

РОЛЬ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА В ДИАГНОСТИКЕ И УЛУЧШЕНИИ ПРОГНОЗА САХАРНОГО ДИАБЕТА

Пристальное внимание к проблеме сахарного диабета (СД) связано с растущей распространенностью заболевания и опасностью развития многочисленных сосудистых осложнений (нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей), в развитии которых ключевое значение имеет хроническая гипергликемия. В 2011 г. ВОЗ приняла решение о возможности использования в качестве диагностического критерия СД уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Неотъемлемая роль HbA1c при выборе сахароснижающей терапии. Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», стратификация лечебной тактики у больных с впервые установленным СД2 определяется в зависимости от исходного HbA1c [1].

Ключевые слова: сахарный диабет, осложнения сахарного диабета, гликированный гемоглобин.

E.V. BIRYUKOVA, MD, Prof.

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

THE ROLE OF GLYCATED HEMOGLOBIN IN THE DIAGNOSIS AND IMPROVED PROGNOSIS OF DIABETES MELLITUS

The focus on the problem of diabetes mellitus (DM) is associated with the increasing prevalence of the disease and the risk for the development of many vascular complications (nephropathy, retinopathy, lesions of the great vessels of the heart, brain, peripheral vascular disease of the lower limbs), in the development of which chronic hyperglycemia plays a crucial role. In 2011, the WHO decided that glycosylated hemoglobin (HbA1c) could be used as the diagnostic criterion for diabetes. The role of HbA1c in the choice of hypoglycemic therapy is invaluable. According to the Algorithms of Specialized Medical Care for Diabetes Mellitus Patients, stratification of treatment strategy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes is determined by the initial HbA1c.

Keywords: diabetes mellitus, complications of diabetes, glycosylated hemoglobin.

По данным Международной федерации диабета (IDF), на 2015 г. в мире насчитывается более 415 млн человек, больных сахарным диабетом (СД) [15]. Эта цифра с каждым годом быстро растет [1, 6].

На долю СД 2-го типа (СД2) приходится 90% случаев заболевания. С учетом скрытого течения этого типа диабета истинная распространенность заболевания в целом выше в 3–4 раза. СД2 представляет собой фактор высокого риска ухудшения сердечно-сосудистого прогноза, при этом вероятность развития сердечно-сосудистого события значимо возрастает уже на стадии преддиабета [5, 12, 30]. В связи с этим важно своевременно выявлять людей с нарушением толерантности к глюкозе, ведь у большинства из них постепенно развивается явный СД, который можно предотвратить изменением образа жизни. К моменту диагностики СД2 у половины пациентов присутствуют различные осложнения заболевания, которые приводят к ухудшению качества жизни, ранней инвалидизации и преждевременной смертности. Результаты исследования CODE-2 (Cost of Diabetes in Europe – Type 2) продемонстрировали, при диагностике СД2 различные осложнения имели 60% обследованных [18]. Столь серьезная ситуация во многом определяется поздней диагностикой заболевания, когда от момента его появления до обнаружения проходит более 10 лет [5, 30].

Последствия СД обуславливают огромные экономические затраты для систем здравоохранения, поскольку около 80% затрат на лечение СД связано именно с тера-

пией сосудистых осложнений. Так, присоединение диабетических осложнений в среднем удорожает лечение в 3–10 раз [3, 18] (табл. 1).

Повышение эффективности ранней диагностики СД и обеспечение оптимального лечения рассматривается сегодня как приоритетная задача медицины. Окончательный диагноз СД уточняется рядом лабораторных исследований, основанных на диагностических критериях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (1999–2006) (табл. 2) [1].

Таблица 1. Стоимость амбулаторного обследования и лечения одного больного СД в течение одного года (расчет произведен по стандартам оказания амбулаторной медицинской помощи больным СД, утверждены МЗ СР РФ в 2007 г.)

Характеристика осложнений СД	Стоимость (руб./год)
СД без осложнений (на инсулинотерапии)	37 900
СД + нефропатия (стадия протеинурии)	136 600
СД + нефропатия (додиализная стадия ХПН)	462 500
СД + ретинопатия (пролиферативная стадия)	92 200
СД + диабетическая стопа (трофические язвы)	115 200
СД + ИБС	157 800

Цитировано из Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет, 2007, 3: 55–57.

Таблица 2. Диагностические критерии СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2006)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
НОРМА		
Натощак	< 5,6	< 6,1
Через 2 ч после ПГТТ*	< 7,8	< 7,8
СД		
Натощак	≥ 6,1	≥ 7,0
Через 2 ч после ПГТТ	≥ 11,1	≥ 11,1
Или случайное определение**	≥ 11,1	≥ 11,1
Нарушение толерантности к глюкозе		
Натощак (если определяется)	< 6,1	< 7,0
Через 2 ч после ПГТТ	≥ 7,8 и < 11,1	≥ 7,8 и < 11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак	≥ 5,6 и < 6,1	≥ 6,1 и < 7,0
Через 2 ч после ПГТТ (если определяется)	< 7,8	< 7,8

Примечание. *ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест. «Натощак» означает уровень глюкозы утром после предварительного голодания не менее 8 ч и не более 14 ч.
 ** Измерение уровня глюкозы в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи.

В 2011 г. перечень критериев лабораторной диагностики расширился. ВОЗ приняла решение о возможности использования в качестве диагностического критерия СД уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). При этом диагностический тест должен быть выполнен с использованием метода определения HbA1c, сертифицированного в соответствии с референсными значениями с NGSP (Национальная программа по стандартизации гликогемоглобина, США [1, 17].

К моменту диагностики СД2 у половины пациентов присутствуют различные осложнения заболевания, которые приводят к ухудшению качества жизни, ранней инвалидизации и преждевременной смертности

Напомним, что гемоглобин альфа-1 (HbA1) образуется при гликировании N-терминального валина β-цепи молекулы гемоглобина А, содержащегося в эритроцитах, отражая процент гемоглобина крови, необратимо соединенного с глюкозой [7]. Реакция гликирования необратима, скорость ее пропорциональна уровню глюкозы в крови. Гликирование – сложная цепь метаболических ферментативных процессов, протекает в течение всей жизни эритроцита (около 120 дней). Установлено, что гликирование осуществляется через стадию образования альдими-

на (так называемые «основания Шиффа» между альдегидом углеводов и аминогруппой), сравнительно нестойкого, «обратимого» соединения (рис. 1). Далее альдимин посредством химического преобразования (преобразование Амадори) превращается в относительно стойкое, «необратимое» соединение кетоамин [2]. Образовавшийся кетоамин остается присоединенным к белку на весь период его жизни. HbA1 разделяется на подгруппы в зависимости от присоединенного углевода (HbA1a, A1b, A1c). HbA1c содержит одну молекулу глюкозы и составляет 60% гликированной фракции, остальное количество приходится на HbA1a и HbA1b [25, 29]. Иными словами, HbA1c – преобладающая фракция HbA1, циркулирующего в крови, интегральный показатель, характеризующий состояния углеводного обмена за предшествующие 3 мес., но наибольшее влияние оказывают последние 30 дней перед взятием анализа (50% величины HbA1c обусловлено ими). В отличие от HbA1c измерение глюкозы крови дает представление об уровне глюкозы крови лишь на момент исследования [7]. У здоровых людей концентрация HbA1c в крови колеблется до 5,7%. У больных СД уровень HbA1c зависит от степени гипергликемии: чем выше уровень HbA1c, тем выше была гликемия за последние три месяца и, соответственно, больше риск развития осложнений СД [26, 29].

Уровень HbA1c ≥ 6,5% является диагностическим критерием СД дополнительно к определению уровня глюкозы крови натощак и тесту на толерантность к глюкозе [24] (табл. 3). В случае отсутствия симптомов острой метаболической декомпенсации диагноз СД должен быть поставлен на основании двух цифр, находящихся в диабетическом диапазоне, например дважды определенный HbA1c или однократное определение HbA1c + однократное определение уровня глюкозы [1]. Для проведения анализа на HbA1c берется несколько капель капиллярной крови из пальца. Анализ может быть сделан в любое время, проведение забора крови натощак не обязательно, поскольку на результатах исследования это не отражается.

В первом масштабном Всероссийском исследовании NATION, направленном на активное выявление распространенности скрытого СД у взрослого населения России с помощью оценки HbA1c, СД2 был диагностирован у 5,4% населения, а у 19% был выявлен преддиабет [4]. В исследовании, проводившемся в 63 субъектах РФ, приняли участие 26 620 человек, проживающих в 188 населенных пунктах, из которых 98 – крупные города. Выборка

Таблица 3. Уровень HbA1c в диагностике нарушений углеводного обмена

Уровень HbA1c, %	Характеристика состояния
<5,7	Норма
5,7–6,4	Высокий риск СД
≥6,5	СД

представила собой модель населения России, которая воспроизводит структуру взрослого населения Российской Федерации от 20 до 79 лет.

Уровень HbA1c $\geq 6,5\%$ является диагностическим критерием СД дополнительно к определению уровня глюкозы крови натощак и тесту на толерантность к глюкозе

Следует отметить, что HbA1c обладает рядом преимуществ по сравнению с глюкозой плазмы натощак [2, 5, 7]:

- не требуется состояние натощак, что удобнее для проведения скрининга;

- лучшая преаналитическая стабильность;

- меньшая вариабельность значений в разные дни (зависящая от стрессов, заболеваний).

В свою очередь, к недостаткам этого показателя относится более высокая стоимость определения, неполная корреляция между уровнем HbA1c и средним уровнем глюкозы, ложные значения HbA1c у больных анемиями, гемоглобинопатиями.

Содержание HbA1c в крови характеризует уровень постпрандиальной и препрандиальной гликемии, при этом существует прямая зависимость между значениями HbA1c и уровнем гликемии (табл. 4) [1]. Сопоставление уровня HbA1c, среднего уровня гликемии, полученных при самоконтроле в течение трех месяцев у больных СД 1-го типа (СД1) и СД2, показало, что на уровень HbA1c оказывает влияние средний уровень гликемии, но не ее вариабельность [8].

Таблица 4. Соответствие значений HbA1c и целевых значений пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы (ППГ)

HbA1c, %	Глюкоза плазмы натощак/ перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 ч после еды, ммоль/л
<6,5	<6,5	<8,0
<7,0	<7,0	<9,0
<7,5	<7,5	<10,0
<8,0	<8,0	<11,0

Результаты исследований говорят о том, что относительный уровень постпрандиальной гликемии (ППГ) в средних показателях гликемии увеличивается по мере снижения уровня HbA1c. В частности, Monnier L. и соавт. оценивали относительный вклад гликемии натощак и ППГ в интегральный показатель гликемии – HbA1c у больных СД2 с различной степенью гликемического контроля [19]. Как оказалось, у лиц с уровнями HbA1c <7,3% доминирует ППГ, вклад которой составлял около 70%. У пациентов с более высоким уровнем HbA1c доминирующим фактором является не ППГ, а гликемия натощак; при HbA1c >9,3% доля ППГ составляла $\approx 40\%$.

Оценка уровня HbA1 – это относительно новый подход в диагностика СД, который в настоящее время не может рассматриваться как полностью стандартизированный [4]. Кроме того, уровень HbA1c не отражает вариабельность гликемии, которая доказанно является существенным фактором риска развития и прогрессирования диабетических осложнений [7]. На практике следует обращать внимание на то, что целый ряд факторов и состояний могут повлиять на значение HbA1c. В частности, при высоком уровне глюкозы в крови могут наблюдаться низкие значения HbA1c, что типично для состояний, влияющих на средний срок жизни эритроцитов крови (гемолитическая болезнь) или при значительной недавней потере крови (увеличение доли молодых эритроцитов). Высокие значения HbA1c при нормальном уровне глюкозы были обнаружены при железодефицитной анемии (увеличение доли старых эритроцитов), дефиците витамина B12 и фолиевой кислоты [2, 16]. Эти обстоятельства обязательно должны быть учтены при клинической интерпретации значений HbA1c.

Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», стратификация лечебной тактики у больных с впервые установленным СД2 определяется в зависимости от исходного HbA1c

В настоящее время важность и значимость гликемического контроля в эффективном лечении СД и профилактике развития осложнений заболевания неопровержима [12, 23, 26, 30]. В реальной клинической практике врачей интересуют ответы на ряд принципиальных вопросов, касающихся повышения эффективности лечения и улучшения прогноза пациентов с СД:

- до какого предела следует стремиться снижать уровень HbA1c у различных категорий пациентов (с учетом его нормативных показателей у лиц без нарушения углеводного обмена);

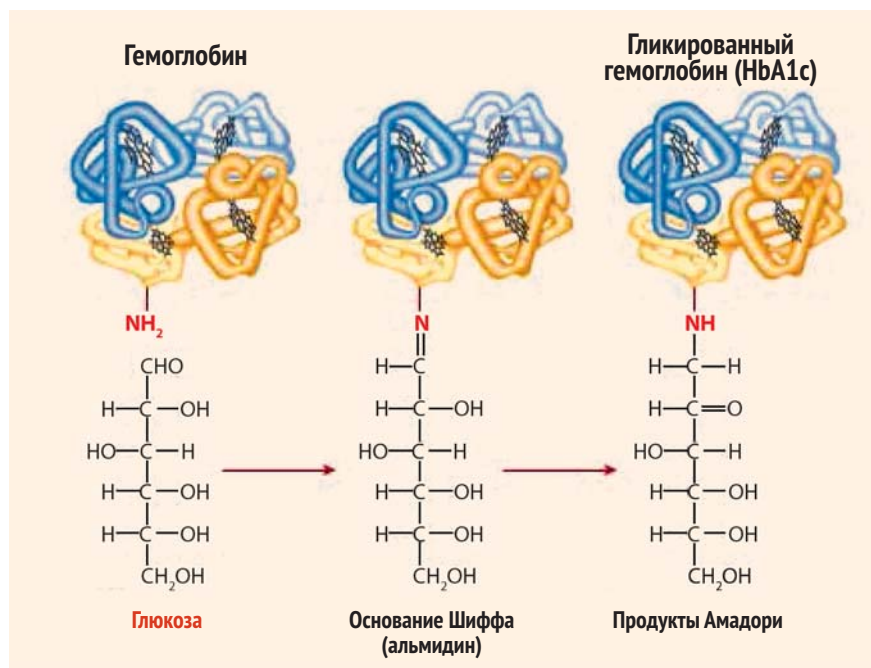
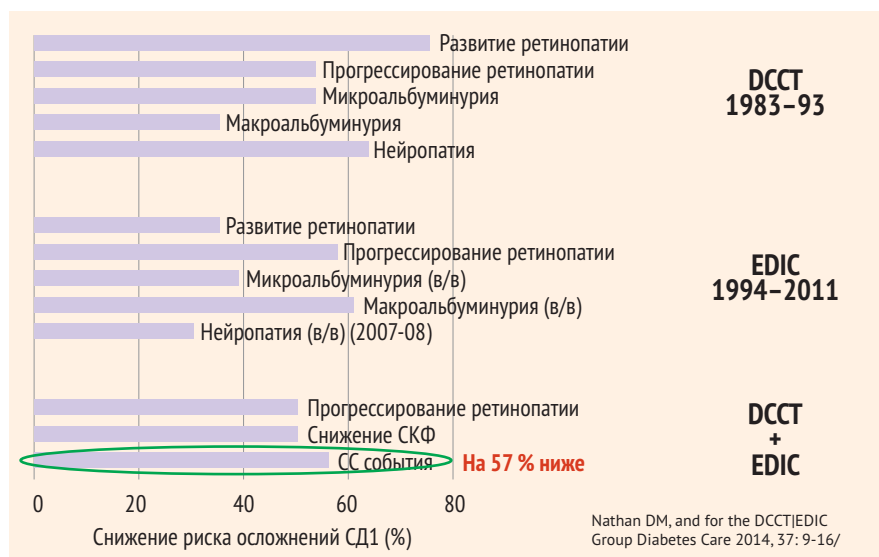
- какая оптимальная величина HbA1c будет соответствовать наименьшему риску микро- и макрососудистых осложнений СД;

- каковы преимущества более жесткого гликемического контроля – HbA1c < 6,5% – и безопасен ли он в сравнении со стандартным лечением?

Изменив и расширив наши представления о природе, эволюции и последствиях СД, результаты ключевых исследований (UKPDS, DCCT, STENO-2, ACCORD, VADT и ADVANCE) внесли важный вклад в понимание и решение проблем терапии СД. Результаты этих исследований заслуживают пристального внимания и должны стать частью повседневной клинической практики.

Данные клинического исследования DCCT показали (рис. 2), что поддержание оптимального уровня глюкозы в крови в значительной степени снижает риск развития поздних осложнений у больных

СД1: риск возникновения ретинопатии – на 76%; прогрессирование ретинопатии – на 54%; частоты нейропа-

Рисунок 1. Реакция гликирования**Рисунок 2. Осложнения СД1: интенсивная терапия в сравнении с традиционной**

тии – на 60%; уменьшение числа случаев микроальбуминурии – на 39% [14]. Дополнительные аргументы в пользу раннего интенсивного контроля гликемии при СД 1-го типа были получены в исследовании EDIC, программа последующего наблюдения за участниками исследования DCCT) (рис. 1) [20].

Исследование UKPDS с участием пациентов с впервые выявленным СД2 показало достоверные преимущества жесткого и непрерывного контроля гликемии, близкого к норме, как надежного метода профилактики хронических диабетических осложнений [26]. Так, снижение уровня HbA1c на 1% у больных с СД2 снижает риск смерти на 21%, острого инфаркта миокарда на 14%, микрососудистых осложнений на 37% и заболеваний периферических сосудов на 43% [13, 28]. Согласно результатам длительного наблюдения (20 лет) за пациентами, участвовавшими в UKPDS, лица, которые изначально получали интенсивную сахароснижающую терапию, имели более низкие показатели сердечно-сосудистой смертности по сравнению с больными, у которых применялся стандартный терапевтический подход [13]. Иначе говоря, у пациентов с СД2 без тяжелых осложнений и с достаточно большой ожидаемой продолжительностью жизни отдаленные положительные эффекты интенсивной терапии явно перевешивают риск развития неблагоприятных последствий.

В отличие от Британского проспективного исследования диабета в других исследованиях участвовали пациенты со средней длительно-

Таблица 5. Сравнительная характеристика исследований UKPDS, ACCORD, VADT и ADVANCE

Параметр	UKPDS	VADT	ACCORD	ADVANCE
Число пациентов	4209	1791	10251	11140
Средний возраст на момент включения, годы	53	60	62	66
Средняя длительность СД на момент включения, годы	0	11,5	10	8,5
Средняя длительность исследования, годы	~ 10	5,6	3,4	5
HbA1c на момент включения, %	7,1	9,4	8,1	7,5
HbA1c при завершении исследования (интенс. vs. станд.), %	7,9 / 7,0	6,9 / 8,4	6,4 / 7,5	6,5 / 7,3
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, %	0	45	35	32

Таблица 6. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c}

Наличие тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	Целевые показатели HbA _{1c}		
	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ОПЖ < 5 лет*
НЕТ	<6,5%	<7,0%	<7,5%
ДА	<7,0%	<7,5%	<8,0%

*ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.

стью заболевания 8–10 лет, имеющие факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии [9–12] (табл. 5). Как продемонстрировали результаты исследования VADT, достижение целей гликемического контроля должно осуществляться менее агрессивно [9]. Итоги исследования ACCORD позволяют предположить, что очень интенсивное лечение, направленное на достижение цели HbA_{1c} ≤6%, может оказаться опасным, по крайней мере у лиц старшего возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или с многочисленными факторами кардиоваскулярного риска [10, 11]. Однако следует отметить, что терапевтическая тактика в исследовании ACCORD характеризовалась достаточно быстрым темпом снижения HbA_{1c}: в течение года показатель снизился с 8,3 до 6,4% (на 1,9%).

В первом масштабном Всероссийском исследовании NATION, направленном на активное выявление распространенности скрытого СД у взрослого населения России с помощью оценки HbA_{1c}, СД2 был диагностирован у 5,4% населения, а у 19% был выявлен преддиабет

Напротив, исследование ADVANCE продемонстрировало безопасную и эффективную тактику достижения оптимального гликемического контроля у больных СД2, в т. ч. имеющих высокий сердечно-сосудистый риск [10]. Она заключалась в интенсивном, но не агрессивном, постепенном снижении уровня HbA_{1c} – не более 0,5–0,6% в год [21].

Таким образом, в долгосрочной перспективе пациенты выигрывают от максимально жесткого гликемического контроля, начиная сразу после постановки диагноза. В то же время чрезмерные усилия по нормализации HbA_{1c} могут быть вредны пациентам с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями [12, 24, 29].

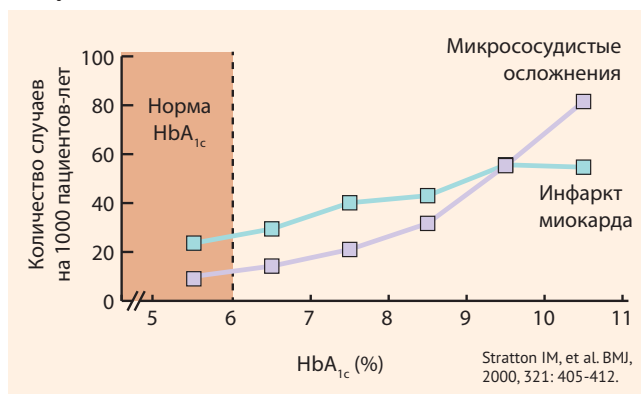
Большой интерес представляют результаты крупного метаанализа, проведенного Ray K.K. Это обобщенный анализ с использованием оригинальных данных, полученных в пяти крупнейших, постоянно цитируемых исследованиях в области диабета; во всех исследованиях наблюдение составило 163 000 человеко-лет [22]. Согласно результатам, средний уровень HbA_{1c} оказался

на 0,9% ниже у участников исследований с интенсивным контролем гликемии по сравнению с теми, кто находился на стандартной терапии. Интенсивный контроль гликемии сопровождался снижением несмертельного инфаркта миокарда и случаев ИБС соответственно на 17 и 15%, но не влиял на частоту инсультов и смертность от всех причин.

В 2010 г. Американская диабетологическая ассоциация (ADA) предложила определять индивидуальный HbA_{1c} у пациентов с СД [24]. Среди факторов, определяющих выбор индивидуального целевого уровня HbA_{1c}, учитывается возраст пациента, ожидаемая продолжительность жизни, наличие серьезных осложнений, наличие тяжелых гипогликемий (табл. 6), что отражает персонализированный подход к каждому больному в выборе фармакотерапии, который приобретает все большее значение [1, 24]. В настоящее время после формулировки диагноза пациенту с СД рекомендуется указывать целевой уровень HbA_{1c} [1].

В настоящее время HbA_{1c} также широко используется в клинической практике в качестве предиктора сосудистых осложнений (рис. 3) [22, 28]. В частности, неудовлетворительный гликемический контроль ассоциируется с увеличением толщины комплекса интима-медиа (КИМ) даже у молодых больных с СД2, у которых возрастание уровня HbA_{1c} на 1% связано с 30%-ным увеличением толщины КИМ (27). Этот показатель играет важную роль при выборе лечения и оценки его эффективности [1, 23, 24].

Неоценима роль HbA_{1c} при выборе сахароснижающей терапии. Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом», стратификация лечебной тактики у больных с впервые установленным СД2 определяется в зависимости от исходного HbA_{1c} [1]. При исходном уровне HbA_{1c} 6,5–7,5%, начинать лечение можно с монотерапии; при этом эффективным считается темп снижения HbA_{1c} > 0,5% за 6 мес. наблюдения. Начинать лечение с комбинации двух сахароснижающих препаратов с разным механизмом действия рекомендуется при исходном уровне HbA_{1c} 7,6–9,0%; эффективным считается темп снижения HbA_{1c} > 1,0% за 6 мес. наблюдения. При исходном уровне HbA_{1c}

Рисунок 3. Взаимосвязь уровня HbA_{1c} и рисков сосудистых осложнений

>9,0%, т. е. выраженной глюкозотоксичности, требуется назначение инсулинотерапии при выраженных клинических симптомах декомпенсации (прогрессирующая потеря массы тела, жажда, полиурия и др.) или комбинации инсулина с неинсулиновыми препаратами при отсутствии таких признаков.

Исследование HbA1c используется обычно для оценки эффективности проводимой сахароснижающей терапии СД: значения HbA1c выше индивидуального целевого уровня говорят о необходимости интенсификации терапии [1, 24]. Причем любая интенсификация сахароснижающей терапии наиболее эффективна, когда уровень HbA1c у пациента не превышает целевой более 0,5–1%. В соответствии с рекомендациями ВОЗ и Российской федеральной целевой программы «Сахарный диабет», определение концентрации HbA1c должно проводиться у каждого больного СД с регулярностью 4 раза в год.

Подводя итоги, следует отметить, что последние национальные рекомендации, рекомендации ADA, ВОЗ подчеркивают необходимость ранней диагностики СД.

Снижение уровня HbA1c на 1% у больных с СД2 снижает риск смерти на 21%, острого инфаркта миокарда на 14%, микрососудистых осложнений на 37% и заболеваний периферических сосудов на 43%

В настоящее время определение HbA1c служит важным диагностическим критерием СД, является незаменимым в мониторинге углеводного обмена, в оценке эффективности сахароснижающей терапии и имеет доказанное влияние на прогноз заболевания.



ЛИТЕРАТУРА

- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, 7-й выпуск, Москва, 2015.
- Багаев А.В. Лабораторные методы определения гликированного гемоглобина. *Клинико-лабораторный консилуим*, 2009, 3: 88–92.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Проблемы контроля качества диабетологической службы в России по данным на январь 2007 г. *Сахарный диабет*, 2007, 3: 55–7.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*, 2016, 19(2): 104–112.
- Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестакова М.В. М.: ООО «Издательство «МИА», 2011. 808 с.
- Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus – present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8: 228–236.
- Cohen RM, Smith EP. Frequency of HbA1c discordance in estimating blood glucose control. *Curr Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2008, 11: 512–517.
- Derr R, Garrett E, Stacy GA, Saudke CD. Is HbA1c Affected by Glycemic Instability. *Diabetes Care*, 2003, 26(10): 2728–2733. doi: 10.2337/diacare.26.10.2728.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*, 2009, 360: 129–39.
- Dluhy RG, McMahon GT. Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358: 2630–3.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358: 2545–59.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*, 2008, 3(58): 2545–59.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*, 2008, 359: 1577–89.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329(14): 977–986.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. <http://www.diabetesatlas.org>.
- Kim C, Bullard KM, Herman WH, Beckles GL, Kim C, Bullard KM, Herman WH and Beckles GL. Association between iron deficiency and A1C levels among adults without diabetes in the national health and nutrition examination survey, 1999–2006. *Diabetes Care*, 2010, 33: 780–785. doi:10.2337/dc09-0836
- Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL, Sacks DB, Goldstein DE. NGSP Steering Committee. The national glycohemoglobin standardization program: a five-year progress report. *Clin Chem*, 2001, 47(11): 1985–1992.
- Massi-Benedetti M. The Cost of Diabetes in Europe – Type II: the CODE-2 Study. *Diabetologia*, 2002, 45(7): S1–4.
- Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care*, 2003, 26(3): 881–885.
- Nathan DM, and for the DCCT/EDIC Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care*, 2014, 37: 9–16. <https://doi.org/10.2337/dc13-2112>.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*, 2008, 358: 2560–72.
- Ray KK, Rao S, Seshasai K et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 2009, 373: 1765–72.
- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 2004, 141: 421–431.
- Standards of Medical Care in Diabetes – 2011. *Diabetes Care*, 2011, 34(1): S13.
- Shaklai N, Garlick RL, Bunn HF. Nonenzymatic glycosylation of human serum albumin alters its conformation and function. *J Biol Chem*, 1984, 259(6): 3812–3817.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: prospective observation study. *BMJ*, 2000 Aug 12, 321(7258): 405–412.
- Shah AS, Dolan LM, Kimball TR et al. Influence of duration of diabetes, glycemic control, and traditional cardiovascular risk factors on early atherosclerotic vascular changes in adolescents and young adults with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, 94(10): 3740–3745.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet*, 1998, 352: 837–53.
- Weykamp C, John WG, Mosca A. A Review of the Challenge in Measuring Hemoglobin A1c. *J Diabetes Sci Technol*, 2009, 3(3): 439–445.
- Zoungas S, Patel A. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the impact of preventative therapies. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1212(1): 29–40.