

Anna Borkowska<sup>1</sup>, Elektra Szymańska-Garbacz<sup>2, 3</sup>, Ewa Kwiecińska<sup>4</sup>,  
Anna Ignaczak<sup>5, 6</sup>, Leszek Czupryniak<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup>Klinika Chorób Zakaźnych i Chorób Wątroby, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>3</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>4</sup>Oddział Wewnętrzny 2, Wojewódzki Szpital Zespolony w Koninie

<sup>5</sup>Zakład Nauczania Pielęgniarstwa z Pracowniami Praktycznymi, Katedra Nauczania Pielęgniarstwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>6</sup>Oddział Kliniczny Gastroenterologii Ogólnej i Onkologicznej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi

<sup>7</sup>Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

# Zmienność glikemii a wartość hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) w cukrzycy typu 1 i typu 2

## Glucose variability and its relationship with glycaemic control as assessed with HbA<sub>1c</sub> in patients with well or poorly controlled diabetes of both type 1 and type 2

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Borkowska A, Szymańska-Garbacz E, Kwiecińska E, Ignaczak A, Czupryniak L. Glucose variability and its relationship with glycaemic control as assessed with HbA<sub>1c</sub> in patients with well or poorly controlled diabetes of both type 1 and type 2. Clin Diabetol 2017; 6, 2: 48–56. DOI: 10.5603/DK.2017.0009.

Należy cytować wersję pierwotną.

### STRESZCZENIE

**Wstęp.** Podstawowym celem leczenia cukrzycy jest zapobieżenie rozwojowi przewlekłych powikłań cukrzycy. Powszechnie używanym wskaźnikiem ryzyka rozwoju powikłań cukrzycy jest wartość hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>), ale czynnikiem uszkadzającym naczynia krwionośne u chorych na cukrzycę może być także wysoka zmienność glikemii. Do oceny zmienności glikemii służy ciągle monitorowanie glikemii (CGM), jednakże ze względu na jego wysoki koszt metoda ta nie jest stosowana w codziennej praktyce lekarskiej. Celem badania była ocena zmienności glikemii u pacjentów z zadowolająco (HbA<sub>1c</sub> ok. 7%) i niezadowolająco (HbA<sub>1c</sub> ok. 10%) wyrównaną metabolicznie cukrzycą typu 1 i typu 2 oraz ocena związku między wartością HbA<sub>1c</sub> a zmiennością glikemii w tych grupach chorych. **Materiał i metody.** W badaniu wzięto udział 131 chorych na cukrzycę typu 1 oraz typu 2. U wszystkich chorych przeprowadzono ciągle monitorowanie glikemii przy zastosowaniu urządzenia iPRO2 firmy Medtronic. **Wyniki.** Stwierdzono mniejszą zmienność glikemii

u chorych z cukrzycą typu 2 niż z cukrzycą typu 1. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zmienności glikemii pomiędzy pacjentami z zadowolająco i niezadowolająco kontrolowaną cukrzycą zarówno w cukrzycy typu 1, jak i typu 2. Stwierdzono większą zmienność glikemii w grupie pacjentów z lepiej wyrównaną (HbA<sub>1c</sub> ok. 7%) niż gorzej kontrolowaną (HbA<sub>1c</sub> ok. 10%) cukrzycą typu 1.

**Wnioski.** Wartość HbA<sub>1c</sub> nie odzwierciedla zmienności glikemii zarówno u chorych z zadowolająco wyrównaną, jak i niewyrównaną metabolicznie cukrzycą typu 1 lub typu 2. Zmienność glikemii jest znacząco większa w cukrzycy typu 1 niż typu 2, dlatego też zastosowanie systemów do ciągłego monitorowania glikemii (CGMS) posiada szczególnie duże znaczenie diagnostyczne u chorych z cukrzycą typu 1, zwłaszcza tych z wartościami hemoglobiny glikowanej około 7%.

**Słowa kluczowe:** zmienność glikemii, ciągle monitorowanie glikemii, hemoglobina glikowana HbA<sub>1c</sub>

### ABSTRACT

**Introduction.** Ultimate goal of diabetes therapy is to prevent chronic complications of the disease. HbA<sub>1c</sub> level is a universal risk factor both for micro- and macrovascular complications, however blood glucose variability (BGV) has emerged recently as yet another

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak

Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych WUM

ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Tel.: +48 22 599 25 83

e-mail: leszek.czupryniak@wum.edu.pl

Nadesłano: 14.05.2017

Przyjęto do druku: 29.06.2017

risk factor for vascular, particularly endothelial damage in diabetes. Optimal tool for BGV assessment is the use of continuous glucose monitoring systems (CGMS), however due to their costs they are rarely utilised in daily clinical practice. The aim of the study was to assess BGV and its relationship with HbA<sub>1c</sub> in patients with well (HbA<sub>1c</sub> ~7%) and poorly (HbA<sub>1c</sub> ~10%) controlled type 1 and type 2 diabetes.

**Material and methods.** 131 patients subdivided in 4 groups according to diabetes type and level of metabolic control were enrolled into the study. All patients underwent continuous glucose monitoring with the use of iPRO2 system (Medtronic).

**Results.** BGV was less enhanced in type 2 than in type 1 diabetes. There was no statistically significant relationship between BGV and HbA<sub>1c</sub> in well or poorly controlled patients with type 1 or type 2 diabetes. In particular, well controlled type 1 diabetes patients presented with greater degree of BGV than poorly controlled type 1 diabetes subjects.

**Conclusions.** HbA<sub>1c</sub> does not reflect blood glucose variability as assessed with CGMS in type 1 or type 2 diabetes. BGV is significantly greater in type 1 diabetes than in type 2 diabetes, therefore the use CGMS might be of particular benefit for the former rather than the latter group of patients, especially those with good glycaemic control.

**Key words:** glycaemic variability, continuous glucose monitoring system, glycated haemoglobin HbA<sub>1c</sub>

## Wstęp

W ostatnich latach coraz częściej są prezentowane dane naukowe wskazujące, że jednym z czynników uszkadzających komórki śródbłonna jest wysoka zmienność glikemii [1–6]. Komórki śródbłonna są komórkami, do których glukoza wnika na drodze dyfuzji ułatwionej, wprost proporcjonalnie do stężenia w osoczu i płynie śródkomórkowym. Zakłada się, że duże wahania stężenia glukozy, czyli dostępności podstawowego substratu energetycznego, mają zasadniczy wpływ na wewnątrzkomórkowe przemiany energetyczne, przede wszystkim na procesy mające miejsce w łańcuchu tlenowym, prowadzące do powstawania zwiększonej ilości wolnych rodników tlenowych. Pierwsze doniesienia, że zmienność glikemii może mieć wpływ na procesy prowadzące do rozwoju powikłań naczyniowych, zostało opublikowane w 2006 roku. Monnier i wsp. wykazali, że wahania glikemii powodują nasilenie stresu oksydacyjnego u chorych na cukrzycę typu 2 [1]. Znaczenie zmienności glikemii dla rozwoju mikro- i makroangiopatii cukrzycowej w różnych grupach chorych nie zostało dotychczas jednoznacznie ustalone. Toczy się dyskusja

nad rolę wahań glikemii w przewlekłym uszkodzeniu naczyń w cukrzycy [3–6]. Za uznaniem znaczącego wpływu zmienności glikemii dla rozwoju powikłań naczyniowych cukrzycy może przemawiać fakt, że u niektórych pacjentów z dobrze kontrolowaną cukrzycą, tj. u osób z niskimi wartościami hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>), rozwijają się przewlekłe powikłania. Być może czynnikiem uszkadzającym układ krążenia w tej grupie osób są właśnie duże wahania glikemii. Najnowszym kierunkiem badań w tym zakresie jest ocena leków pod kątem ich wpływu na zmienność glikemii [7].

W praktyce klinicznej stopień wyrównania metabolicznego cukrzycy ocenia się rutynowo, od wielu lat, na podstawie wartości odsetka HbA<sub>1c</sub>. Odzwierciedla on średnią glikemii z poprzedzających oznaczenie 2–3 miesięcy. Bardzo trudno ocenić zmienność glikemii w codziennej praktyce, ponieważ niezbędne jest zastosowanie sprzętu do ciągłego monitorowania glikemii (CGMS, *continuous glucose monitoring system*), zwykle niedostępnego lekarzom praktykom. Ze względu na rosnące zainteresowanie oceną zmienności glikemii w cukrzycy autorzy niniejszego artykułu przeprowadzili badanie, którego celem była ocena związku między niską lub wysoką wartością HbA<sub>1c</sub> a wahaniami glikemii ocenianymi na podstawie zapisu profilu glikemii uzyskiwanego z zastosowania CGMS.

## Material i metody

### Pacjenci

Grupę badaną stanowiło 131 chorych na cukrzycę typu 1 oraz typu 2 podzielonych na grupy w zależności od wartości HbA<sub>1c</sub> oznaczonej w ramach rutynowej opieki diabetologicznej w ciągu 1 tygodnia przed rozpoczęciem badania. Utworzono cztery grupy chorych — z cukrzycą typu 1 i typu 2 z zadowalającą lub niezadowalającą kontrolą metaboliczną określaną na podstawie wartości HbA<sub>1c</sub>.

Pierwszą grupę stanowili chorzy na cukrzycę typu 1 z wartością HbA<sub>1c</sub> około 7% (6,0–8,0%; 16 kobiet i 14 mężczyzn), druga grupa obejmowała chorych na cukrzycę typu 1 z wartością HbA<sub>1c</sub> około 10% (9,0–11,0%; 18 kobiet i 14 mężczyzn). Do trzeciej grupy zakwalifikowano chorych na cukrzycę typu 2 z wartością HbA<sub>1c</sub> około 7% (6,0–8,0%; 15 kobiet i 14 mężczyzn), natomiast w czwartej grupie znaleźli się chorzy z cukrzycą typu 2 z wartością HbA<sub>1c</sub> około 10% (9,0–11,0%; 20 kobiet i 20 mężczyzn). Grupy w obrębie danego typu cukrzycy nie różniły się znamienne statystycznie wiekiem. Wszyscy chorzy z cukrzycą typu 1 byli leczeni metodą intensywnej insulinoterapii, a chorzy z cukrzycą typu 2 przyjmowali leki doustne lub stosowali insulinoterapię w modelu 1–4 wstrzyknięć na dobę. Charakterystykę chorych przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniu

	Cukrzyca typu 1 (7%)	Cukrzyca typu 1 (10%)	Cukrzyca typu 2 (7%)	Cukrzyca typu 2 (10%)
Wiek (lata)	40,1 ± 8,2	43,9 ± 9,1	62,4 ± 7,4	64,2 ± 6,8
Czas od rozpoznania cukrzycy (lata)	15,1 ± 10,7	13,1 ± 7,2	11,5 ± 5,8	17,0 ± 7,7
Wskaźnik masy ciała (BMI) [kg/m <sup>2</sup> ]	23,3 ± 3,3	26,2 ± 3,9	30,7 ± 5,2	33,0 ± 4,9
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,12 ± 0,56	10,0 ± 0,92	7,16 ± 0,54	10,3 ± 0,81

Dane podano jako średnie ± odchylenie standardowe

Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu, na którego przeprowadzenie uzyskano aprobatę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

### Metody

U wszystkich chorych przeprowadzono ciągłe monitorowanie glikemii z wykorzystaniem urządzenia iPRO2 firmy Medtronic. Podłączanie systemu, edukacja chorego w zakresie jego używania i obsługi, kalibracji, a także odczyt wyników i interpretacji były dokonywane przez jedną osobę (pierwszą autorkę niniejszej pracy). Wszystkim chorym udzielono szczegółowych wskazówek na temat ograniczeń w życiu codziennym związanych z używaniem CGMS (np. z umieszczeniem sensora glikemii i transmitera na skórze brzucha pacjenta). Dotyczyły one głównie postępowania w trakcie dbania o higienę osobistą, a także powstrzymania się od nadmiernie intensywnego wysiłku fizycznego. Pacjentom założono w okolicy brzusznej sensor oraz zintegrowany z nim rejestrator holtera glikemii (CGMS) iPRO2 firmy Medtronic na okres 4–5 dni (96–120 h). Każdy pacjent otrzymał również skróconą instrukcję postępowania w trakcie badania, dotyczącą głównie prostych porad oraz wytycznych związanych z użytkowaniem urządzenia iPro2. Chorych poinstruowano, w jaki sposób należy odnotowywać codziennie zbierane dane w dzienniczku pacjenta.

W trakcie badania chorzy mierzyli poziom glukozy za pomocą glukometru co najmniej 4 razy na dobę — rano na czczo, przed każdym posiłkiem i wieczorem przed snem, zapisując uzyskane wartości glikemii w dzienniczku. Pacjenci zostali poinformowani, iż nieprzeprowadzenie kalibracji sensora na podstawie ich własnych odczytów z glukometru co najmniej 4 razy na dobę spowoduje niedokładność analiz. Uczestnicy badań zostali także poproszeni o odnotowywanie godzin posiłków, czasu trwania ewentualnego wysiłku fizycznego, co z reguły dotyczyło prac w ogrodzie lub spacerów, jakichkolwiek incydentów mających wpływ na wahania poziomu glukozy, na przykład nadmiernej euforii lub niepożądanego stresu. Pacjenci odnotowywali także

w dzienniczku godzinę, rodzaj podawanej insuliny lub przyjmowanych leków doustnych oraz ich dawkowanie.

Pacjentom pobrano także 2 ml krwi pełnej, korzystając z systemu próżniowego (*Becton Dickinson Vacutainer*) w celu oznaczenia stężenia HbA<sub>1c</sub>. Wykonano je przy użyciu analizatora G-8 (*Horiba Medical*) wykorzystującego metodę wysokosprawnej chromatografii cieczowej polegającej na oznaczeniu odsetka frakcji A<sub>1c</sub> (%) w całkowitej hemoglobinie we krwi pełnej w warunkach *in vitro* z użyciem kationowego nieporowatego wymiennika jonowego.

Następnie chorych poddano pomiarom antropometrycznym (wzrost, masa ciała), na podstawie których wyliczono odpowiedni wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) oraz przeprowadzono krótki wywiad w celu uzyskania informacji dotyczących długości trwania choroby, typu cukrzycy, stosowanych leków oraz ich dawkowania.

Po upływie zaplanowanego czasu chorzy zgłaszali się do poradni diabetologicznej, w której zdejmowano urządzenie oraz omawiano z nimi zapisy sporządzane w dzienniczku.

Następnie dane z sensora zostały przeniesione do komputera i poddane szczegółowej analizie za pomocą oprogramowania do zarządzania terapią w cukrzycy *CareLink iPRO* firmy Medtronic. Dzięki tej czynności uzyskano wartości przedstawiające w sposób graficzny przebieg glikemii godzina po godzinie, dzień po dniu z naniesionymi na wykres poziomami glukozy uzyskanymi na glukometrze i wpisanymi uprzednio do dzienniczka przez pacjenta. Do oceny klinicznej istotności różnic między odczytami pomiarów wykonywanych glukometrem a odczytami uzyskanymi z urządzenia iPro2 zastosowano siatkę błędów Clarke'a.

Dzięki powyższemu oprogramowaniu wyniki niezbędne do analizy statystycznej umieszczono w tabelach z gotowym wyliczeniem odchylenia standardowego od uzyskanych wartości, liczby pomiarów, pojedynczych i średnich pomiarów glukozy oraz dokonanego czasu analizy.

W przypadku każdego chorego wyodrębniono osiem okresów w ciągu każdego dnia, tj. okres od-

powiadający porze snu, porze przed śniadaniem i po śniadaniu, przed obiadem i po obiedzie, przed kolacją i po kolacji oraz przed snem. Obliczono także ilość czasu, jaką każdy pacjent spędzał w trakcie działania CGMS w okresie hiperglikemii (gdy wartość glikemii wynosiła  $> 140$  mg/dl), hipoglikemii ( $< 70$  mg/dl) oraz normoglikemii (70–140 mg/dl). Analizie poddano średnie glikemie z każdego okresu oraz czas trwania hiper-, hipo- i normoglikemii, oceniając ich zmienność i związek z wartościami HbA<sub>1c</sub>.

Ponadto, dla każdego pacjenta i każdego wyżej wymienionego okresu dnia wyliczono współczynnik zmienności glikemii (CV, *coefficient of variability*), równy ilorazowi odchylenia standardowego (SD, *standard deviation*) i średniej wartości glikemii wyrażonemu w procentach.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej za pomocą programu komputerowego Statistica 9.1. Zgodność rozkładu badanych cech z rozkładem normalnym oceniano testem Shapiro-Wilka. Aby potwierdzić normalność rozkładu cechy, do oceny różnic średnich badanych parametrów ciągłych w różnych grupach stosowano test t-Studenta dla prób niezależnych. W przypadku niepotwierdzenia istnienia rozkładu normalnego cechy do oceny różnic wykorzystywano test nieparametryczny U Manna-Whitneya. Do oceny istotności związku pomiędzy cechami ilościowymi stosowano analizę korelacji, obliczając współczynnik Pearsona. W celu identyfikacji czynników determinujących wartość wykorzystano model regresji wielorakiej, definiując odpowiednio zmienną zależną (HbA<sub>1c</sub>) i zmienne niezależne (średnie glikemie z okresów doby). Za poziom istotności przyjęto  $p < 0,05$ .

## Wyniki

U wszystkich pacjentów monitorowano w sposób ciągły glikemię przez średnio  $5,1 \pm 0,7$  dnia (średnia liczba pomiarów glikemii wyniosła  $688 \pm 206$ ). Przebieg monitorowania był niepowikłany, nie wystąpiły w trakcie badania żadne objawy niepożądane.

W tabeli 2 przedstawiono średnie wartości minimalnej, maksymalnej i średniej glikemii z każdej wcześniej zdefiniowanej pory dnia oraz całej doby, a także procentowy czas, jaki chorzy spędzili w warunkach hiper-, normo- i hipoglikemii.

W tabeli 3 oraz na rycinie 1 przedstawiono średnie wartości współczynnika zmienności dla poszczególnych okresów dnia w każdej grupie chorych.

W tabeli 4 przedstawiono wyniki analizy korelacji pomiędzy średnimi wartościami glikemii z poszczególnych okresów doby a wartością HbA<sub>1c</sub>.

W przeprowadzonej analizie wieloczynnikowej metodą regresji wielorakiej nie stwierdzono żadnego

znamiennego statystycznie związku pomiędzy ocenianymi parametrami glikemii a wartością HbA<sub>1c</sub> żadnej z badanych grup pacjentów.

Całościowa analiza uzyskanych wyników pozwala je podsumować w następujących punktach:

1. Stwierdzono mniejszą zmienność glikemii u chorych z cukrzycą typu 2 niż z cukrzycą typu 1.
2. We wszystkich grupach zaobserwowano większą zmienność glikemii w godzinach wieczornych niż porannych.
3. Na podstawie oceny współczynników zmienności (CV) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zmienności glikemii pomiędzy pacjentami z zadowolająco i niezadowolająco kontrolowaną cukrzycą, zarówno w cukrzycy typu 1, jak i typu 2.
4. Stwierdzono tendencję do większej zmienności glikemii w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 lepiej wyrównanych (DM1 7%) niż gorzej kontrolowanych (DM 10%), zwłaszcza w godzinach przedpołudniowych.
5. Z wyjątkiem pacjentów z niezadowolająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 (HbA<sub>1c</sub> ok. 10%) w pozostałych grupach z wartością HbA<sub>1c</sub> w największym stopniu korelują maksymalne wartości glikemii, zwłaszcza te rejestrowane w okresie przed- i popołudniowym.
6. W grupach chorych z zadowolająco wyrównaną (HbA<sub>1c</sub> ok. 7%) cukrzycą typu 1 i typu 2 z wartością HbA<sub>1c</sub> dodatnio koreluje długość trwania hiperglikemii, a ujemnie — długość czasu normoglikemii. Długość czasu utrzymywania się hipoglikemii nie ma związku z wartością HbA<sub>1c</sub>.

Podstawowym wynikiem przeprowadzonego badania jest stwierdzenie, że wartość HbA<sub>1c</sub> w różnorodnej populacji chorych na cukrzycę nie pozwala w sposób wiarygodny ocenić zmienności glikemii, chociaż niektóre parametry zmienności glikemii wykazują związek z wartością HbA<sub>1c</sub>.

## Dyskusja

Podstawowym czynnikiem prowadzącym do uszkodzenia naczyń krwionośnych w cukrzycy jest hiperglikemia. Fakt istnienia ścisłego związku między hiperglikemią a uszkodzeniem naczyń krwionośnych i nerwów obwodowych był przedmiotem wielu badań i jest bardzo dobrze poznany [8, 9]. Wykazano także wielokrotnie, że poprawa kontroli metabolicznej cukrzycy wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju powikłań naczyniowych [10]. Istnieją istotne przesłanki patofizjologiczne przemawiające za tym, że wahania glikemii mogą uszkadzać naczynia krwionośne, przede wszystkim śródbłonek. Gwałtownie pojawiający się w komórkach śródbłonek nadmiar glukozy nie może

Tabela 2. Minimalne, maksymalne i średnie ( $\pm$  SD) wartości glikemii w ośmiu okresach doby i z całej doby oraz czas trwania hiper-, normo- i hipoglikemii w czterech badanych grupach

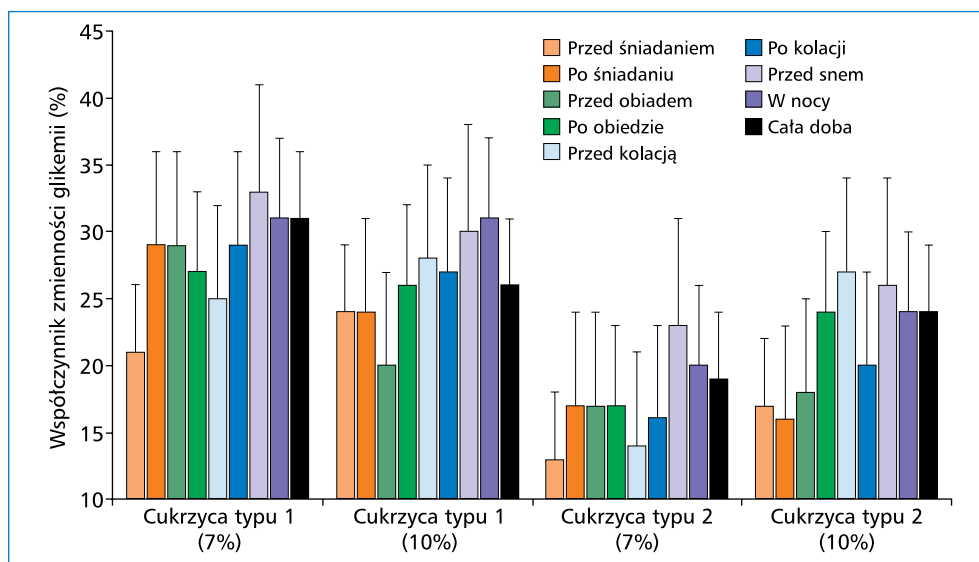
	Cukrzyca typu 1 (7%)	Cukrzyca typu 1 (10%)	Cukrzyca typu 2 (7%)	Cukrzyca typu 2 (10%)
Glikemia przed śniadaniem [mg/dl]				
Minimalna	99 $\pm$ 49	112 $\pm$ 59	102 $\pm$ 27	129 $\pm$ 53
Maksymalna	199 $\pm$ 64	232 $\pm$ 82	148 $\pm$ 23	220 $\pm$ 64
Średnia	145 $\pm$ 51	171 $\pm$ 63	126 $\pm$ 21	177 $\pm$ 55
Glikemia po śniadaniu [mg/dl]				
Minimalna	84 $\pm$ 31	132 $\pm$ 66	122 $\pm$ 31	160 $\pm$ 42
Maksymalna	249 $\pm$ 59	282 $\pm$ 82	224 $\pm$ 46	296 $\pm$ 63
Średnia	137 $\pm$ 36	207 $\pm$ 68	173 $\pm$ 31	232 $\pm$ 50
Glikemia przed obiadem [mg/dl]				
Minimalna	83 $\pm$ 30	128 $\pm$ 49	113 $\pm$ 38	138 $\pm$ 47
Maksymalna	209 $\pm$ 64	256 $\pm$ 74	200 $\pm$ 57	256 $\pm$ 73
Średnia	137 $\pm$ 36	192 $\pm$ 64	150 $\pm$ 39	191 $\pm$ 47
Glikemia po obiedzie [mg/dl]				
Minimalna	80 $\pm$ 28	116 $\pm$ 51	107 $\pm$ 31	132 $\pm$ 48
Maksymalna	228 $\pm$ 45	269 $\pm$ 76	204 $\pm$ 47	287 $\pm$ 66
Średnia	144 $\pm$ 26	193 $\pm$ 62	153 $\pm$ 35	206 $\pm$ 45
Glikemia przed kolacją [mg/dl]				
Minimalna	89 $\pm$ 40	126 $\pm$ 59	115 $\pm$ 32	132 $\pm$ 48
Maksymalna	221 $\pm$ 65	255 $\pm$ 86	179 $\pm$ 51	261 $\pm$ 74
Średnia	151 $\pm$ 40	187 $\pm$ 62	145 $\pm$ 38	194 $\pm$ 48
Glikemia po kolacji [mg/dl]				
Minimalna	79 $\pm$ 32	126 $\pm$ 63	113 $\pm$ 33	135 $\pm$ 40
Maksymalna	225 $\pm$ 59	261 $\pm$ 82	201 $\pm$ 60	272 $\pm$ 67
Średnia	142 $\pm$ 34	189 $\pm$ 64	154 $\pm$ 42	202 $\pm$ 46
Glikemia przed snem [mg/dl]				
Minimalna	69 $\pm$ 25	92 $\pm$ 41	85 $\pm$ 29	110 $\pm$ 46
Maksymalna	256 $\pm$ 61	274 $\pm$ 75	190 $\pm$ 44	259 $\pm$ 73
Średnia	146 $\pm$ 32	175 $\pm$ 52	130 $\pm$ 32	177 $\pm$ 58
Glikemia w nocy [mg/dl]				
Minimalna	74 $\pm$ 30	87 $\pm$ 34	87 $\pm$ 30	103 $\pm$ 46
Maksymalna	220 $\pm$ 66	261 $\pm$ 81	161 $\pm$ 42	234 $\pm$ 73
Średnia	137 $\pm$ 37	166 $\pm$ 49	118 $\pm$ 25	164 $\pm$ 58
Glikemia z całej doby [mg/dl]				
Minimalna	56 $\pm$ 18	69 $\pm$ 23	73 $\pm$ 21	84 $\pm$ 35
Maksymalna	297 $\pm$ 58	334 $\pm$ 64	244 $\pm$ 50	329 $\pm$ 54
Średnia	145 $\pm$ 25	181 $\pm$ 41	138 $\pm$ 24	187 $\pm$ 43
Czas trwania hiperglikemii (%)	48 $\pm$ 18	66 $\pm$ 20	44 $\pm$ 21	77 $\pm$ 17
Czas trwania normoglikemii (%)	45 $\pm$ 17	30 $\pm$ 18	53 $\pm$ 19	21 $\pm$ 15
Czas trwania hipoglikemii (%)	6 $\pm$ 7	4 $\pm$ 8	3 $\pm$ 4	2 $\pm$ 4

zostać w odpowiednio krótkim czasie zmetabolizowany w procesie glikolizy, dochodzi do stymulowania dodatkowych szlaków przemiany glukozy i powstawania nadmiernej ilości wolnych rodników tlenowych, działających toksycznie na komórkę. Jeżeli dochodzi do dalszych gwałtownych zmian napływu energii i po krót-

ko trwałym jej nadmiarze występuje jej brak (jak dzieje się w przypadku szybkiej redukcji glikemii), wówczas wewnątrzkomórkowe mechanizmy regulujące przemianę materii mogą ulec całkowitemu rozregulowaniu, co w konsekwencji może doprowadzić do wczesnej degeneracji komórki i jej dezintegracji [11, 12].

Tabela 3. Współczynnik zmienności glikemii (średnia, %) w ośmiu okresach doby i z całej doby w czterech badanych grupach

	Cukrzyca typu 1 (7%)	Cukrzyca typu 1 (10%)	Cukrzyca typu 2 (7%)	Cukrzyca typu 2 (10%)
Przed śniadaniem	21	24	13	17
Po śniadaniu	29	24	17	16
Przed obiadem	29	20	17	18
Po obiedzie	27	26	17	24
Przed kolacją	25	28	14	27
Po kolacji	29	27	16	20
Przed snem	33	30	23	26
W nocy	31	31	20	24
Cała doba	31	26	19	24



Rycina 1. Współczynnik zmienności glikemii (%) w ośmiu okresach doby i z całej doby w czterech badanych grupach

Dotychczasowe wyniki badań na temat znaczenia zmienności glikemii w patogenezie powikłań nie wskazują jednoznacznie na ścisły związek tego parametru wyrównania cukrzycy z uszkodzeniem naczyń krwionośnych [1, 2, 13]. Stwierdzano związek pomiędzy wahaniami glikemii, a na przykład nasileniem zmian o charakterze zarówno makroangiopatii [14], jak i mikroangiopatii [5], ale także nie potwierdzano tego związku [2].

Do badań nad znaczeniem zmienności glikemii skłania fakt występowania powikłań naczyniowych u chorych z dobrze metabolicznie kontrolowaną cukrzycą, u których mimo to dochodzi do rozwoju przewlekłych powikłań naczyniowych. Stosowane rutynowo w codziennej praktyce metody oceny wyrównania glikemii (pomiar wartości  $HbA_{1c}$ , samokontrola glikemii itp.) nie pozwalają na ocenę zmienności glikemii.

Z tego powodu celem podjętej pracy było określenie, czy na podstawie wartości  $HbA_{1c}$  można w jakimkolwiek stopniu określić zmienność glikemii. Gdyby tak było (np. gdyby wysoka wartość  $HbA_{1c}$  była stale związana z wysokim wskaźnikiem zmienności glikemii, a z drugiej strony niska wartość  $HbA_{1c}$  oznaczałaby niską zmienność glikemii — albo na odwrót), wówczas ocena wyrównania metabolicznego cukrzycy poprzez oznaczenie wartości  $HbA_{1c}$  byłaby pełniejsza.

W badaniu wykorzystano jeden z coraz popularniejszych systemów do ciągłego monitorowania glikemii (CGMS). W skład jego wchodzi urządzenie, które dostarcza informacji o poziomach cukru w sposób ciągły za pomocą czujnika elektrochemicznego umieszczonego w podskórnej tkance tłuszczowej pacjenta. W obecności oksydazy glukozy zachodzi reakcja utleniania glukozy, dzięki której są produkowane wolne



Tabela 4. Współczynniki korelacji liniowej pomiędzy maksymalnymi, minimalnymi i średnimi wartościami glikemii oraz odchyleniami standardowymi (SD) z ośmiu okresów doby i czasem trwania hiper-, normo- i hipoglikemii a wartościami HbA<sub>1c</sub>. Współczynniki znamienne statystycznie zaznaczono kolorem niebieskim

Wartości glikemii/odchylenia standardowe	Cukrzyca typu 1 (7%)	Cukrzyca typu 1 (10%)	Cukrzyca typu 2 (7%)	Cukrzyca typu 2 (10%)
Maksymalne (noc)	0,289779	0,411121	0,179016	0,239693
Maksymalne (przed śniadaniem)	0,265040	0,341790	0,267722	0,381177
Maksymalne (po śniadaniu)	0,426080	0,329377	0,576561	0,272319
Maksymalne (przed obiadem)	0,503000	0,561172	0,415126	0,118849
Maksymalne (po obiedzie)	0,523838	0,370132	0,576649	-0,064071
Maksymalne (przed kolacją)	0,664822	0,360107	0,406620	0,156309
Maksymalne (po kolacji)	0,422393	0,321253	0,499125	0,146374
Maksymalne (wieczorem)	0,301555	0,389863	0,322734	0,223538
Maksymalne (cała doba)	0,489122	0,462486	0,583488	0,086022
Minimalne (noc)	0,056198	0,000889	0,238346	0,149493
Minimalne (przed śniadaniem)	-0,049268	0,114721	0,254343	0,159676
Minimalne (po śniadaniu)	0,234859	0,165506	0,210364	0,138744
Minimalne (przed obiadem)	-0,002266	0,122599	0,092143	-0,120860
Minimalne (po obiedzie)	0,042091	0,294163	0,239383	-0,163170
Minimalne (przed kolacją)	0,241083	0,124866	0,358387	-0,101845
Minimalne (po kolacji)	0,139712	0,125558	0,458660	0,082796
Minimalne (wieczorem)	-0,127738	-0,075414	0,280448	0,229571
Minimalne (cała doba)	0,087387	0,083812	0,133426	-0,020878
Średnie (noc)	0,176385	0,409693	0,300551	0,244778
Średnie (przed śniadaniem)	0,115925	0,368281	0,283042	0,337931
Średnie (po śniadaniu)	0,443558	0,286315	0,565651	0,293687
Średnie (przed obiadem)	0,434198	0,493254	0,293817	-0,008329
Średnie (po obiedzie)	0,567594	0,303749	0,457121	-0,149288
Średnie (przed kolacją)	0,573716	0,307156	0,443711	0,059497
Średnie (po kolacji)	0,424509	0,337328	0,530325	0,173345
Średnie (wieczorem)	0,225862	0,251279	0,341069	0,229275
Średnie (cała doba)	0,451622	0,447336	0,508667	0,221875
SD (noc)	0,238113	0,444849	0,011607	0,174327
SD (przed śniadaniem)	0,262267	0,295751	-0,208800	0,299224
SD (po śniadaniu)	0,059678	0,209738	0,401105	0,270071
SD (przed obiadem)	0,479295	0,505465	0,373528	0,213319
SD (po obiedzie)	0,387226	0,257489	0,523784	0,116428
SD (przed kolacją)	0,460057	0,285718	0,302557	0,177100
SD (po kolacji)	0,294833	0,164137	0,432855	0,098053
SD (wieczorem)	0,298187	0,489170	0,096209	0,153714
SD (cała doba)	0,389665	0,521016	0,440249	0,072343
Czas hiperglikemii	0,589653	0,325036	0,476320	0,103344
Czas normoglikemii	-0,648145	-0,395023	-0,462259	-0,070436
Czas hipoglikemii	0,067420	0,171857	-0,214076	-0,169451

elektrony, czyli prąd. Sensor oznacza parametry tego prądu będące proporcjonalnymi do stężenia glukozy w momencie pomiaru. Sygnał z czujnika jest przesyłany do odbiornika co 5 minut, więc jest wykonywanych 288 pomiarów/dobę. Sensor wymaga także kalibracji, która

odbywa się za pomocą porównania z jego odczytami poziomu glukozy oznaczonego przez pacjenta na standardowo używanym glukometrze [15].

Szyborska-Kajaneł i wsp. zwracają uwagę na zależność standardowych parametrów wyrównania

cukrzycy z wynikami uzyskanymi z systemu CGMS oraz na samą przydatność kliniczną urządzenia. Badanie przeprowadzono u 17 chorych na cukrzycę typu 2 (10 kobiet i 7 mężczyzn) w wieku  $62,9 \pm 9,4$  roku poddanych stałej insulinoterapii przez okres  $13,5 \pm 5,97$  roku. Chorym pobrano krew w celu oznaczenia stężenia HbA<sub>1c</sub>, profilu lipidowego, poziomu glukozy na czczo oraz po 1 i 2 godzinach po standardowym posiłku. Wszystkim pacjentom założono także aparat CGMS na 24 godziny oraz wykonano 4-punktowy profil glikemii. Uzyskane wyniki wykazują znamiennej zależność między standardowymi parametrami a wartościami glikemii uzyskanymi z odczytu systemu CGMS, co oznacza, że może on być przydatny do precyzyjnej oceny wyrównania metabolicznego chorych na cukrzycę typu 2 [16].

W pracy Ryan i wsp. dotyczącej korzystania z systemu ciągłego monitorowania glikemii w leczeniu ciężkiej hipoglikemii udział wzięło 16 pacjentów z cukrzycą typu 1 w wieku  $52,0 \pm 2,3$  roku. U wszystkich chorych czas trwania choroby wynosił  $29,4 \pm 2,8$  roku, a wartości HbA<sub>1c</sub> oscylowały w granicach  $8,4 \pm 0,3\%$ . Autorzy pracy, aby ocenić korzyści płynące z CGMS, zakładali chorym urządzenie na okres 2 miesięcy, po czym ordynowali 3-miesięczną przerwę w pomiarach. Na podstawie analizy danych wykazano, iż podczas stosowania CGMS liczba epizodów hipoglikemii  $< 3,0$  mmol/l zmalała znacząco, natomiast zaobserwowano ich wzrost w okresie braku urządzenia. Istnieją także potwierdzone dane, że sami chorzy wyrażali mniejszy strach przed hipoglikemią, gdyż byli o tym fakcie powiadamiani za pomocą alarmu. Po zakończeniu badania 13 z 16 pacjentów zdecydowało się na kontynuację posługiwania się systemem ciągłego monitorowania glikemii [17].

Guillod i wsp. w pracy dotyczącej korzyści wypływających ze stosowania CGMS u chorych z cukrzycą typu 1, mających napady nocnej hipoglikemii, zwracają uwagę na domniemaną zależność między poziomem glukozy oznaczanym rano i incydentem hipoglikemii nocnej. W badaniu uczestniczyło 88 osób chorych na cukrzycę typu 1, u których zastosowano CGMS przez okres 6–9 miesięcy. Z analizy wynika, iż częstość występowania nocnych hipoglikemii wynosiła 67%, w tym 32% było niespodziewanych. Jednocześnie wykazano, iż incydenty te nie mają związku — jak wcześniej sądzono — z hiperglikemią poranną, natomiast zdaje się na nie znacząco wpływać hipoglikemia poranna. W wyniku skutecznego leczenia okazało się, że po 6–9 miesiącach stosowania CGMS ryzyko nocnych hipoglikemii zmniejszyło się u 75% pacjentów [18].

W przeprowadzonym badaniu stwierdzono mniejszą zmienność glikemii u chorych z cukrzycą typu 2 niż z cukrzycą typu 1. Nie jest to odkrycie zaskakujące.

W cukrzyce typu 1 ze względu na bezwzględny niedobór insuliny pacjenci przyjmują insulinę kilka razy dziennie, jej wchłanianie i działanie podlega różnym wpływom i ma często bardzo zmienny charakter. W cukrzyce typu 2, nawet po wielu latach jej trwania, zostaje zachowane wydzielanie insuliny, w związku z tym profil glikemii ma zawsze charakter dużo bardziej stabilny.

Dużo bardziej intrygującą obserwacją jest stwierdzenie — na podstawie analizy współczynników zmienności (CV) — niewystępowania istotnych statystycznie różnic w zmienności glikemii między pacjentami z zadowolająco i niezadowolająco kontrolowaną cukrzycą, zarówno w cukrzyce typu 1, jak i typu 2. Oznacza to, że ocena za pomocą wartości HbA<sub>1c</sub> kontroli metabolicznej cukrzycy nie mówi w żadnym stopniu o wahaniami glikemii. Potwierdzeniem tej obserwacji jest praca Kohnert i wsp., w której nie wykazano związku między wahaniami glikemii a wartością HbA<sub>1c</sub> u chorych z dobrze kontrolowaną cukrzycą [19].

Należy jednocześnie zauważyć, że w badaniu odnotowano tendencję do występowania sytuacji odwrotnej od oczekiwanej — największe wahania glikemii występowały u osób z dobrze kontrolowaną cukrzycą typu 1 (ryc. 1). Być może więc hipoteza o niekorzystnym wpływie zmienności glikemii na ryzyko rozwoju powikłań naczyniowych u chorych z dobrze wyrównaną cukrzycą jest uzasadniona i pogląd ten może w szczególnym stopniu być słuszny w przypadku osób z cukrzycą typu 1. Tym samym zastosowanie ciągłego monitorowania glikemii u tych chorych może mieć bardzo istotne znaczenie dla długofalowej poprawy kontroli glikemii.

We wszystkich grupach zaobserwowano większą zmienność glikemii w godzinach wieczornych niż porannych i jest to także zjawisko związane z fizjologią. Godziny popołudniowe i wieczorne charakteryzują się większą zmiennością aktywności fizycznej, spożywania posiłków. Obserwacja ta jednak może mieć znaczenie terapeutyczne, jeżeli celem stosowania leków przeciw cukrzycowych będzie także zmniejszenie zmienności glikemii. Wówczas pora podawania leków może mieć z tego powodu istotne znaczenie [20].

Potwierdzono także znaną obserwację, że wartość hemoglobiny w istotnie większym stopniu odzwierciedla wyższe wartości glikemii niż niższe wartości glikemii [21]. Zaobserwowano, że z wartością HbA<sub>1c</sub> w największym stopniu korelują maksymalne wartości glikemii, wartość SD oraz długość utrzymywania się hiperglikemii. Wartość hemoglobiny jest z kolei tym niższa, im dłużej u chorego trwał okres normoglikemii. Nie zaobserwowano natomiast związku między odsetkiem HbA<sub>1c</sub> a długością okresu hipoglikemii, jest to jednak o tyle zrozumiałe, że hipoglikemia



utrzymywała się — szczęśliwie — u chorych bardzo krótko; trwała 2–6% czasu całego okresu ciągłego monitorowania glikemii.

Ważną obserwacją kliniczną wydaje się także stwierdzenie, że w grupie chorych z cukrzycą typu 2 o niezadowolającym stopniu kontroli metabolicznej (wartości HbA<sub>1c</sub> ok. 10%) nie występuje żaden znaczący związek między ocenianymi parametrami glikemicznymi uzyskanymi z systemu CGMS. Ten poziom dekomensacji cukrzycy u osób chorujących wiele lat (średnio 17) na cukrzycę najwyraźniej przebiega z tak dużą różnorodnością fenotypową przebiegu cukrzycy, że na wartość HbA<sub>1c</sub> wpływa bardzo dużo elementów.

Analizując uzyskane dane, należy podkreślić pewne ograniczenia przeprowadzonego badania. Badane grupy nie były bardzo liczne, wartości HbA<sub>1c</sub> odzwierciedlające zadowolające i niezadowolające wyrównanie cukrzycy przyjęto arbitralnie, a całość danych o zmienności glikemii pochodzi z jednego kilkudniowego zapisu profilu glikemii. Przeprowadzenie badań na większych grupach pacjentów oraz analiza zmienności glikemii w dłuższej perspektywie czasowej pozwoliłyby ostatecznie rozstrzygnąć wpływ zmienności glikemii na wartość HbA<sub>1c</sub>.

Podsumowując, wyniki przeprowadzonego badania pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

1. Wartość HbA<sub>1c</sub> nie odzwierciedla i nie ma związku ze zmiennością glikemii zarówno u chorych z zadowolająco wyrównaną, jak i niewyrównaną metabolicznie cukrzycą typu 1 lub typu 2.
2. Zmienność glikemii jest znacząco większa w cukrzycy typu 1 niż typu 2, dlatego też zastosowanie CGMS posiada szczególnie duże znaczenie diagnostyczne u chorych z cukrzycą typu 1, zwłaszcza tych z wartościami HbA<sub>1c</sub> około 7% (patrz pkt 3).
3. U pacjentów z dobrze wyrównaną metabolicznie cukrzycą typu 1 obserwowano największą zmienność glikemii, która tym samym może się przyczyniać do utrzymywania się ryzyka rozwoju powikłań naczyniowych w tej grupie chorych.
4. Zmienność glikemii jest większa w godzinach wieczornych niż porannych u chorych zarówno z cukrzycą typu 1, jak i typu 2.
5. W cukrzycy typu 1 i w dobrze kontrolowanej metabolicznie cukrzycy typu 2 wartość HbA<sub>1c</sub> jest proporcjonalna do długości utrzymywania się hiperglikemii, a odwrotnie proporcjonalna do długości utrzymywania się normoglikemii.
6. Zastosowanie CGMS pozwala precyzyjnie ocenić stopień wyrównania metabolicznego choroby zarówno w cukrzycy typu 1, jak i typu 2.

## PIŚMIENNICTWO

1. Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006; 295(14): 1681–1687, doi: [10.1001/jama.295.14.1681](https://doi.org/10.1001/jama.295.14.1681), indexed in Pubmed: [16609090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16609090/).
2. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(7): 1486–1490, doi: [10.2337/dc06-0293](https://doi.org/10.2337/dc06-0293), indexed in Pubmed: [16801566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16801566/).
3. Jung HS. Clinical Implications of Glucose Variability: Chronic Complications of Diabetes. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015; 30(2): 167–174, doi: [10.3803/EnM.2015.30.2.167](https://doi.org/10.3803/EnM.2015.30.2.167), indexed in Pubmed: [26194076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26194076/).
4. Suh S, Kim JH. Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important? *Diabetes Metab J*. 2015; 39(4): 273–282, doi: [10.4093/dmj.2015.39.4.273](https://doi.org/10.4093/dmj.2015.39.4.273), indexed in Pubmed: [26301188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26301188/).
5. Maiorino MI, Della Volpe E, Olita L, et al. Glucose variability inversely associates with endothelial progenitor cells in type 1 diabetes. *Endocrine*. 2015; 48(1): 342–345, doi: [10.1007/s12020-014-0277-z](https://doi.org/10.1007/s12020-014-0277-z), indexed in Pubmed: [24802059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24802059/).
6. Škrha J, Šoupal J, Škrha J, et al. Glucose variability, HbA<sub>1c</sub> and microvascular complications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016; 17(1): 103–110, doi: [10.1007/s11154-016-9347-2](https://doi.org/10.1007/s11154-016-9347-2), indexed in Pubmed: [26975588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26975588/).
7. 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(6): 973–981, doi: [10.2337/dc15-2782](https://doi.org/10.2337/dc15-2782).
8. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016. *Diabetologia Kliniczna*. 2016; 5(supl. A): A3–A5.
9. Czupryniak L, Strojek K. *Diabetologia 2016*. Via Medica, Gdańsk; 2016.
10. Czupryniak L. Zapobieganie i leczenie cukrzycy typu 2. W: *Diabetologia. Kompendium*. (red. L. Czupryniak) Termedia, Poznań, 2014: 126–128.
11. Frayn KN. *Metabolic Regulation. A Human Perspective*. Wiley-Blackwell, Oxford 2010.
12. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005; 54(6): 1615–1625, indexed in Pubmed: [15919781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15919781/).
13. Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? *J Diabetes Sci Technol*. 2008; 2(6): 1094–1100, doi: [10.1177/193229680800200618](https://doi.org/10.1177/193229680800200618), indexed in Pubmed: [19885298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19885298/).
14. Okada K, Hibi K, Gohbara M, et al. Association between blood glucose variability and coronary plaque instability in patients with acute coronary syndromes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14: 111, doi: [10.1186/s12933-015-0275-3](https://doi.org/10.1186/s12933-015-0275-3), indexed in Pubmed: [26289581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26289581/).
15. Thurm U., Gehr B. Osobiste pompy insulinowe i ciągłe monitorowanie glikemii. Termedia, Poznań 2014.
16. Szymborska-Kajane A, Górska J, Kuleszyńska G, Grzeszczak W, Strojek K. Zastosowanie systemu ciągłego pomiaru glikemii Minimed CGMS do oceny wyrównania metabolicznego u chorych na cukrzycę typu 2. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna*. 2003; 3: 439–444.
17. Ryan EA, Germsheid J. Use of continuous glucose monitoring system in the management of severe hypoglycemia. *Diabetes*. 2010; 59(supl. 1): A583.
18. Guilloid D, Comte-Perret S, Monbaron D, et al. Nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetic patients: what can we learn with continuous glucose monitoring? *Diabetes*. 2010; 59(supl. 1): A821.
19. Kohnert KD, Vogt L, Augstein P, et al. Chronic hyperglycemia but not glucose variability determines HbA<sub>1c</sub> levels in well-controlled patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 77(3): 420–426, doi: [10.1016/j.diabres.2007.01.021](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.01.021), indexed in Pubmed: [17331614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17331614/).
20. Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B. Próbkki: od pacjenta do laboratorium, Wpływ zmienności przedanalizycznej na jakość wyników badań laboratoryjnych. Medpharm, Wrocław 2009, wyd. 1.
21. Rahbar S. The discovery of glycated hemoglobin: a major event in the study of nonenzymatic chemistry in biological systems. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 1043: 9–19, doi: [10.1196/annals.1333.002](https://doi.org/10.1196/annals.1333.002), indexed in Pubmed: [16037217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16037217/).