proLékaře.cz | 15.7.2025

Glykemická variabilita: má význam jej stanovenie v klinickej praxi?

Emil Martinka

Národný endokrinologický a diabetologický ústav, diabetologické oddelenie, primár doc. MUDr. Emil Martinka, PhD., Ľubochňa

Hlavným terapeutickým úsilím v manažmente ochorenia diabetes mellitus je snaha o efektívne zníženie glykémie. V poslednom období sa však stále častejšie vynára potreba, aby úprava glykémie bola bezpečná (t.j. neviedla k riziku hypoglykémie) a bola vyjadrená nielen priemernou glykémiou, resp. HbA_{1c}, ale aj výkyvmi glykémie v priebehu dňa (**vnútrodenné oscilácie**), prípadne výkyvmi v rovnakých obdobiach rôznych dní po sebe (**medzidenné variácie**).

Pacienti s rovnakou hodnotou HbA_{1c} môžu mať totiž úplne rozdielne hladiny glykémií v priebehu dňa, čo ovplyvňuje aj ich prognózu. Rovnaká hladina HbA_{1c} (napríklad 6,8 %) môže tak odrážať veľmi dobrú glykemickú kontrolu s glykémiami v priebehu dňa v rozsahu cca 4–8 mmol/l, ako aj zlú glykemickú kontrolu s veľmi častými hypoglykémiami a výraznými hyperglykémiami. Tieto výkyvy glykémie – **glykemická variabilita**, pokiaľ sú nadmerné, znamenajú pre organizmus dokonca väčšie riziko (nebezpečie) než samotná zvýšená glykémia.

Nadmerná glykemická variabilita zvyšuje morbiditu aj mortalitu pacientov, najmä u pacientov s akútnymi ochoreniami a komplikáciami vyžadujúcimi hospitalizáciu na jednotkách intenzívnej starostlivosti (JIS). Vedie k poruchám na úrovni viacerých tkanív, ako sú nervové bunky, bunky prevodového systému srdca, endotel ciev, pericyty retiny, podocyty glomerulov a pod, čo urýchľuje rozvoj komplikácií. V patogénnych mechanizmoch sa uplatňuje akcentácia oxidačného stresu, aktivácia sympatika, indukcia glykácie, indukcia prokoagulačného stavu, zvýšenie hladín adhezívnych proteínov, indukcia chronického subklinického zápalu a ďalšie mechanizmy.

Pre klinickú prax sú okrem vyššie uvedeného dôležité aj nasledovné vzťahy. Glykemická variabilita predikuje výskyt asymptomatických hypoglykémií, inými slovami, výskyt asymptomatických hypogykémií stúpa so stúpajúcou glykemickou variabilitou. Negatívny efekt nadmernej glykemickej variability na organizmus sa uplatňuje už v najskorších štádiách ochorenia, vrátane prediabetických. Terapeutické ovplyvnenie (redukcia) glykemickej variability sa spája s úpravou laboratórnych aj paraklinických markerov aterosklerózy (napr. pokles prozápalových cytokínov, redukcia IMT karotíd atď) a lepšou prognózou pacientov vrátane nižšej úmrtnosti na JIS.

Na glykemickú variabilitu ako zásadný faktor glykemickej kontroly je potrebné myslieť a aktívne ju u jednotlivých pacientov vyšetrovať a súčasne voliť také stratégie liečby, ktoré prispievajú k redukcii glykemickej variability. Je veľmi výhodné a žiaduce, ak liečba kopíruje prirodzený vývoj ochorenia a kontroluje nielen pokles glykémie v absolútnom zmysle slova, ale tento efekt dosahuje pri nízkom riziku hypoglykémie a nízkej glykemickej variabilite.

Aj keď zatiaľ neexistuje zlatý štandard uznaný ako metodika pre stanovenie glykemickej variability, Hill so spolupracovníkmi navrhli normálne referenčné hodnoty pre priemernú koncentráciu glukózy v tkanivách a glykemickú variabilitu u zdravých ľudí bez diabetu, vychádzajúc z meraní pomocou kontinuálneho glykemického monitoringu (CGM) s aproximáciou na viaceré predtým používané parametre/vzorce/indexy pre výpočet glykemickej variability ako štandardná odchýlka, M-value, index MAGE a ďalšie (tab. 1). Navrhnuté normy sú uvedené v tab. 2 a podľa autorov tieto hodnoty môžu byť použité v klinickej praxi bez ohľadu na vek s výnimkou použitia u gravidných žien, detí, či adolescentov.

Keďže podľa súčasne platných indikačných obmedzení pre kontinuálny monitoring glykémií (CGMS) sa tento pre pacientov s diabetes mellitus 2. typu liečených perorálnymi antidiabetikami neuhrádza (a je momentálne pre väčšinu týchto pacientov ekonomicky nedostupný), alternatívne je možno pri hodnotení glykemickej variability vychádzať z parametrov SD alebo indexu MAGE, ktoré využívajú výpočet podľa vzorca z glykémií veľkého glykemického profilu. Pre zjednodušenie výpočtu bol v spolupráci Slovenskou diabetologickou spoločnosťou a spoločnosťou Novartis vytvorený jednoduchý software pre výpočet 2 základných hodnôt (SD a index MAGE), ktorý nájdete ako prílohu tohto čísla časopisu, alebo na webovej stránke SDS: <http://www.diaslovakia.sk>.

Smerodajná odchýlka (SD) je používaná najčastejšie ako jednoduchý výpočet smerodajnej odchýlky od priemernej glykémie. Za **normálny** sa považuje **rozsah hodnôt SD od 0 (ak by boli všetky glykémie rovnaké) po 3,0.**

proLékaře.cz | 15.7.2025

Tab. 1. Porovnanie glykemickej variability s hladinami glukózy [10]

Measure	*Formulae*	*Variables*
M-value*[15]	$M = \frac{\sum_{i=t_1}^{t_k} \left\lvert 10 \times \log \frac{G_i \times 18}{IGV} \right\rvert^3}{N}$	G = glucose measured IGV = ideal glucose value k = total number of observations N = total number of readings
MAGE[16]	$MAGE = \sum_x^{\lambda} \text{ if } \lambda > v$	λ = blood glucose changes from peak to nadir x = number of valid observations v = 1 SD of mean glucose for a 24-h period
Lability Index[17]	$LI = \sum_{n=1}^{N-1} \frac{(G_n - G_{n+1})^2}{(t_{n+1} - t_n)}$	G = glucose measured N = total number of readings in a week t = time
ADRR*[18]	$ADDR = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^{N} [LR + HR]$	N = total number of readings LR = risk value attributed to low glucose HR = risk value attributed to high glucose
J-Index[19]	$J = 0.324 \times (MBG + SD)^2$	MBG = mean glucose levels SD = SD of glucose levels
LBGI/HBGI*[20]	$LBGI = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} rl(x_i) \quad HBGI = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} rh(x_i)$	N = number of readings rl = risk value associated with a low glucose (if $x < 0$) rh = risk value associated with a high glucose (if $x > 0$) x = nonlinear transformation of glucose measured
CONGA[21]	$CONGA = \sqrt{\frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} (D_t - \overline{D})^2}{k-1}}$ $\overline{D} = \frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} D_t}{k} \quad D_t = G_t - G_{t-m}$	k = number of observations with an observation $n \times 60$ min ago $m = n \times 60$ G = glucose measured
MODD[22]	$MODD = \frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} \lvert G_t - G_{t-1440} \rvert}{k}$	k = number of observations with an observation 24 h ago G = glucose measured t = time (in min)
GRADE*[23]	$GRADE = \text{median}(425 \times \{\log[\log(G_n)] + 0.16\}^2)$	G = glucose measured
MAG[24]	$MAG = \frac{\sum_{n=1}^{N-1} (G_n - G_{n+1})}{T}$	G = glucose measured N = number of glucose measurements T = total time (in h)

Glukóza bola meraná v mmol/l.

* Metódy indikované k stanoveniu kvality glykémie. Tri z meraní definovali dobrú kontrolu u diabetikov 2. typu: **M-value** 0 ≤ M ≤ 18 dobrá kontrola, 19 ≤ M ≤ 31 primeraná kontrolu, 32 ≤ M zlá kontrola; **J-index** 10 ≤ J ≤ 20 ideálna kontrola, 20 < J ≤ 30 dobrá kontrola, 30 < J ≤ 40 zlá kontrola, J > 40 nedostatočná kontrola; **GRADE** medián < 5 dobrá kontrola.

G – nameraná glukóza; **HR** – hodnota rizika pri vysokej glukóze; **IGV** – ideálna hodnota glukózy; **k**(M-VALUE) – celkový počet pozorovaní; **k**(CONGA) – počet pozorovaní s pozorovaním n × 60 min pred; **k**(MODD) – počet pozorovaní s pozorovaním 24 h pred; **LR** – hodnota rizika pri nízkej glukóze; **λ** – kolísanie hladín glykémie v rozmedzí od vrcholu k nadiru; **MBG** – stredná hodnota hladín glukózy; **N** – množstvo údajov/meraní; **SD** – SD hladín glukózy; **rh** – hodnota rizika pri vysokej glukóze (x > 0); **rl** – hodnota rizika pri nízkej glukóze (x < 0); **T** – celkový čas (v hodinách); **t** – čas (v minutách) v – 1 SD stredné hodnoty glukózy pre 24-hodinové obdobie; **x**(MAGE) – počet validných pozorovaní; **x**(LBGI) – nelineárna transformácia nameranej glukózovej hodnoty

ostané skratky viď tab. 2

Index MAGE – priemerná amplitúda glykemických exkurzií. Počíta sa podľa vzorca (tab. 1). Za **normálny** sa považuje **rozsah hodnôt MAGE od 0 po 2,8**.

Literatúra

1. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 2001; 414(6865): 813–820.

2. Monnier L, Colette C, Owens D. The glycemic triumvirate and diabetic complications: Is the whole greater than the sum of its component parts? Diabetes Res Clin Pract 2012; 95(3): 303–311.

3. Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. Glycemic Variability and Complications in Patients with Diabetes Mellitus: Evidence from a Systematic Review of the Literature. Diabetes Obes Metab 2010; 12(4): 288–298.

4. Ceriello A, Esposito K, Piconi 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.

5. Dandona P et al. Insulin as anti-inflammatory and antiatherogenic modulation. J Am Coll Cardiol 2009; 53(Suppl 5): S14-S20.

6. Kohnert KD, Heinke P, Vogt L et al. Reduced glucose variability is associated with improved quality of glycemic control in patients with type 2 diabetes: a 12-month observational study. J Endocrinol Metab 2011; 1(2): 64–72.

7. Monnier L Wojtusciszyn A, Colette C et al. The contribution of glucose variability to asymptomatic hypoglycemia in persons with type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther 2011; 13(8): 813–818.

proLékaře.cz | 15.7.2025

Tab. 2. Normálne rozmedzie pre populáciu nediabetikov (n = 70) [10]

metoda hodnocení	Nízké (střední hodnota -2 SD)	Vysoké (střední hodnota +2 SD)
SD	0,0	3,0
CONGA	3,6	5,5
LI1	0,0	4,7
J-Index	4,7	23,6
LBGI2	0,0	6,9
HBGI1,2	0,0	7,7
GRADE1,2	0,0	4,76
MODD1	0,0	3,5
MAGE-CGM2	0,0	2,8
ADDR1,2	0,0	8,7
M-value	0,0	12,5
MAG	0,5	2,2

Nízke a vysoké rozmedzie je definované ako stredná hodnota ± 2 SD

[1] geometrický priemer

[2] metódy indikované k stanoveniu kvality glykémie

ADRR – average daily risk ratio; **CGM** – continuous glucose monitoring; **CONGA** – continuous overlapping net glycemic action; **GRADE** – glycemic risk assessment of diabetes equation; **HBGI** – high blood glucose index; **LBGI** – low blood glucose index; **LI** – lability index; **MAG** – mean absolute glucose; **MAGE** – mean amplitude of glucose excursion; **MODD** – mean of daily differences

8. Rizzo MR, Marfella R, Barbieri M et al. Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2010; 33(10): 2169–2174.

9. Barbieri M, Rizzo MR, Marfella R et al. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. Atherosclerosis 2013; 227(2): 349–354.

10. Hill NR, Oliver NS, Choudhary P et al. Normal Reference Range for Mean Tissue Glucose and Glycemic Variability Derived from Continuous Glucose Monitoring for Subjects Without Diabetes in Different Ethnic Groups. Diabetes Technol Ther 2011; 13(9): 921–928.

doc. MUDr. Emil Martinka, PhD.
✉ **martinka@nedu.sk**

Národný endokrinologický a diabetologický ústav
v Ľubochni
www.nedu.sk

Doručené do redakcie 17. apríla 2013
Prijaté do tlače po recenzii 17. mája 2013

Software pre výpočet základných hodnôt glykemickej variability (SD a Index MAGE)
nájdete na

www.diaslovakia.sk