

Importancia de la HbA_{1c} en el control del paciente con diabetes

Antequera, 7 de febrero de 2008.

HbA_{1c} en el laboratorio clínico: nuevas perspectivas.

Dra. Raquel Yahyaoui Macías

Laboratorio Clínico. H. R. U. Carlos Haya. Málaga.

Introducción

La Hemoglobina A₁ es la hemoglobina modificada por la adición de glucosa en el residuo N-terminal de las cadenas de globinas α y/o β de la hemoglobina A. Esta reacción es lenta y no enzimática. La Hb A₁ está formada por tres componentes: Hb A_{1a}, Hb A_{1b} y Hb A_{1c}, siendo esta última el principal componente (aproximadamente el 80 % de la Hb A₁). La HbA_{1c} es una fracción definida como hemoglobina irreversiblemente glicada en uno o ambos extremos N-terminal-valina de las cadenas β .

Los dos pasos principales en la formación de HbA_{1c} son:

- a) Formación de base de Schiff entre la Hb y la glucosa (enlace aldimina). Es un proceso reversible, esta forma se conoce como *HbA_{1c} lábil* o *pre-HbA_{1c}*. No tiene utilidad diagnóstica.
- b) Reordenamiento molecular de Amadori para constituir una forma estable (enlace cetoamina). Esta forma estable es la HbA_{1c}.

La concentración de HbA_{1c} es directamente proporcional a la concentración media de glucosa durante un período de tiempo de 60-120 días, equivalente a la vida media de los eritrocitos, proporcionando una información objetiva y fiable acerca del control de la glucosa a largo plazo en pacientes diabéticos.

Estudios prospectivos como el DCCT o el UKPDS han establecido objetivos específicos de HbA_{1c} que reducen sustancialmente las complicaciones a largo plazo (1-2). La monitorización seriada de HbA_{1c} a lo largo del tiempo permite ajustar el tratamiento de acuerdo a los cambios en el control de la diabetes.

Metodología

La mayoría de los métodos empleados en el laboratorio clínico para la determinación de HbA_{1c} pueden clasificarse en uno de estos dos grupos según en el principio del ensayo:

- a) Métodos basados en las diferencias de carga entre componentes glicados y no glicados de Hb (cromatografía líquida de intercambio catiónico y electroforesis).
- b) Métodos basados en las diferencias estructurales entre componentes glicados y no glicados de Hb (cromatografía de afinidad con columnas de boronato e inmunoensayo).

En la actualidad la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) de intercambio catiónico es considerada el método de referencia en los laboratorios clínicos. La técnica se basa en la separación de las especies de Hb según las diferencias de carga. Las especies de Hb eluyen de las microcolumnas de intercambio catiónico a diferentes tiempos mediante la aplicación de buffers que incrementan la fuerza iónica. La concentración de cada fracción eluida es medida por un espectrofotómetro cuantificando el área bajo cada pico.

La imprecisión, como un componente clave del análisis de HbA_{1c}, ha ido cobrando importancia en la comunidad médica y científica mundial ya que si la imprecisión del método empleado es demasiado grande podría enmascarar un cambio clínicamente significativo en el control de la diabetes. Existe consenso internacional en que el objetivo deseado de precisión para el análisis de HbA_{1c} sea un CV intralaboratorio < 3% e interlaboratorio < 5% (el CV intraindividual es <2 %).

Es recomendable que el método empleado sea trazable a la referencia del DCCT. La referencia del DCCT es un analizador HPLC de intercambio catiónico. Recientemente la IFCC ha propuesto para la estandarización de la HbA_{1c} un método de referencia basado en la espectrometría de masas o la electroforesis capilar.

Consideraciones preanalíticas

El sexo, la raza, la dieta o la estación del año no influyen significativamente sobre los resultados de HbA_{1c} (3). Los efectos de la edad sobre la HbA_{1c} son controvertidos ya que algunos estudios antiguos muestran un incremento de aproximadamente un 0.1% por década a partir de los 30 años en personas sanas. Sin embargo, otros estudios más recientes con selección de controles sanos mediante OGTT-N han demostrado que la edad no afecta a los niveles de HbA_{1c} (4).

Cualquier condición clínica que acorte la supervivencia de los eritrocitos o disminuya su vida media (hemorragia aguda, anemia hemolítica, anemia ferropénica, transfusión sanguínea) puede dar resultados falsamente más bajos de HbA_{1c}. Pueden falsear los resultados en algunos métodos la ingestión de diversos fármacos y drogas (salicilatos, opioides), vitaminas (C y E) así como algunas situaciones clínicas (alcoholismo crónico, hiperuremia, hipertrigliceridemia, hiperbilirrubinemia).

Pueden interferir en el ensayo la presencia de algunas hemoglobinopatías (Hb S, Hb C, Graz, etc.) o hemoglobinas químicamente modificadas (Hb-carbamilada, Hb-acetilada); dependiendo del tipo de Hb y del ensayo pueden incrementar o disminuir falsamente los resultados.

La muestra puede obtenerse de sangre venosa o de sangre capilar. El anticoagulante recomendado es EDTA. La estabilidad de la muestra de sangre total es específica para el ensayo que se emplee, pero en general es estable hasta 1 semana a 4°C.

Consideraciones analíticas

Es aconsejable que cada laboratorio clínico determine su propio intervalo de referencia de acuerdo a las guías CLSI/NCCLS (NCCLS Document C28A). Para métodos NGSP-certificados, los intervalos de referencia no deberían desviarse significativamente ($> 0.5\%$) del rango 4-6 %.

Es recomendable repetir el análisis si el resultado está por debajo del límite inferior de referencia o es superior al 15%. Si se confirma el resultado por debajo del límite de referencia habrá que descartar la presencia de una hemoglobina anormal o de destrucción eritrocitaria. En caso de que se confirme un resultado superior al 15 % habrá que considerar la posibilidad de una variante de hemoglobina.

Como mínimo han de analizarse dos materiales de control de diferente nivel medio (alto y bajo) al principio y al final de cada ensayo. Es recomendable que el laboratorio utilice no sólo los controles comerciales sino también controles de fabricación propia para optimizar la calidad del análisis.

Interpretación

Para interpretar adecuadamente los resultados de HbA_{1c} es necesario conocer la relación entre los valores de la HbA_{1c} y la glucosa media plasmática, la cinética de la HbA_{1c} y las limitaciones e interferencias del ensayo empleado. Pequeños cambios ($< \pm 0.5\%$) en el tiempo podrían reflejar la variabilidad del ensayo más que un verdadero cambio del estado glicémico.

Efecto de las variantes de hemoglobina en la determinación de Hb A1c

Han sido identificadas alrededor de 900 variantes de hemoglobina (5). La mayoría están causadas por mutaciones puntuales en las cadenas α , β , γ o δ de la Hb. Algunas etnias presentan una prevalencia superior de hemoglobinopatías (asiáticos y africanos sub-saharianos). La prevalencia de hemoglobinopatías en Europa está aumentando debido a una población cada vez más multirracial ($\approx 1.7\%$). Las más frecuentes en este orden son: heterocigoto AS, AC, AD, AE y homocigoto SS (6).

Clásicamente, los métodos cromatográficos de afinidad con columnas de boronato presentan menos interferencias por las variantes de Hb que los basados en las diferencias de cargas, pero no presentan la capacidad de detectarlas. Los métodos inmunoquímicos tampoco son capaces de detectar su presencia.

Los analizadores HPLC de intercambio catiónico en cambio presentan la ventaja de poder detectar variantes o hemoglobinas inusuales que corresponden a picos separados en el cromatograma. La inspección manual del cromatograma puede alertar de la presencia de una variante de Hb, por esto es recomendable la visualización cuidadosa de cada cromatograma en el laboratorio clínico. Además estos analizadores poseen la ventaja de poseer programas de tiempo de elución corto (≈ 2 minutos) para la medición de Hb A_{1c}, lo cual es una ventaja dado el volumen de muestras de pacientes diabéticos, y de programas de tiempo de elución largo (≈ 7 minutos) para el análisis completo de detección de variantes de hemoglobina, en caso de sospecha de hemoglobinopatía tras la visualización del cromatograma.

La hemoglobina fetal (Hb F) puede estar elevada en el adulto (> 1 %) en la persistencia hereditaria de Hb F (hasta un 30%) y en las β -talasemias (2-20 %). Los analizadores HPLC detectan su presencia pero puede interferir en la medición de HbA_{1c} dependiendo del analizador y del porcentaje de Hb F presente (6). En Las β -talasemias también puede aparecer incremento de la subespecie HbA₂ que puede interferir en algunos analizadores en la medición de HbA_{1c}.

Por todo esto, a la hora de seleccionar un analizador HbA_{1c} para el laboratorio clínico habría que considerar la prevalencia de hemoglobinopatías en la población estudiada.

¿Puede informarse el resultado de HbA_{1c} ante la presencia de hemoglobinopatía?

Estudios realizados en pacientes no diabéticos con variantes de hemoglobina (especialmente C y S) mostraron que los valores de HbA_{1c} de estos sujetos suelen estar fuera de los intervalos de referencia en algunos analizadores HPLC comercializados (7-8).

Existe muy poca información sobre si la tasa de glicación de la Hb está afectada en presencia de una hemoglobinopatía. Diversos grupos de expertos afirman que no es recomendable informar los valores de HbA_{1c} en sujetos diabéticos con variantes de hemoglobinas (9). Algunas alternativas propuestas a la HbA_{1c} en estos sujetos para monitorizar el control glicémico son la determinación de fructosamina o de albúmina glicada séricas, teniendo en cuenta las limitaciones que éstas presentan (menor vida media que HbA_{1c} y no hay estudios que demuestren su correlación con el desarrollo de complicaciones a largo plazo). En el futuro, quizás pueda plantearse en estos sujetos la determinación de HbA_{1c} mediante espectrometría de masas (libre de interferencia para la mayoría de las variantes de Hb y con capacidad para caracterizar dichas variantes).

Efecto de las hemoglobinas químicamente modificadas en la determinación de HbA_{1c}

Las hemoglobinas químicamente modificadas (también conocidas como derivados de Hb) que aparecen con mayor frecuencia son la Hb-carbamilada y la Hb-acetilada.

La Hb-carbamilada es la más prevalente, es una forma estable que aparece en pacientes hiperurémicos debido a la reacción química entre el ácido isociánico producido en la disociación espontánea *in vivo* de la urea y el extremo N-terminal valina de la cadena β de la Hb. Su concentración es proporcional a la concentración de urea del paciente (10), pudiendo alcanzar hasta el 3% de la concentración total de Hb. Su punto isoeléctrico es similar al de la HbA_{1c} por lo que puede interferir en los analizadores HPLC que no la detectan incrementando falsamente los niveles de HbA_{1c} sobre todo cuando su concentración es superior al 2% (11).

Altas concentraciones de Hb-acetilada aparecen en mutaciones raras del extremo N-terminal de la cadena β favoreciendo la formación de acetil-Hb *in vivo*. También han sido descritos porcentajes relativamente altos en mujeres embarazadas no diabéticas (1.9 %), en sujetos alcohólicos (2.7 %) y tras la ingestión de ácido acetilsalicílico (10). Puede interferir en los analizadores HPLC, especialmente si su concentración es superior al 2.5 % (6).

¿Puede usarse la Hb A1c para el control glicémico en el paciente con insuficiencia renal crónica?

A pesar de la posible interferencia con la Hb-carbamilada, los resultados de la HbA_{1c} son válidos para la mayoría de los pacientes diabéticos con IRC si es utilizada la metodología adecuada (12).

Sin embargo, se ha descrito que en los pacientes diabéticos con hemodiálisis regular, el efecto de la anemia y del tratamiento con eritropoyetina (aumento de eritrocitos jóvenes) pueden infraestimar los resultados de HbA_{1c} (13). En este estudio se incluyó a 538 pacientes diabéticos en hemodiálisis regular: los niveles de HbA_{1c} eran significativamente bajos para los niveles de glucosa plasmáticos que presentaban los pacientes.

La albúmina glicada como alternativa en el paciente con insuficiencia renal crónica

La albúmina glicada sérica (AG) ha demostrado ser una buena alternativa en el paciente diabético con IRC en hemodiálisis regular para monitorizar el control glicémico ya que no se ve afectada ni por la anemia ni por el tratamiento con eritropoyetina (13). Además su concentración correlaciona positivamente con el grado de severidad de la insuficiencia renal (14).

Puede determinarse en el laboratorio clínico mediante un método enzimático automatizable (15). El resultado de AG se expresa en porcentaje respecto a la albúmina sérica total, de modo que no afecte la concentración de albúmina sérica. El límite superior de referencia descrito está aproximadamente entre el 15.1 y el 17 % (14-15).

HbA_{1c} - Point of Care Testing (POCT)

Mediante un analizador POCT de HbA_{1c} en la consulta médica es posible disponer de los resultados de forma inmediata, permitiendo si es necesario, cambiar la conducta del médico o del paciente para mejorar el control de la glucosa.

Aunque no han sido específicamente publicados los objetivos deseados de precisión para POCT-HbA_{1c} es generalmente aceptado que deberían ser cercanos o equivalentes a los empleados en los laboratorios clínicos. Los equipos POCT de HbA_{1c} han mostrado buena precisión y correlación con los analizadores HPLC (16-17). El CV inter ensayo de estos equipos oscila entre el 2.1 y el 4.5 % (16-20). La metodología que emplean suele ser inmunoquímica para HbA_{1c} y espectrofotometría para Hb total (calculándose el ratio como porcentaje de HbA_{1c}) o cromatografía. La realización de la prueba requiere una pequeña muestra de sangre total capilar o venosa (1-10 µl).

Impacto del POCT-HbA_{1c} en la práctica clínica

En 1999 Cagliero et al. publican el primer estudio controlado randomizado para demostrar que la determinación de POCT-HbA_{1c} mejora el control glicémico del paciente (16). Fue llevado a cabo en 201 pacientes con diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 insulino dependiente. A los 6 meses y a los 12 meses de seguimiento, el nivel de HbA_{1c} (determinado por HPLC) se había reducido

significativamente en el grupo POCT-HbA_{1c} pero no en el grupo control. La introducción de esta metodología fue recibida positivamente tanto por los clínicos como por los pacientes. Se produjo una reducción de costes asociada a un descenso de la HbA_{1c} del 0.5% (estos costes están establecidos por el DCCT (21)).

En 2003 se publican los resultados del primer estudio multicéntrico de evaluación de implantación de equipos POCT-HbA_{1c} en 45 comunidades aborígenes de Australia tras tres años y medio en funcionamiento (18). Estas comunidades tienen una alta prevalencia de diabetes tipo 2 (10-30%) y limitaciones geográficas de accesibilidad a los laboratorios hospitalarios del país. Establecieron un programa de aseguramiento de la calidad llamado QAAMS basado en la educación continuada y entrenamiento a los operadores de los equipos POCT así como el control externo de calidad de los equipos y el soporte externo. El porcentaje de participación en el control de calidad externo fue del 88% (3100 muestras analizadas de 3524 posibles) y el porcentaje de resultados aceptables del 84% (fijaron los límites en ± 0.5 en HbA_{1c} < 10% y $\pm 5\%$ en HbA_{1c} $\geq 10\%$). Concluyen que una buena educación, entrenamiento y soporte externo a los operadores pueden conseguir una precisión aceptable de los equipos POCT (su CV medio fue del 4%). En el año 2006 este mismo autor publica una reducción significativa de la HbA_{1c} en un subgrupo de 74 pacientes tras un año de seguimiento (22). El nivel de aceptación de la implantación del POCT-HbA_{1c} fue muy elevado para médicos, pacientes y operadores.

Miller et al. realizaron un ensayo prospectivo controlado en el que participaron 597 pacientes diabéticos tipo 2, la mayoría de los cuales eran mujeres afroamericanas. Los niveles medios de HbA_{1c} a los cuatro meses de seguimiento descendieron significativamente en el grupo con HbA_{1c} inmediata y no en el grupo control. Además, la disponibilidad de la HbA_{1c} inmediata se relacionó con una mayor frecuencia de intervención terapéutica (intensificación de la terapia) en pacientes no controlados adecuadamente (19). Por tanto, concluyen que el POCT-HbA_{1c} es una alternativa que proporciona información de forma rápida para ayudar a la toma de decisiones clínicas.

Otras ventajas del POCT-HbA_{1c}

Además del impacto en el control glicémico del paciente el POCT-HbA_{1c} presenta otras ventajas compartidas por diversos autores (16,18,19,22-25):

- Portabilidad del analizador
- Fácil manejo del equipo
- Rapidez del análisis
- Pequeña muestra (útil en pediatría)
- Alto nivel de aceptación, tanto por los médicos como por los pacientes.
- Oportunidad para la educación proactiva al paciente.
- Mejora la comunicación médico-paciente.
- Incrementa la adherencia del paciente.

POCT-HbA_{1c}: ¿Es comparable la HbA_{1c}-capilar con la HbA_{1c}-venosa?

No se han encontrado diferencias clínicamente significativas entre los niveles de HbA_{1c} venosa y capilar (26), por lo que teóricamente pueden utilizarse indistintamente ambos especímenes en la monitorización de la HbA_{1c}.

La HbA_{1c} como marcador poblacional de calidad asistencial

La determinación de HbA_{1c} es cada vez más empleada en los programas de aseguramiento de la calidad para evaluar la calidad de la atención médica a los pacientes diabéticos.

En estos programas de calidad es habitual que los médicos documenten la frecuencia con la que miden la HbA_{1c} a sus pacientes y la proporción de pacientes con valores de HbA_{1c} inferiores/superiores a un objetivo específico (27-28).

Sin embargo, son escasos los estudios publicados acerca del valor de la HbA_{1c} como marcador poblacional de calidad asistencial. En el año 2006 Fox et al. han publicado en una serie de 10.663 pacientes británicos con diabetes tipo 2 el porcentaje que se encontraba por encima y por debajo del objetivo de HbA_{1c} a lo largo de cinco años (29). Encontraron que cerca del 80 % presentaban un control glicémico inadecuado (HbA_{1c} > 7 %) concluyendo que el tratamiento actual no parece ser suficiente para lograr el control adecuado.

Conclusiones

- La medición de HbA_{1c} sigue siendo actualmente el mejor marcador disponible para monitorizar el control glicémico a largo plazo.
- La metodología empleada en el laboratorio clínico ha de responder a la demanda clínica cada vez más exigente para la correcta monitorización de la diabetes (nivel de imprecisión bajo, detección de interferentes y hemoglobinopatías).
- La implantación de la HbA_{1c} inmediata en la consulta médica representa un gran impacto clínico en el control glicémico del paciente. El avance tecnológico ha permitido que actualmente los POCT presenten actualmente suficiente fiabilidad, aunque es necesario que los laboratorios clínicos evalúen la imprecisión de dichos equipos.
- El acceso a las bases de datos del laboratorio clínico permite realizar estudios retrospectivos sobre la proporción de pacientes que cumplen los objetivos específicos de HbA_{1c} a fin de comparar nuestra calidad asistencial con la de otros grupos.

Referencias

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-986.

2. UK Prospective Diabetes Study Group: intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837-853.
3. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002;48:436-72.
4. Wiener K, Roberts NB. Age does not influence levels of HbA1c in normal subject. *Q J Med* 1999;92:169-173.
5. <http://globin.cse.psu.edu/globin/hbvar>
6. Manley SE, Round RA, Smith JM. Calibration of Hb A1c and its measurement in the presence of variant hemoglobins: report on questionnaire to manufacturers. *Ann Clin Biochem* 2006;43:135-145.
7. Roberts WL, Safar-Pour S, De BK et al. Effects of hemoglobin C and S traits on glycohemoglobin measurements by eleven methods. *Clin Chem* 2005;51(4):776-778.
8. Weykamp CW, Martina WV, van der Dijs FP, Penders TJ, van der Slik W, Muskiet AJ. Hemoglobins S and C: reference values for glycohemoglobin in heterozygous, double-heterozygous and homozygous subjects, as established by 13 methods. *Clin Chem Acta* 1994;231:161-171.
9. Sacks DB. Hemoglobin variants and hemoglobin A1c analysis: problem solved? *Clin Chem* 2003;49(8):1245-1247.
10. Weykamp CW, Penders TJ, Siebelder CW, Muskiet FA, van der Slik W. Interference of carbamylated and acetylated hemoglobins in assays of glycohemoglobin by HPLC, electrophoresis, affinity chromatography and enzyme immunoassay. *Clin Chem* 1993;39:138-142.
11. Bry L, Chen P, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem* 2001;47(2):153-163.
12. Little RR, Tennill AL, Rohlfing C, Wiedmeyer HM, Khanna R, Goel S, Agrawal A, Madsen R, Goldstein DE. Can glycohemoglobin be used to assess glycemic control in patients with chronic renal failure? *Clin Chem* 2002;48(5):784-786.
13. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamada S, Imanishi Y et al. Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:896-903.
14. Lu L, Pu LJ, Wu XW, Zhang Q et al. Association of serum levels of glycated albumin, C-reactive protein and tumor necrosis factor- α with the severity of coronary artery disease and renal impairment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2007;40:810-816.
15. Paroni R, Ceriotti F, Galanello R, Leoni GB et al. Performance characteristics and clinical utility of an enzymatic method for the measurement of glycated albumin in plasma. *Clin Biochem* 2007;40:1398-1405.

16. Cagliero E, Levina EV, Nathan DM. Immediate feedback of HbA1c levels improves glycemic control in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 1999;22(11):1785-1789.
17. Sicard DA, Taylor JR. Comparison of point-of-care HbA1c test versus standardized laboratory testing. *The Annals of Pharmacotherapy* 2005;39:1024-1028.
18. Shephard MD, Gill JP. Results of an innovative education, training and quality assurance program for point-of-care HbA1c testing using the Bayer DCA 2000 in Australian Aboriginal Community controlled health services. *Clin Biochem Rev* 2003;24:123-130.
19. Miller CD, Barnes CS, Phillips LS., Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, Maryman SD, El-Kebbi IM. Rapid A1c availability improves clinical decision-making in an urban primary care clinic. *Diabetes Care* 2003;26(4):1158-1163.
20. Tice JA. Rapid hemoglobin A1c testing for evaluation of glucose control. *California Technology Assessment Forum*. October 2003.
21. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the Diabetes Control and Complications Trial. *JAMA* 1996;276:1409-1415.
22. Shephard MDS. Cultural and clinical effectiveness of the 'QAAMS' point-of-care testing model for diabetes management in Australian Aboriginal medical services. *Clin Biochem Rev* 2006;27:161-170.
23. Petersen JR, Finley JB, Okorodudu AO et al. Effect of point-of-care on maintenance of glycemic control as measured by A1c. *Diabetes Care* 2007;30(3):713-715.
24. Brown JB, Harris SB, Webster-Bogaert S, Porter S. Point-of-care-testing in diabetes management: what role does it play? *Diabetes Spectrum* 2004;17(4):244-248.
25. Kennedy L, Herman WH, Strange P, Harris A (Goal A1C Team). Impact of active versus usual algorithmic titration of basal insulin and point-of-care versus laboratory measurement of HbA1c on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(1):1-8.
26. Guthrie R, Hellman R, Kilo C, Hiar CE et al. A multisite physician's office laboratory evaluation of an immunological method for the measurement of HbA1c. *Diabetes Care* 1992;15(11): 1494-1498.
27. Davidson MB. Diabetes research and diabetes care. Where do we stand? *Diabetes Care* 1998;21:2152-60.
28. American Diabetes Association. *Provider Notes* 2000;1:1-4.
29. Fox KM, Gerber RA, Bolinder B, Chen J, Kumar S. Prevalence of inadequate glycemic control among patients with type 2 diabetes in the United Kingdom General Practice Research Database: a series of retrospective analyses of data from 1998 through 2002. *Clinical Therapeutics* 2006;28(3):388-395.