.020	0.739
HDL-C			-0.019	0.749	-0.015	0.808
LDL-C			-0.039	0.475	-0.059	0.345
Use of statin					-0.045	0.468

β^* , partial regression coefficient; R², Adjusted R-squared

HbA_{1C}, hemoglobin A_{1C}; UACR, Urine albumin:creatinine ratio; WC, waist circumference; BMI, body mass index; TG, Triglyceride; hsCRP, High sensitivity C-reactive protein; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

Table 5. Analysis of variance (**ANOVA**) for comparing mean values of glycemic variability indices across grade of diabetes treatment

	Treatment			<i>p</i> ANOVA	<i>p</i> TREND
	0~1 OHA	≤ 2 OHA	Insulin therapy		
Number (%)	68(28.8)	141(59.7)	27(12.4)		
Duration of DM (years)	4.24 ± 0.65	9.46 ± 0.56	16.33 ± 1.58	<0.001	<0.001
SD	35.49 ± 1.63	42.60 ± 1.21	53.83 ± 3.35	<0.001	<0.001
M-value	10.90 ± 1.10	15.28 ± 0.86	26.55 ± 3.26	<0.001	<0.001

Values are presented as mean ± standard error (S.E.).

OHA, Oral hypoglycemic agent; SD, standard deviation

*p*ANOVA, *p* value by ANOVA

*p*TREND, *p* value by the test for linear trend

Table 6. Analysis of variance (**ANOVA**) for comparing mean values of glycemic variability indices across Framingham Risk Score

	10-YR CHD (%)			<i>p</i> ANOVA	<i>p</i> TREND
	Low risk	Moderate risk	High risk		
Number (%)	80 (33.9)	92 (39.0)	61 (25.8)		
SD	39.82 ± 1.65	42.99 ± 1.57	42.14 ± 2.09	0.384	0.371
M-value	13.76 ± 1.25	16.24 ± 1.25	15.43 ± 1.53	0.376	0.403

CHD, Coronary heart disease; SD, standard deviation; Low risk, 10-YR CHD <10% ; Moderate risk, 10% ≤10-YR CHD<20%; High risk, 10-YR CHD ≥20%.

*p*ANOVA, *p* value by ANOVA

*p*TREND, *p* value by the test for linear trend

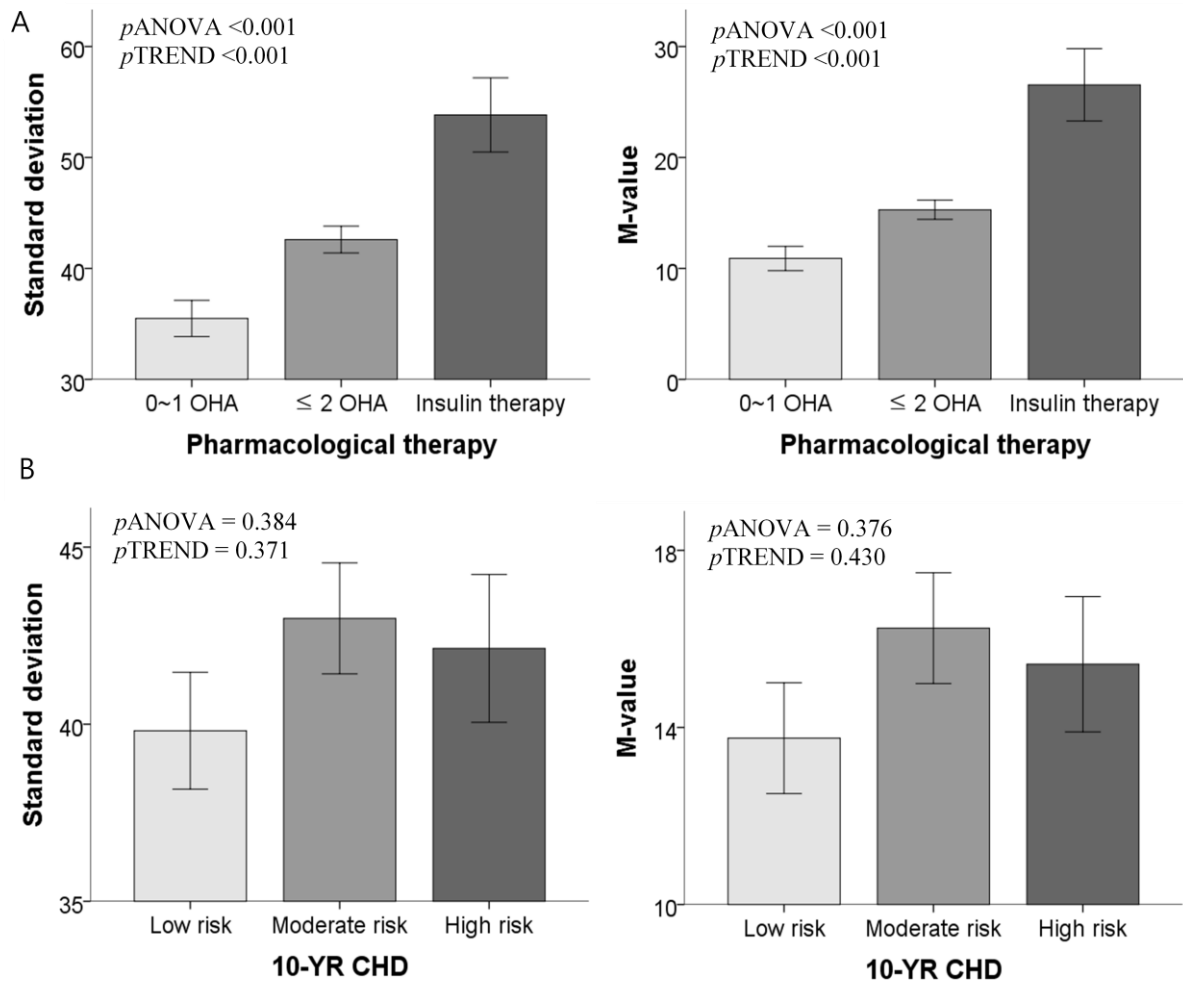


Figure 7. Plots of glycemic variability indices according to grade of diabetic treatment (A) and 10 year coronary heart disease risk(B).
 CHD, Coronary heart disease; Low risk, 10-YR CHD <10% ; Moderate risk, 10% ≤10-YR CHD<20%; High risk, 10-YR CHD ≥20%.
*p*ANOVA, *p* value by ANOVA
*p*TREND, *p* value by the test for linear trend
 Error bars indicates standard error.

고찰

혈당변동성 지표의 선택

여러 가지 혈당변동성 지표 중 본 연구에서는 표준편차와 M-value 를 사용하여 연구를 진행하였다. 표준편차는 한계점에도 불구하고 이전부터 많은 연구에서 사용되어 왔으며, 혈당변동성을 가장 잘 반영할 것으로 생각되는 지표인 MAGE 와도 높은 상관관계를 보였다.^[22] 지속적 혈당측정을 통한 여러 가지 혈당변동성 지표들이 개발되고 있으나 현재까지는 MAGE 가 가장 믿을 만한 지표로 여겨지고 있다. 하지만 본 연구에서는 지속적 혈당측정을 시행하지 않아 MAGE 를 계산할 수 없었던 것이 한계점이라 할 수 있다. 이전 몇몇 연구에서는 1 일 7 회 자가혈당 측정값을 가지고 MAGE 를 계산하기도 하였으나, 1 일 7 회 혈당측정으로는 하루 중 혈당의 변화양상을 정확하게 반영할 수 없어 본 연구에서는 이 방법을 고려하지 않았다.

혈당변동성에 영향을 미치는 인자

단순상관분석에서 혈당의 표준편차와 M-value는 소변 알부민 크레아틴 비와 유의한 양의 상관관계를 보였다. 소변 알부민 크레아틴 비는 당뇨병 미세혈관 합병증인 당뇨병성 신증을 반영하는 지표이나,^[23] 독립적인 심혈관계 위험인자이기도 하다.^[24] 당화혈색소의 경우에도 표준편차와 M-value에 대하여 강한 양의 상관관계를 보였으나 두 가지 혈당변동성 지표가 모두 평균혈당을 반영하기 때문에 이러한 결과가 나왔을 것으로 생각하였다. 이에 당화혈색소 등의 인자를 보정하고 혈당변동성과 심혈관계 위험인자의 연관성을 알아보고자 위계적 회귀분석을 시행하였다. 모델1에서 당화혈색소, 나이, 성별 그리고 단순

상관분석에서 의미 있는 연관성을 보인 인자들을 포함하여 분석하였고 다른 심혈관계 위험인자들은 관련성이 소실되었으나 당뇨병 유병기간의 경우에는 당화혈색소로 보정하여도 표준편차와 M-value에 대하여 통계적으로 유의한 연관성을 보였다. 모델2에서는 이미 알려져있는 심혈관계 위험인자인 고감도 반응성 단백, 섬유소원, 요산, 고밀도 지단백 콜레스테롤 그리고 저밀도 지단백 콜레스테롤등을 투입하였고 모델 3에서는 고지혈증약제 투약여부를 투입하였으나 여전히 당화혈색소와 당뇨병 유병기간 만이 표준편차와 M-value에 대하여 유의한 영향을 미치는 인자였다. 회귀분석 결과에 따르면 이미 예상하였던 대로 당화혈색소가 혈당변동성 지표에 영향을 크게 미치는 인자였고 또한 당뇨병 유병기간이 당화혈색소와는 독립적으로 혈당변동성에 영향을 미치는 인자였다.

혈당변동성의 심혈관질환에 대한 영향

본 연구에서 심혈관계 위험인자는 단순 상관분석에서 혈당변동성 지표와 유의한 상관성을 보였으나 다중 회귀분석에서는 유의한 연관성을 보이지 않았다. 또한 각각의 위험인자와의 관계보다는 포괄적인 심혈관계 질환 발생 위험도와 혈당변동성의 관계를 알아보기 위해 Framingham Risk Score 로 계산한 10년 관상동맥질환 추정 위험도에 따라 환자를 세 군으로 나누어 분석하였다. 분석 결과 저위험군, 중간위험군, 고위험군 간의 표준편차와 M-value의 평균은 유의한 차이가 없었으므로 심혈관계 위험도와 혈당변동성 간 연관성이 적음을 구체적으로 재확인할 수 있었다.

한편 Su등^[25]은 제2형당뇨병 환자에서 혈당변동성과 심혈관질환의 연관성을 보고하였다. 이들은 흉통으로 내원하여 심장혈관조영술을 시행한 344명의

제2형당뇨병 환자를 대상으로 지속적 혈당측정을 시행하였다. 252명이 혈관 조영술에서 관상동맥질환이 발견되었고 이 환자들의 MAGE 평균은 3.7 ± 1.4 mmol/L였으나 관상동맥질환이 발견되지 않은 92명의 MAGE 평균은 3.2 ± 1.2 mmol/L 로 유의한 차이를 보였다. 또한 관상동맥질환의 중증도를 Gensini score로 평가하여 시행한 다중 회귀분석에서는 나이, MAGE, 당화혈색소, 고감도 반응성 단백질이 관상동맥질환에 대한 독립적인 위험 인자였다. 하지만 이 연구는 흉통을 주소로 내원하여 심장혈관조영술이 예정되어있던 환자를 대상으로 하였기 때문에 연구에 참여한 환자들의 심혈관질환 위험도가 일반적인 제2형당뇨병 환자에 비해 높았고, 심혈관질환 발생이 아닌 관상동맥질환 여부에 따라 환자 군을 나누어 비교하여 이러한 결과를 보였을 것으로 생각된다.

당뇨병 유병기간과 췌장 베타세포 기능저하

제2형당뇨병은 인슐린저항성이 발생하고 이후 인슐린분비장애가 동반되어 발생하는 것으로 알려져 있다.^[26] 인슐린저항성이 발생하면 혈당의 항상성을 유지하기 위하여 초기에는 인슐린분비능이 증가한다. 이후 인슐린분비능의 이상이 발생하는데, 초기에는 대개 경미하고 식후 인슐린분비에만 이상이 발생하지만 결국 인슐린분비능의 이상은 점차 진행되어 전반적인 인슐린분비장애가 발생한다. 제2형당뇨병 환자에서 점진적인 인슐린분비능 감소의 명확한 원인은 밝혀지지 않았으나 유전적 이상에 의한 췌장 베타세포의 파괴가 관여할 것으로 생각되며, 유병기간이 오래된 제2형당뇨병 환자에서 췌장 베타세포 용적이 약 50%로 감소하였다.^[27] 또한 고혈당이나 유리지방산의 증가도 섬세포(islet cell)기능 이상에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.

본 연구에서는 제2형당뇨병 환자에서 유병기간이 당화혈색소와는 독립적으로

혈당변동성에 영향을 미치는 인자였다. 당뇨병 유병기간이 췌장 베타세포 기능과 밀접한 연관이 있음을 고려하였을 때 췌장 베타세포 기능이 혈당변동성에 영향을 미칠것으로 보인다. 경구당부하검사, glucagon 자극검사 또는 혼합식자극검사(mixed meal stimulation test) 등의 C-peptide 자극치를 이용하면 췌장 베타세포 기능을 평가할 수 있으나 본 연구에서는 자극검사를 시행하지 않아 베타세포 기능은 알 수 없었다.

당뇨병 치료상태와 당뇨병 유병기간, 그리고 혈당변동성의 관계

UKPDS 연구에서 보여주었듯이 제2형당뇨병에서는 적극적인 치료를 시행하여 당화혈색소를 7% 이하로 조절하여도 대부분의 환자는 시간이 경과하면서 혈당조절이 불량해지고 결국 복합약제를 사용하게 된다.^[28] 이는 유병기간에 따른 췌장 베타 세포의 점진적인 기능 저하에 기인하는 것으로 생각되며 이에 본 연구에서는 당뇨병 치료상태에 따라 환자를 세 군으로 나누어 혈당변동성과의 관계를 알아보았다. 제2형당뇨병 발병 초기에는 생활습관교정과 동시에 메트포르민을 사용한 단일 약물치료를 시행한다. 단일 약제 사용에도 혈당이 조절되지 않을 경우에는 설폰요소제나 dipeptidyl peptidase-4 억제제, Thiazolidinedione, alpha-glucosidase inhibitor 등을 추가한다. 2제요법 시행에도 혈당조절이 되지 않을 경우에는 이전 사용하지 않았던 약물중 하나를 추가하여 3제요법을 시행하고 이후에도 혈당조절이 되지 않으면 다회 인슐린 피하주사 치료를 시작한다. 인슐린치료는 하루 한번 지속형 인슐린 피하 주사를 시행하는 기저 인슐린치료부터 시작하고 이후 혈당조절이 원활하지 않으면 식전 초속효성 인슐린을 추가한다. 본 연구에서는 생활습관교정을 시행하거나 한 가지 경구약제만 투약하는 경우를 첫 번째 군, 두 가지 또는 세 가지 경구약제를 투여

하는 경우를 두 번째 군 그리고 인슐린 주사치료를 시행하는 환자를 세 번째 군으로 분류하였으며, 각 군의 평균 당뇨병 유병기간은 4.24년, 9.46년, 16.33년으로 치료단계가 높아질수록 유병기간이 증가하였다. 따라서 본 연구에서 적용한 약제 종류와 개수에 따른 분류가 당뇨병의 증증도와 잘 비례했다고 말할 수 있다. 혈당변동성 지표인 표준편차와 M-value의 평균 또한 각 군 간에 유의한 차이가 있었고 치료단계가 높아질수록 선형적으로 유의하게 증가하였다. 이러한 결과들을 종합하였을 때 유병기간 경과에 따른 췌장 베타세포 기능 저하가 혈당변동성에 영향을 미치는 것으로 보인다. 이는 2009년 Kohnert등^[29]이 59명의 제2형당뇨병 환자에서 혈당변동성과 췌장 베타세포 기능저하의 관계를 분석한 연구 결과와도 유사하다. 이들은 지속적 혈당측정을 통하여 MAGE를 계산하였고 복합 경구 당부하와 관련된 혈당과 C-peptide 변화를 측정하여 인슐린 분비 모델^[30]에 적용하여 기저 췌장 베타세포 기능과 식후 췌장 베타세포 기능을 평가했다. 이 연구에서 MAGE는 경구 혈당 강하제를 복용하지 않는 환자군에서는 식후 췌장 베타세포 기능과 강한 양의 상관관계를 보였으나 약제 투약 군에서는 유의한 상관성을 보이지 않았다. 하지만 다중 회귀분석에서는 식후 췌장 베타세포 기능과 경구 혈당 강하제 투약 여부가 MAGE에 대한 독립적인 영향을 미치는 인자로 밝혀졌다.

연구의 제한점

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 먼저 후향적 연구가 가지는 한계점을 들 수 있겠고 두 번째로 제 2 형당뇨병 환자에서 혈당변동성이 심혈관질환에 미치는 영향을 알아보려고 하였으나 실제 심혈관질환 발생을 직접 측정할 수 없어 대신 혈당변동성 지표와 심혈관 위험인자들과의 관계를 분석하여 간접적으로 평가하였다는 점이다. 본 연구에서는 단면적 연구의

제한점으로 인해 심혈관계 사건 발생을 추적 할 수 없었고 이에 Framingham Risk Score 를 이용해 분석하였다. 세 번째 제한점은 혈당변동성의 지표로 1 일 7 회 자가혈당측정을 통한 표준편차와 M-value 를 사용하였다는 점이다. 물론 지속적 혈당측정 방법에 의한 MAGE 방법 등이 혈당변동성을 반영하는 지표로 최근 주목받고 있으나 아직까지 혈당변동성 지표중에 어떤 것이 가장 믿을만한가에 대하여는 논란의 여지가 있다. 또한 실제로 지속적 혈당측정 방법은 임상에서 적용하기 힘든 반면 자가혈당측정을 통한 혈당변동성 추정 방법이 임상에서 널리 사용되고 있음을 고려하였을 때 본 연구에서 사용한 표준편차와 M-value 또한 혈당변동성 지표로서 그 의미가 있을 것으로 생각한다. 또한 표준편차와 M-value 가 평균 혈당도 반영하는 지표이기 때문에 당화혈색소로 보정하여 분석을 시행하였다.

요약

본 연구의 결과를 요약하면 심혈관계 위험인자보다는 당뇨병 유병기간이 혈당변동성에 영향을 미치는 인자였으며, 또한 관상동맥질환 위험도보다는 당뇨병 치료 단계가 높아 질수록 혈당변동성은 증가했다. 결론적으로 혈당변동성은 심혈관계 합병증보다는 유병기간에 따라 점차 저하되는 췌장 베타세포 기능을 반영하는 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Anonymous The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995;44:968–983.
2. DeVries JH. Glucose variability: Where it is important and how to measure it. *Diabetes* 2013;62:1405–1408.
3. Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev* 2010;31:171–182.
4. SCHLICHTKRULL J, MUNCK O, JERSILD M. M-value, an index for blood sugar control in diabetics. *Ugeskr Laeger* 1964;126:815–820.
5. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 1970;19:644–655.
6. Service FJ. Glucose variability. *Diabetes* 2013;62:1398–1404.
7. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A. 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;52:2795–2804.
8. 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;52:952–961.
9. 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;295:1681–1687.
10. Wentholt IM, Kulik W, Michels RP, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:183–190.
11. 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.

12. Bragd J, Adamson U, Backlund 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;34:612–616.
13. Siegelaar SE, Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL, Hoekstra JB, Devries JH. Glucose variability does not contribute to the development of peripheral and autonomic neuropathy in type 1 diabetes: Data from the DCCT. *Diabetologia* 2009;52:2229–2232.
14. Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, et al. HbA(1)(c) and mean blood glucose show stronger associations with cardiovascular disease risk factors than do postprandial glycaemia or glucose variability in persons with diabetes: The A1C-derived average glucose (ADAG) study. *Diabetologia* 2011;54:69–72.
15. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB S, Wilson PW, Framingham Offspring Study. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: The framingham offspring study. *Diabetes Care* 2002;25:1845–1850.
16. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: The STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486–494.
17. 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;32:381–386.
18. 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;34:855–857.
19. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, Devries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2010;38:838–842.
20. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143–3421.
21. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837–1847.

22. Rodbard D. New and improved methods to characterize glycemic variability using continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2009;11:551–565.
23. Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:930–937.
24. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Jensen JS. Urinary albumin excretion. an independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1992–1997.
25. Su G, Mi S, Tao H, et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:19–2840–10–19.
26. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. the triumvirate: Beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37:667–687.
27. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:102–110.
28. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK prospective diabetes study (UKPDS) group. *JAMA* 1999;281:2005–2012.
29. Kohnert KD, Augstein P, Zander E, et al. Glycemic variability correlates strongly with postprandial beta-cell dysfunction in a segment of type 2 diabetic patients using oral hypoglycemic agents. *Diabetes Care* 2009;32:1058–1062.
30. Hovorka R, Chassin L, Luzio SD, Playle R, Owens DR. Pancreatic beta-cell responsiveness during meal tolerance test: Model assessment in normal subjects and subjects with newly diagnosed noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:744–750.