

8. SPREMLJANJE UREJENOSTI GLIKEMIJE V AMBULANTNI OBRAVNAVI

Špela Volčanšek, Jelka Zaletel

Nadzor nad glikemijo je temelj urejanja sladkorne bolezni ter s tem povezanim zmanjševanjem tveganja za kronične zaplete. Zdravstveni delavci in bolniki lahko urejenost glikemije spremljajo z več metodami: z določanjem deleža glikiranega hemoglobina (HbA1c), bolnikovimi samomeritvami in v nekaterih primerih z neprekinjenim merjenjem glukoze.

PRIPOROČILA

Kazalniki urejenosti glikemije

1. Urejenost glikemije ocenimo z meritvijo deleža glikiranega hemoglobina (HbA1c), ki je metoda za oceno nivoja glukoze v krvi v daljšem časovnem razdobju in s tem povezanega tveganja za razvoj kroničnih zapletov (1, 2). (A) HbA1c določimo tako pri bolnikih z novoodkrita boleznijo kot tudi v sklopu nadaljnje ambulantne obravnave in sicer: vsaj dvakrat letno pri bolnikih, ki dosegajo terapevtske cilje, ter vsaj štirikrat letno pri bolnikih, ki terapevtskih ciljev ne dosegajo, oziroma po spremembah zdravljenja (3, 4, 5). (E, I)
2. Samomeritve glukoze v kapilarni krvi so v pomoč pri terapevtskih odločitvah in pri samovodenju sladkorne bolezni (3, 5). Samomeritve glukoze priporočamo vsem bolnikom, ki se zdravijo z insulinom, kakor tudi drugim skupinam bolnikov z visokim tveganjem za hipoglikemije in nosečnicam s sladkorno boleznijo (6). (E*, I) Ob uvajanju samokontrole v zdravljenje moramo poskrbeti za edukacijo bolnika, pri čemer upoštevamo bolnikovo zmožnost razumevanja pomena meritev in ukrepov, ki bi naj bili osnovani na meritvah; kako in kdaj naj meritve opravlja ter kakšne ukrepe naj na podlagi meritev izvaja (3, 5). (E, I) Za nadaljnja priporočila glejte poglavje *Samokontrola*.
3. Uporaba neprekinjenega merjenja glukoze pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 še ni podprta z dokazi. Izjemoma jo uporabimo, ko vrednosti HbA1c (glejte *Tabelo 1*) oziroma samomeritve niso povedne (3). (E*, I)
4. Laboratorijsko določanje trenutne koncentracije glukoze v plazmi kapilarne krvi ob ambulantnem obisku nima pomembnega mesta, v kolikor je zagotovljena kakovostna oskrba z možnostjo uporabe drugih kazalnikov urejenosti (6). Koncentracija glukoze v krvi odraža trenutno stanje in ne stanja glikemije v daljšem časovnem obdobju (7, 8). (E, I)

Izvid HbA1c

1. Izvid HbA1c naj bo na razpolago ob bolnikovem obisku (6), da ga lahko z njim seznanimo in se z njim pogovorimo o pomenu rezultata. Bolniku pojasnimo, da HbA1c ne nudi vpogleda v variabilnost glikemije in pogostost hipoglikemij ter, da je v tem pogledu pomembna samokontrola (3, 4). (E*, I)
2. Izvid HbA1c lahko izrazimo z ustrezno vrednostjo ocenjene povprečne vrednosti glukoze (oPG) (9) in s tem nekaterim bolnikom približamo razumevanje deleža HbA1c. (E*, II)
3. HbA1c lahko služi kot diagnostični test za sladkorno bolezen, če metoda določitve ustreza strogim standardom kakovosti na nacionalni ravni, je standardizirana na mednarodne referenčne vrednosti, vpeljana v vseh laboratorijih ter v kolikor ne obstajajo biološka in druga stanja, ki bi motila analitsko metodo (10). Ker vseh naštetih pogojev v Sloveniji še ni mogoče zagotoviti, HbA1c ne sodi med diagnostične teste za sladkorno bolezen (E*, I) (Glejte poglavje *Diagnoza sladkorne bolezni*).
4. Delež HbA1c naj bo izmerjen s standardizirano in certificirano analitsko metodo. Rezultat naj bo izražen v enotah the National Glycohaemoglobin Standardisation Program (NGSP), prilagojeno umeritveni metodi, uporabljeni v raziskavi DCCT { $\%$ } in v enotah International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) {mmol HbA1c/mol ne-glikiranega hemoglobina} (9, 11, 12). (E, I)
5. Zdravstveni delavci morajo poznati bolezenska stanja in možne motilce analitske metode, ki vplivajo na pravilnost meritve HbA1c (npr. hemoglobinopatije ali zvečan obrat rdeče krvne vrste, bolezni in zdravila, ki vplivajo na glikacijo oziroma motijo analitsko metodo – glejte *Tabela 1*). Pri teh bolnikih je potrebno poudariti velik pomen pravilno izvedene samokontrole (3, 5, 12, 13). (E, I)

Ciljne vrednosti HbA1c in glukoze v plazmi kapilarne krvi

1. Vsak terapevtski cilj mora biti osnovan na individualnih lastnostih bolnika s sladkorno boleznijo in v dogovoru z njim. Bolnika moramo spodbujati k doseganju zastavljenega terapevtskega cilja, razen, če se zaradi posledičnih stranskih učinkov zdravil ali vloženega bolnikovega truda poslabša kakovost bolnikovega življenja (3, 4, 14, 15). (E, I)
2. Ciljna vrednost HbA1c je $\leq 7,0\%$ (53 mmol/mol) (3, 4, 8, 13, 15) (E). Znižanje HbA1c pod 7% je dokazano znižalo pojavnost mikrovaskularnih zapletov in je, če je doseženo zgodaj po postavitvi diagnoze, tudi povezano z dolgotrajnim znižanjem pojavnosti makrovaskularnih zapletov,

še posebej v sklopu večfaktorskega pristopa k zdravljenju (1, 2, 16, 17). (E, I)

3. Ciljna vrednost HbA1c pod 6,5% (48 mmol/mol) je smiselno zastavljena zgolj, če je tveganje za hipoglikemijo sprejemljivo in velja za mlajše bolnike brez srčno-žilnih bolezni in s kratkim trajanjem bolezni oziroma z novoodkrito sladkorno boleznijo tipa 2 (3, 14, 15). (E, I)
4. Manj stroge glikemične cilje, pri katerih naj vrednost HbA1c dosega med 7,1% (54 mmol/mol) in 8,0% (64 mmol/mol), zastavimo pri bolnikih, ki imajo pogoste oziroma hude hipoglikemije, dolgo trajanje sladkorne bolezni, več pridruženih bolezni, napredovale mikro- in makro-vaskularne zaplete in znatno skrajšano pričakovano življenjsko dobo, ter pri tistih, ki ne obvladajo samovodenja (3, 13, 15). (E, I) (glejte poglavji *Obravnava starejših bolnikov s sladkorno boleznijo* in *Bolnik s sladkorno boleznijo v paliativni oskrbi*)
5. Ciljno vrednost HbA1c za posameznega bolnika s sladkorno boleznijo določi terapevt v soglasju z bolnikom in ima zvezni razpon med manj in bolj strogimi glikemičnimi cilji (1, 2, 8, 13, 15). Tudi, če z bolnikom ne dosežemo zanj ciljnih vrednosti HbA1c, mu pojasnimo, da vsako znižanje HbA1c zmanjša tveganje za kronične zaplete (4). (E*, I)
6. Vrednosti glukoze v plazmi kapilarne krvi na tešče in postprandialne vrednosti pogojujejo tveganje za specifične zaplete sladkorne bolezni ter prispevajo k vrednosti HbA1c. Ciljni vrednosti glukoze v plazmi kapilarne krvi sta 5-7 mmol/l pred obroki in do 10 mmol/l dve uri po njih (če je HbA1c še nad 7,0%, razmislimo o znižanju zgornje meje po obroku na 8,0 mmol/l) (3, 13). (E, I).
7. Za opredelitev glikemičnih ciljev v času nosečnosti glejte poglavje *Sladkorna bolezen v nosečnosti*.
8. Za opredelitev glikemičnih ciljev pri starejših glejte poglavje *Obravnava starejših bolnikov s sladkorno boleznijo*.

Tabela 1: Dejavniki, ki vplivajo na določitev deleža HbA1c (povzeto po 5, 13).

Dejavnik	Lažno nižji delež HbA1c	Lažno višji delež HbA1c
Eritropoeza	Hemolitične anemije, krvavitve, retikulocitoza	Anemija ob pomanjkanju železa ali vitamina B12, zmanjšana eritropoeza
Hemoglobinopatije	HbS, HbC, HbJ, HbG, Hb Ramadan	HbF, HbE, HbD, HbJ Capetown, HbRaleigh
Spremenjena glikacija	Kronična ledvična bolezen, jetrne bolezni, revmatična obolenja	Kronična ledvična bolezen, alkoholizem, splenektomija, pooperativno obdobje (3 mesece)
Spremenjena glikacija zaradi zdravil	Acetilsalicilna kislina, antiretrovirusna terapija, vitamin C in E	Kortikosteroidi, opiat
Motena analitska metoda	Hipertrigliceridemija	Hiperbilirubinemija

Opomba: nekatera stanja lahko vplivajo preko večih različnih mehanizmov.

V predhodni izdaji smernic je bilo poglavje delo doc. dr. Marka Medveščka, avtorici se zahvaljujeta za njegov prispevek k sedanji verziji poglavja.

UTEMELJITEV

Tveganje za mikro- in makro-vaskularne zaplete sladkorne bolezni je povezano z urejenostjo glikemije, ocenjeno z deležem HbA1c, zato ta kazalec dolgoročne urejenosti sladkorne bolezni ostaja glavno vodilo za spremljanje uspeha zdravljenja (4).

Kazalniki urejenosti glikemije

Izvid HbA1c

V zgodovini diabetologije so bile uporabljene različne metode za spremljanje glikemije (18). Meritev deleža glikiranega hemoglobina (HbA1c) kot metoda za oceno dolgoročnega nadzora nad glikemijo je bila prvič uvedena leta 1976 (19) in predstavlja zlati standard za oceno nadzora nad glikemijo zaradi uporabe v velikih raziskavah: the DCCT, UKPDS, ACCORD, ADVANCE in VADT. Izraz glikiran hemoglobin (HbA1c) se uporablja za spojine, ki se tvorijo z vezavo kateregakoli ogljikovega hidrata na hemoglobin v eritrocitu. HbA je sestavljen iz dveh alfa in dveh beta verig in tvori 90% hemoglobina odraslega človeka. Vsebuje glikirano frakcijo HbA1. HbA1c je subfrakcija glikirane frakcije, pri kateri je prišlo do vezave glukoze na beta verigo hemoglobina. Proces poteka v dveh fazah, počasi in neprekinjeno v teku življenjske dobe eritrocita - 120 dni (20). Delež glikiranega hemoglobina (HbA1c) odraža povprečne koncentracije glukoze v krvi v preteklih 2-4 mesecih. Povprečna vrednost glukoze v krvi v zadnjih 30 dneh pred meritvijo prispeva k rezultatu HbA1c 50%, medtem ko vrednosti pred 90 do 120 dnevi prispevajo 10% (21, 22). HbA1c ne nudi vpogleda v variabilnost glikemije in pogostost hipoglikemij (3).

Analitske zahteve za določitev HbA1c so ključne za zagotovitev zanesljivega izvida HbA1c, na katerem bo osnovano zdravljenje sladkorne bolezni. Princip vseh metod je ločevanje glikiranega in ne-glikiranega hemoglobina, kar je običajno mogoče zaradi razlike v naboju molekule (z metodo HPLC) ali strukture (imunske metode). HbA1c naj bo določen z metodo HPLC; ki omogoča prepoznavo različic hemoglobina (9). Najbolj pogosto uporabljan sistem je the National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), ki nudi standardizacijo metod za določanje glikiranega hemoglobina in omogoča poročanje v rezultatih kliničnih laboratorijev primerljivim tistim, ki so bili poročani v dveh največjih raziskavah učinkov intenzivnega zdravljenja sladkorne bolezni; the DCCT in UKPDS (23, 24).

K variabilnosti izvida HbA1c prispeva več dejavnikov: predanalitski, analitski, inter- in intra-laboratorijski in biološki, zato je potrebna previdnost pri interpretaciji rezultata (24). Vsa biološka stanja, pri katerih gre za skrajšano življenjsko dobo eritrocitov ali nekatere nenormalne variante hemoglobina bodo lažno znižala ali zvišala rezultat HbA1c ne glede na uporabljen metodo za določanje (*Tabela 1*) (13).

HbA1c lahko izmerimo in poročamo z uporabo dveh različnih standardov: metoda the National Glycohaemoglobin Standardisation Program (NGSP) izraža delež (npr. 7%), medtem ko novejša International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) standardizacija poroča rezultat v mmol/mol (npr. 54 mmol/mol). Svetovni konsenz nas zavezuje k dvojnemu poročanju (v obeh enotah) oziroma k postopnemu prehodu na poročanje HbA1c v enotah IFCC (mmol/mol). Kljub nekaterim prednostim poročanja v IFCC enotah, se nekatere države še vedno odločajo za poročanje v NGSP enotah (%), kajti potrebno bi bilo veliko vložka v ponovno izobraževanje strokovne in laične publike za prevzem in razumevanje novih enot. V Sloveniji ostajamo na poročanju v obeh enotah in stremimo k postopnemu prehodu na IFCC enote (25-27).

Ob razvoju tehnologije za kontinuirano merjenje glukoze se je razvil koncept ocenjene koncentracije plazemske glukoze (oPG) (28). Glede na kombinacijo rezultatov kontinuiranega merjenja glukoze in pogoste samokontrole ima močno povezavo z deležem HbA1c ($r=0.92$) pri populaciji večinoma bele rase. Izražanje rezultata HbA1C z ocenjeno povprečno vrednostjo glukoze v krvi se zaradi omejitev te metode ni uveljavilo v vseh državah, vendar glede na sestavo prebivalstva Slovenije lahko predstavlja pripomoček za lažjo razlago in tolmačenje rezultata HbA1c bolniku (28, 29).

Določitve fruktozamina so načeloma svetovane v primeru nepovednih vrednosti HbA1c (9, 13), vendar je zaradi redke uporabe v naši klinični praksi in slabosti te metode (odvisnost od preobrata albumina in njegove ekskrecije) (9) v splošnih priporočilih ne omenjamo.

Samomeritve glukoze v krvi

Pomen samomeritev je velik pri stanjih, ko meritev HbA1c ni povedna, predvsem pa ima pomembno vlogo z vidika varnosti in procesa interakcije med bolnikom in terapevtom (6). Samomeritve nudijo povratne informacije o učinkovitosti sprememb življenjskega sloga in farmakoloških ukrepov v zdravljenju sladkorne bolezni in s tem povečajo bolnikovo opolnomočenje. Samomeritve glukoze v krvi so edini način za predvidevanje, potrditev in zdravljenje hipoglikemije. Nudijo vpogled v stanje postprandialne glikemije in spremembe v nivoju glukoze v krvi v času bolezni (6). Predstavljajo osnovo za odločitve terapevta in bolnika pri zdravljenju z insulinom.

Pri bolnikih, zdravljenih z nefarmakološkimi ukrepi ali peroralnimi antihyperglikemiki je učinkovitost, pogostost in smiselnost samokontrole manj raziskana (30, 31). Številne metaanalize so sicer prikazale skromna znižanja HbA1c pri bolnikih, ki so uporabljali samomeritve v primerjavi s tistimi, ki jih niso opravljali. Sistematični pregled Cochrane kolaboracije ni prinesel

dokazov o dobrem učinku izvajanja samomeritev na kakovost življenja bolnika, ki se zdravi s peroralnimi antihiperглиkemiki (32).

Neprekinjeno merjenje glukoze

Neprekinjeno merjenje glukoze pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 še ni podprto z dokazi. Opravljeno je bilo majhno število randomiziranih kontroliranih raziskav na področju uporabe neprekinjenega merjenja glukoze pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, vendar je v vseh uporaba tega pripomočka pomembno znižala HbA1c v primerjavi s samokontrolo glikemije. Zbirno znižanje HbA1c v eni izmed metaanaliz je znašalo 0.31% (33). Pomen tega pripomočka za terapevtske odločitve in vrednotenje dolgoročnih učinkov na glikemijo bo potrebno še dokazati s kvalitetno zasnovanimi raziskavami.

Ciljne vrednosti

Z dokazi podprte osnove

Prospektivne randomizirane raziskave, ki so v diabetologiji postavile mejnike (1, 2), so skladno dokazale, da je nadzor nad hiperглиkemijo pomembno znižal tveganje za pojavnost in odložil pričetek in napredovanje mikrovaskularnih zapletov sladkorne bolezni. Zato urejanje glikemije predstavlja glavno vodilo pri vodenju bolnikov s sladkorno boleznijo. Nadzor nad glikemijo je pomemben tudi v kontekstu zniževanja tveganja za srčno-žilne zaplete, ki mora dodatno vsebovati tudi nasvet za zdrav življenjski slog, vključno z odsvetovanjem kajenja, nadzorom nad krvnim tlakom in dislipidemijo in v nekaterih primerih uvedbo antiagregacijske terapije (15). Večfaktorski pristop je pomemben, kajti učinek dobrega nadzora nad sladkorno boleznijo na srčno-žilne zaplete je negotov, prikazani so bili skromnejši učinki, ki se izkažejo šele po 10 do 20 letih (16, 17, 34).

Tri krajše raziskave (ACCORD (35), ADVANCE (36) in VADT (37)) niso dokazale statistično značilnega izboljšanja srčno-žilnih izhodov pri intenzivno zdravljenih bolnikih s sladkorno boleznijo. Izsledki teh velikih raziskav na podskupini bolnikov z visoko starostjo in napredovalo sladkorno boleznijo (ACCORD in podskupina VADT) so nakazali, da tveganje za neželjene učinke zdravljenja (hipoglikemije) lahko celo pretehta pozitivne učinke strogega nadzora nad glikemijo. Dokazani so bili skromni vplivi na znižanje pojavnosti mikrovaskularnih zapletov, brez učinka na celokupno umrljivost (35-37).

Od dokazov k priporočilom

HbA1c

Cilj nadzora nad glikemijo je preprečevanje hipoglikemije in hiperглиkemije ter zmanjšanje tveganja za kronične zaplete sladkorne bolezni. Zmanjšanje tveganja za srčno-žilne bolezni ima večji pomen kot strog glikemični nadzor (13). Obstaja mnogo ovir, ki otežujejo konsenz o tarčnih vrednostih HbA1c, vendar je potrebno te opredeliti, kajti glede na izsledke raziskav, je doseganje

boljših izhodov za zdravje doseženo le, če se uporablja pristop »treat to target« (3).

Vsi bolniki s sladkorno boleznijo bi naj z namenom doseganja ugodnih učinkov na svoje zdravje optimizirali ureditev glikemije glede na svoje lastne prioritete, z uravnoteženim razmerjem med morebitnimi tveganji in koristmi zdravljenja (13). Zaradi naštetih ciljev zdravljenja ne more obstajati enotna ciljna vrednost HbA1c, temveč ima ta za posameznika s sladkorno boleznijo zvezni razpon med manj (8%; 64 mmol/mol) in bolj strogimi (6,5%; 48 mmol/mol) glikemičnimi cilji (3, 4, 8, 13).

Kljub različnih priporočilom v različnih svetovnih priporočilih za sladkorne bolnike tipa 2 je splošno svetovan delež HbA1c $\leq 7,0\%$ (53 mmol/L) (3, 4, 13). Upoštevajoč omejitve laboratorijske metode za določanje HbA1c je pri večini laboratorijev ciljna vrednost 7,0% dosežena z variabilnostjo med 6,5-7,5% (48 - 58 mmol/mol) (12).

Pri bolnikih s kratko pričakovano življenjsko dobo se poudarja vidik varnosti, kajti vsi bolniki nimajo koristi od dolgotrajnega agresivnega urejanja glikemije. Pri vrednosti HbA1c približno 8% je običajno zelo verjetno pričakovati nadzor nad simptomi hiperglikemije (13). Manj stroge ciljne vrednosti HbA1c različne smernice opredeljujejo z vrednostmi med 7,1% (54 mmol/mol) do 7,5% (58 mmol/mol) in 8,0% (63 mmol/mol) do izjemoma 8,5% (68 mmol/mol) (3, 4, 8, 13) in jih svetujemo bolnikom s pridruženimi obolenji, velikim tveganjem za hipoglikemijo oziroma hudo hipoglikemijo v osebni anamnezi, razvitimi kroničnimi zapleti in pri tistih, ki so slabo opremljeni za samovodenje sladkorne bolezni.

Pri izbrani populaciji bolnikov s sladkorno boleznijo z dolgo pričakovano življenjsko dobo, kratkim trajanjem sladkorne bolezni in brez pomembnih srčno-žilnih bolezni je glikemični cilj nižji: do najmanj 6,5% (48 mmol/mol), če je to moč doseči varno in brez poslabšanja kvalitete življenja bolnika (3, 7, 14).

Ciljne vrednosti glukoze v krvi

Vrednosti glukoze v kapilarni krvi na tešče in postprandialno, ki so določene z izsledki samokontrole, prispevajo k deležu HbA1c in imajo napovedno vrednost za kronične zaplete sladkorne bolezni (8), predvsem pa so meritve pomembne z vidika obvladovanja tveganja za hipoglikemijo.

Večina priporočil svetuje doseganje vrednosti glukoze v krvi v razponu med 6-8 mmol/l na tešče in predprandialno in 6-10 mmol/l postprandialno (13). Izjema so priporočila IDF, ki priporoča raven glukoze v krvi $< 6,0$ na tešče in $< 8,0$ mmol/l po obroku (7) in kanadska priporočila, ki svetujejo, da naj glukoza v krvi znaša pred obroki 4,0-7,0 mmol/l in dve uri po obroku 5,0-10,0 mmol/l.

Smiselno je prilagoditi postprandialno vrednosti pod 8,0 mmol/l, če je HbA1c še nad ciljno vrednostjo (8).

LITERATURA

1. 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). *Lancet*. 1998; 352: 837-53.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321: 405-512.
3. American Diabetes Association. Glycemic targets. Standards of medical care in diabetes – 2015. *Diabetes Care*. 2015; 38 (Suppl 1): s35-s40.
4. National Institute for Health and Clinical Practice. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. May 2009. Dosegljivo 23.08.2016 s spletne strani: <http://www.nice.org.uk>.
5. Monitoring glycaemic control. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Canadian Journal of Diabetes*. 2013; 37 (Suppl 1): s35-s9.
6. Self-monitoring. V: IDF Clinical guidelines task force. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: international Diabetes Federation, 2012: 50-53. Dosegljivo 23.08.2016 s spletne strani: <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf>.
7. Glucose control levels. V: IDF Clinical guidelines task force. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: international Diabetes Federation, 2012: 38-42. Dosegljivo 23.08.2016 s spletne strani: <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf>.
8. Targets of glycaemic control. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Canadian Journal of Diabetes*. 2013; 37 (Suppl 1): s31-s4.
9. Clinical monitoring. V: IDF Clinical guidelines task force. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: international Diabetes Federation, 2012: 43-47. Dosegljivo 23.08.2016 s spletne strani: <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf>.
10. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation, 2011. Dosegljivo 23.08.2016 s spletne strani: http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf.
11. Hanas R, John G. International HbA Consensus Committee. 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement. *Diabet Med*. 2010; 27: 737-8.
12. Randie RL, Sacks DB. HbA1c: how do we measure it and what does it mean? *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*. 2009; 16: 113-8.
13. General practice management of type 2 diabetes. Melbourne: The Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia, 2014-2015. Dosegljivo 23.08.2016 s spletne strani: <https://static.diabetesaustralia.com.au/s/fileassets/diabetes-australia/5ed214a6-4cf-490f-a283-bc8279fe3b2f.pdf>.
14. AACE/ACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2015. *Endocr Pract* 2015; 21: 438-47. Dosegljivo 23.08.2016 s spletne strani: https://www.aace.com/files/aace_algorithm.pdf.
15. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes. A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38: 140-9.
16. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 580-91.

17. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016; 59: 2298-307.
18. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM, Sacks DB. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1761-73.
19. Koenig RJ, Peterson CM, Kilo C, Cerami A, Williamson JR. Hemoglobin A1c as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes. *Diabetes*. 1976; 25: 230-2.
20. Bunn HF, Gabbay KH, Gallop PM. The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus. *Science*. 1978; 200: 21-7.
21. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM, Sacks DB. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1761-73.
22. Calisti L, Tognetti S. Measure of glycosylated hemoglobin. *Acta Biomed*. 2005; 76 (Suppl 3): s59-s62.
23. Berg AH, Sacks DB. Haemoglobin A1c analysis in the management of patients with diabetes: from chaos to harmony. *J Clin Pathol*. 2008; 61: 983-7.
24. 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: 1985-92.
25. Consensus Committee. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*. 2007; 30: 2399-400.
26. Sacks D. Measurement of hemoglobin A1c: a new twist on the path to harmony. *Diabetes Care*. 2012; 35: 2674-80.
27. Weykamp C, John WG, Mosca A, Hoshino T, Little R, Jeppsson JO, et al. The IFCC reference measurement system for HbA1c: a 6-year progress report. *Clin Chem*. 2008; 54: 240-8.
28. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ, A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1473-8.
29. Rentfro AR, McEwen M, Ritter L. Perspectives for practice: translating estimated glucose (eAG) to promote diabetes self-management capacity. *Diabetes Educ*. 2009; 35: 588-90.
30. Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, Spence MM, Chan J, Ettner SL, Selby JV. Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1757-63.
31. Davis WA, Bruce DG, Davis ME. Does self-monitoring of blood glucose improve outcome in type 2 diabetes? The Fremantle diabetes study. *Diabetologia*. 2007; 50: 510-5.
32. Malanda UL, Welschen LMC, Riphagen II, Dekker JM, Nijpels G, Bot SD. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; 1: CD005060.
33. Nalinee Poolsup Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2013; 5: 39.
34. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Bethel MA, Matthews DR, Neil AW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1577-89.
35. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545-59.

36. ADVANCE Collaborative Group. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2560-72.

37. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 360: 129-39.