

FORCES ET LIMITES DU DOSAGE DE L'HbA_{1c} : LE POINT DE VUE DU CLINICIEN

par

P. LEFEBVRE*

Identifiée en 1968 par Rahbar [1] dans les globules rouges de patients diabétiques, l'hémoglobine glyquée ou HbA_{1c} résulte de la fixation non enzymatique d'une molécule de glucose sur la valine terminale de la chaîne α de l'hémoglobine A. L'importance de ce phénomène dépend du niveau et de la durée de l'exposition des globules rouges à la glycémie ambiante. Chez le sujet normal dont la glycémie fluctue dans les limites physiologiques et dont la durée moyenne de vie des globules rouges est de 120 jours, le taux d'HbA_{1c} se situe entre 4 et 6 p. 100, souvent très proche de 5 p. 100. Les méthodes de dosage actuellement disponibles, leur contrôle et l'interprétation des résultats ont fait l'objet récemment d'un rapport de concertation produit conjointement par des experts de l'ALFEDIAM et de la Société Française de Biologie Clinique [2]. Ces aspects ne seront pas évoqués ici puisqu'ils sont analysés dans le présent volume dans un rapport détaillé où est exprimé le point de vue du biologiste [3]. Soulignons simplement que le clinicien doit exiger du laboratoire un dosage standardisé et validé par un contrôle de qualité d'une part, et que d'autre part il doit être conscient des circonstances cliniques susceptibles d'affecter la signification des résultats (hémoglobines anormales, urémie, anémies par perte de sang ou hémolytiques, splénectomie, hypertriglycéridémie, saturnisme, prise d'opiacés, traitement chronique par aspirine, etc.).

HbA_{1c}, ÉQUILIBRE MÉTABOLIQUE ET PRÉVENTION DES COMPLICATIONS DU DIABÈTE

Il est aujourd'hui unanimement admis que l'importance et la durée de l'hyperglycémie sont des facteurs déterminants dans la survenue de certaines complications tardives du diabète, particulièrement en ce qui concerne la microangiopathie. Le travail magistral de Jean PIRART publié en 1977 en fut une démonstration précoce [4]. Faut-il rappeler que PIRART ayant suivi personnellement 4400 patients, dont certains pendant 25 ans, a montré que l'incidence de la rétinopathie, de la néphropathie et de la neuropathie diabétiques était proportionnelle au degré de contrôle métabolique de la maladie, celui-ci étant évalué essentiellement par l'importance de la glycosurie. Il faut se souvenir ici que l'appréciation quantitative de la glycosurie principalement utilisée par PIRART était la méthode du Clinitest[®] dont nous ne résistons pas au plaisir de rappeler ici la description :

Le Clinitest [®] Ames est une adaptation de la méthode de Benedict. Les réactifs (sulfate de cuivre anhydre, hydroxyde de soude anhydre, acide citrique et bicarbonate de sodium) ont été introduits dans un comprimé. Les comprimés sont fournis dans un étui avec un compte-gouttes et un tube à essai. La recherche de glucose est effectuée par l'introduction d'un comprimé dans une quantité connue d'urines diluées : en principe 5 gouttes d'urines dans 10 gouttes d'eau. La chaleur est dégagée par le contact du comprimé avec le liquide. La coloration produite est proportionnelle à la quantité de substances réductrices (de glucose en principe) présentes dans l'urine. La lecture doit se faire quinze secondes après la fin de l'ébullition et la coloration atteinte est comparée à une échelle colorée fournie avec l'étui selon l'échelle suivante :		
ÉVOLUTION DE LA GLYCOSURIE EN G/L	COLORATION OBTENUE QUINZE SECONDES APRES LA FIN DE L'ÉBULLITION	COTATION CONVENTIONNELLE
0	coloration bleue	0
2,5 à 5	coloration verdâtre	±
7,5 à 10	coloration kaki et ocre jaune foncé	+

* SERVICE DE DIABETOLOGIE, NUTRITION ET MALADIES METABOLIQUES, DEPARTEMENT DE MEDECINE, CHU SART TILMAN (B35), UNIVERSITE DE LIEGE, B-4000 LIEGE 1, BELGIQUE.

20	orange	++
plus de 20	après passage à l'orange, virage de la couleur vers le brun	+++
En cas de glycosurie très abondante, une nouvelle évaluation semi-quantitative peut être faite en utilisant une seule goutte d'urines et 14 gouttes d'eau ; le résultat obtenu sera dès lors multiplié par 5.		
<i>Avantages</i> : grande simplicité ; évaluation semi-quantitative valable de la glycosurie.		
<i>Interférences</i> : voir réaction de Benedict.		
<i>Précautions</i> : protéger les comprimés de l'humidité (flacon hermétiquement vissé ; comprimés scellés en papier d'aluminium). Le bleuissement des comprimés traduisant leur humidification les rend inutilisables.		

On peut difficilement imaginer aujourd'hui l'effort d'éducation des patients, la ténacité dans leur suivi et le travail qu'a représenté l'analyse de centaines de milliers de pages de leurs " carnets de glycosurie " pour aboutir aux conclusions que, de fait, il est important d'obtenir un contrôle rigoureux de la glycosurie, reflet grossier de la glycémie.

Lorsque Cerami, Peterson, Gabbay et leurs collaborateurs [5-9] rapportèrent, il y a quelque 25 ans, l'intérêt du dosage de l'HbA_{1c} pour évaluer l'équilibre métabolique des patients diabétiques, le monde diabétologique, médecins et patients, accueillirent la méthode avec enthousiasme. Cet enthousiasme fut encore renforcé par les résultats des grandes études prospectives que furent le DCCT pour le diabète de type 1 [10] et l'UKPDS pour le diabète de type 2 [11].

Dans ces deux études, il est apparu très clairement qu'*en moyenne* le taux d'HbA_{1c} sur une période de 7 à 10 ans est un indicateur fidèle du risque relatif de développer les complications de microangiopathie diabétique [10, 11]. Par contre, dans l'étude DCCT, un taux bas d'HbA_{1c} s'accompagne d'un risque accru d'hypoglycémie [10]. Tout naturellement, se sont dégagés des objectifs à atteindre en terme de taux d'HbA_{1c}. Les recommandations de l'IDF Europe [12, 13] sont des taux de 6,2-7,5 p. 100 dans le diabète de type 1 et de 6,5 p. 100 dans le diabète de type 2, objectifs qui, faut-il le dire, sont loin d'être atteints. Ainsi, en France, l'étude Diabcare pour l'année 1996 réalisée chez plus de 5 000 patients atteints de diabète de type 2 a révélé que seuls 42,3 p. 100 d'entre eux avaient un taux d'HbA_{1c} inférieur à 8 p. 100 et 12,7 p. 100 affichaient un taux supérieur à 10 p. 100, ces chiffres chez les patients atteints de diabète de type 1 étant respectivement de 36,2 et 14,7 p. 100 [14] !

Si la valeur prédictive du taux d'HbA_{1c} en termes de complications tardives du diabète est bien établie sur la base de l'analyse de cohortes de patients, il est bon de se rappeler qu'au niveau des individus il existe des exceptions notables. Ainsi, dans l'étude DCCT, un nombre important de patients développent une rétinopathie ou une néphropathie en dépit d'un bon contrôle métabolique. □ l'inverse, d'autres semblent protégés malgré un mauvais contrôle métabolique. En collaboration avec Zhang, Krzentowski et Albert, nous analysons actuellement les déterminants de ces comportements inattendus [15]. Enfin, l'étude UKPDS a montré que, dans le diabète de type 2, un contrôle rigoureux de la pression artérielle était au moins aussi important que le contrôle glycémique dans la prévention des complications du diabète [16].

HbA_{1c} ET PRATIQUE DIABÉTOLOGIQUE QUOTIDIENNE

Partant du principe que le taux d'HbA_{1c} reflète l'équilibre glycémique des 6 à 8 semaines précédentes, cette détermination biologique est devenue incontournable en pratique diabétologique quotidienne. Nous envisagerons ci-après une série de cas de figure qui nous paraissent intéressants.

Dispositif habituel

Le patient consulte son médecin, généraliste ou spécialiste. Celui-ci l'interroge, l'examine, prend connaissance du carnet où il consigne les résultats de l'autocontrôle glycémique et suggère éventuellement des modifications thérapeutiques. Le patient se rend au Laboratoire, le résultat du dosage de l'HbA_{1c} revient dans les 24 à 48 heures, est intégré dans le dossier et, éventuellement, dans le cas du spécialiste diabétologue, est communiqué au médecin traitant dans un rapport écrit. Les données recueillies lors de ces visites régulières étant consignées au dossier du patient, ce dossier permet au fil des mois et des années d'évaluer la qualité du contrôle métabolique.

La qualité de la consultation est renforcée par la connaissance du taux d'HbA_{1c} au moment de celle-ci

Il ne fait guère de doute que, particulièrement lors de la consultation chez le diabétologue, le fait de disposer au moment même du taux de l'HbA_{1c} renforce l'impact de la rencontre patient-médecin. Dans certains cas, il est possible, au prix d'un double déplacement du patient, d'obtenir que le passage au laboratoire précède de quelques jours la consultation elle-même : aisé dans le principe, difficile et parfois coûteux en pratique. Ici se situe l'intérêt potentiel d'un dosage rapide (moins de 10 min) de l'HbA_{1c} à l'aide d'un appareil de mesure portable et automatisé permettant la détermination sur le lieu même de la consultation [17]. Ainsi que d'autres [18, 19], nous avons montré l'intérêt de cette approche dans la mesure où ont été définies les valeurs de références spécifiques et les limites susceptibles d'interférer avec les décisions cliniques [20].

Dépistage des falsifications du carnet d'autocontrôle glycémique

Le dosage de l'HbA_{1c} est complémentaire de l'autocontrôle glycémique et les deux méthodes doivent donner des informations concordantes quant à la qualité de l'équilibre métabolique. Lorsque discordance il y a, se pose la question de la fiabilité de l'une ou de l'autre. Dans ce cas, il convient en premier lieu de vérifier la qualité analytique du dosage de l'HbA_{1c}, de s'assurer de l'absence d'interférences et de demander une détermination de confirmation. Ensuite, l'on s'assurera de la qualité du fonctionnement de l'appareil de lecture, de celle des bandelettes réactives et du bon usage de ces dernières. Toutes ces vérifications étant faites, se pose la question de la véracité des valeurs glycémiques inscrites dans le carnet du patient. Semblable falsification est loin d'être exceptionnelle, particulièrement chez les adolescents [21]. Le recours, à l'insu du patient, à un appareil de lecture à mémoire permettra souvent de clarifier la situation ainsi que l'illustre le cas suivant.

Philippe L est âgé de 25 ans au moment où l'on pose le diagnostic de diabète de type 1. Une insulinothérapie basale-prandiale est instaurée. Le patient est revu très régulièrement à la consultation où il présente un carnet d'autocontrôle glycémique exemplaire, toutes les valeurs de la glycémie se situant entre 85 et 188 mg/dl. Les glycémies déterminées occasionnellement au Laboratoire donnent des valeurs dépassant 300 mg/dl. Le taux d'HbA_{1c} fluctue entre 9,2 et 13,5 p. 100. Invoquant un mauvais fonctionnement du lecteur de glycémie, nous lui remettons un nouveau lecteur muni d'une mémoire. Lorsque le patient est revu un mois plus tard la confrontation des résultats indiqués au carnet et des valeurs relevées dans la mémoire de l'appareil de lecture donne les résultats suivants :

glycémies inscrites au carnet : n = 55
glycémies réellement effectuées : n = 44
glycémies inventées : n = 11
glycémies concordantes : 21/44
glycémies " corrigées vers le haut " : 1/44
glycémies " corrigées vers le bas " : 22/44

Notre démarche n'est pas révélée au patient mais tout l'effort est porté sur un dialogue insistant sur les risques à long terme de l'hyperglycémie. Au bout de quelques mois, taux d'HbA_{1c} et valeurs de l'autocontrôle glycémique redeviennent concordants. Dix ans plus tard, le patient reconnaît spontanément qu'il avait à l'époque falsifié son carnet d'auto contrôle glycémique et nous remercie " de l'avoir remis sur le bon chemin... ".

Le cas particulier de la grossesse chez la femme diabétique

Un des domaines où le dosage de l'HbA_{1c} a révolutionné la pratique clinique est celui de la grossesse chez la femme diabétique. De nombreuses études ayant démontré la toxicité de l'hyperglycémie au cours des premières semaines de la grossesse [revue in 22], s'est dégagée la notion que la femme diabétique désireuse d'une grossesse devait, *préalablement à celle-ci*, atteindre une qualité de contrôle glycémique exceptionnelle : l'objectif en terme de taux d'HbA_{1c} est un taux de l'ordre de 6 p. 100. Une insulinothérapie intensive, éventuellement à l'aide d'une pompe à insuline, sera mise en œuvre avant la conception et maintenue tout au long de la grossesse. Au cours de la grossesse elle-même, autocontrôle glycémique intensif et mesure du taux d'HbA_{1c} toutes les 6 à 8 semaines seront réalisés. Pour évaluer le contrôle métabolique sur une plus courte période, le dosage de la fructosamine sérique ou du taux de l'albumine glyquée peut être utile [23].

Hyperglycémie de stress ou diabète méconnu

La découverte d'une hyperglycémie à l'occasion d'un stress (accident, intervention chirurgicale, infarctus du myocarde...) pourrait utilement justifier une détermination du taux de l'HbA_{1c}. Ainsi l'hyperglycémie découverte à l'occasion d'un infarctus du myocarde peut aussi bien témoigner d'un stress intense que d'un diabète préexistant méconnu : un taux normal de l'HbA_{1c} fera privilégier la première hypothèse, un taux élevé permettra d'authentifier la seconde. Semblable raisonnement peut être crucial dans le problème difficile et controversé du "diabète traumatique". Un taux élevé d'HbA_{1c} au moment de l'accident permettra d'affirmer que le diabète était antérieur à celui-ci ; les implications médico-légales sont ici évidentes.

HbA_{1c} ET DÉPISTAGE DU DIABÈTE

Il est aujourd'hui reconnu que le diabète, et tout particulièrement le diabète de type 2, est souvent longtemps méconnu. Confirmant des données classiques [24], nous avons ainsi observé que, dans la Province belge du Luxembourg, le nombre de cas de diabète de type 2 méconnu était pratiquement égal au nombre de patients reconnus diabétiques [25]. Ainsi qu'il a été discuté par ailleurs [26, 27], les nouveaux critères de diagnostic du diabète sucré se basent sur la concentration plasmatique du glucose mesurée soit à jeun (valeur ≤ 126 mg/dl), soit 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (valeur ≤ 200 mg/dl), soit encore au hasard (≤ 200 mg/dl). Le diagnostic ne peut être définitivement posé que lorsque les valeurs d'une même mesure ou de deux d'entre elles dépassent les seuils ci-dessus définis sur une période d'au moins deux jours différents. En outre, il a été proposé de considérer comme "limites" des valeurs supérieures ou égales à 110 mg/dl et inférieures à 126 mg/dl. Dans cette problématique, se pose la question de savoir si un dosage d'HbA_{1c} a sa place dans le dépistage du diabète. Ce jour, la réponse est, sans équivoque, négative. Ainsi Davidson et al. [28] ont rapporté que 60 p. 100 des patients reconnus diabétiques par les nouveaux critères ont un taux d'HbA_{1c} qui ne dépasse pas la limite supérieure de la normale dans le Laboratoire considéré. Kilpatrick et al. [29] ont montré que, même en utilisant la méthode de référence qu'est la chromatographie liquide à haute performance, la variabilité intrinsèque de la mesure du taux d'HbA_{1c} est telle que ce paramètre ne permet pas un dépistage sensible et spécifique. En outre, dans une population de sujets non diabétiques, Yudkin et al. [30] ont observé des différences interindividuelles importantes des taux d'HbA_{1c} alors que la reproductibilité intra-individuelle était remarquable sur une période dépassant quatre années. Les déterminants de cette variabilité interindividuelle n'ont pu être individualisés. Ajoutons enfin que, ainsi que l'ont fait remarquer Monnier et al. [31] il est possible qu'une glycation anormale de certaines protéines, tel le collagène, puisse se produire à des niveaux glycémiques qui n'affectent pas (encore ?) de façon significative la glycation de l'hémoglobine. Dès lors, rejoignant l'avis des experts de l'*American Diabetes Association* [26], nous estimons que, si le dosage de l'HbA_{1c} est de grande utilité pour assurer le suivi des patients diabétiques, cette détermination ne doit pas être recommandée pour poser le diagnostic de diabète.

CONCLUSION

La détermination du taux de l'HbA_{1c} a révolutionné la pratique diabétologique et a permis la définition d'objectifs concrets en terme de contrôle métabolique de la maladie diabétique. Effectué en Laboratoire, le dosage permet d'ajuster le traitement du patient de visite en visite. Réalisé sur le lieu même de la consultation, il renforce l'impact de la rencontre patient-médecin. Occasionnellement, le dosage de l'HbA_{1c} permet de repérer les falsifications du carnet d'autocontrôle glycémique. Cette détermination biologique est essentielle chez la femme diabétique désireuse d'entamer une grossesse : elle ne l'est pas moins tout au long de celle-ci. Dans certains cas, le dosage de l'HbA_{1c} permet de distinguer une hyperglycémie transitoire liée à un état de stress d'un diabète méconnu, constatation dont l'importance peut être déterminante au point de vue médico-légal dans le problème difficile du "diabète traumatique". Si le dosage de l'HbA_{1c} est essentiel pour assurer le suivi des patients diabétiques, cette détermination ne doit pas être recommandée pour poser le diagnostic de la maladie.

Remerciements. — Nous remercions notre collègue A. Scheen pour la relecture de ce manuscrit et Mme E. Vaessen-Petit pour son aide secrétariale.

BIBLIOGRAPHIE

1. RAHBAR S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. *Clin chim acta*, 1968, 88 : 296-298.
2. GILLERY P, BORDAS-FONFREDE M, CHAPPELLE JP et al. HbA_{1c} : concertation clinico-biologique pour la standardisation des méthodes de dosage. *Diabetes & Metabolism (paris)*, 1999, 25 : 283-287.
3. GILLERY P. Forces et limites du dosage de l'HbA_{1c} : le point de vue du biologiste. *In* : Journées de Diabétologie 2000, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2000 : 195-202.
4. PIRART J. Diabète et complications dégénératives. Présentation d'une étude prospective portant sur 4400 cas observés entre 1947 et 1973 (Première partie) (Deuxième partie). *Diabète & Métabolisme*, 1977, 3 : 97-107 et 173-182.
5. GABBAY KH. Glycosylated hemoglobin in diabetic control. *New Engl J Med*, 1976, 295 : 443-444.
6. KOENIG RJ, PETERSON CM, JONES RL et al. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A_{1c} in diabetes mellitus. *New Engl J Med*, 1976, 295 : 417-420.
7. KOENIG RJ, PETERSON CM, KILO C et al. Hemoglobin A_{1c} as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes. *Diabetes*, 1976, 25 : 230-232.
8. GABBAY KH, HASTY K, BRESLOW JL et al. Glycosylated hemoglobins and long-term blood glucose control in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 1977, 44 : 859-864.
9. PETERSON CM, KOENIG RJ, JONES RL et al. Correlation of serum triglyceride levels and hemoglobin A_{1c} concentrations in diabetes mellitus. *Diabetes*, 1977, 26 : 507-509.
10. DIABETES CONTROL AND COMPLICATION 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.
11. UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*, 1998, 352 : 837-853.
12. EUROPEAN DIABETES POLICY GROUP 1998. A desktop guide to Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 1999, 16 : 253-266.
13. EUROPEAN DIABETES POLICY GROUP 1999. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 1999, 16 : 716-730.
14. ATTALI JR, KLEINEBREIL L. Les centres de Diabcare France. Comment les DID français sont-ils équilibrés : L'expérience de Diabcare France. *In* : Journées de Diabétol 1998, Flammarion Médecine-Sciences, 1998 : 281-288.
15. ZHANG L, KRZENTOWSKI G, ALBERT A, LEFEBVRE PJ. En préparation.
16. UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes : UKPDS 38. *Br Med J*, 1998, 317 : 703-713.
17. POPE RM, APPS JM, PAGE MD et al. A novel device for the rapid in-clinic measurement of haemoglobin A_{1c}. *Diabetic Med*, 1993, 10 : 260-263.
18. RUMLEY AG, KILPATRICK ES, DOMINCZAK MH, SMALL M. Evaluation of glycaemic control limits using Ames DCA 2000 HbA_{1c} analyzer. *Diabetic Med*, 1993, 10 : 976-979.
19. PASSA P, GROUPE FRANÇAIS D'ETUDE DU DCA 2000. Validité d'une nouvelle méthode de dosage rapide de l'HbA_{1c} par le DCA 2000. *Diabet Metab*, 1994, 20 : 31A
20. BOZ M, GERARD P, SCHEEN AJ et al. Détermination rapide par immunodosage de l'hémoglobine glyquée sur sang capillaire comparée à une méthode d'affinité pour le boronate et capture d'ions sur sang veineux. *Ann Biol Clin*, 1997, 55 : 139-144.
21. ERNOULD C, GRAFF MP, BOURGUIGNON JP. Incidence of "cheating" in diabetic children and adolescents. *In* : LARON Z, GALATZER A. Psychological aspects of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Adolesc Endocr*, Basel, Karger, 1982, 10 : 43-46.
22. PERSSON B, HANSON U, LUNELL NO. Diabetes Mellitus and Pregnancy. *In* : KGMM Alberti, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H. *International Textbook of Diabetes Mellitus*, 2nd ed, Chichester, UK, John Wiley and Sons, 1997 : 1135-1149.
23. KOSKINEN P, ERKKOLA R, VIKARI J et al. Blood glycated haemoglobin, serum fructosamine, serum glycated albumin and serum glycated total protein as measures of glycaemia in diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest*, 1992, 52 : 863-869.
24. MORSIANI M. *Epidemiology and screening of diabetes*, Boca Raton, Florida, CRC Press, Inc, 1989, 282 pages.
25. HORTULANUS-BECK D, LEFEBVRE PJ, JEANJEAN MF. Le diabète dans la province belge de Luxembourg : fréquence, importance de l'épreuve de surcharge glucosée orale et d'une glycémie à jeun discrètement accrue. *Diabete Metab*, 1990, 16 : 311-317.
26. THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Report on the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1997, 20 : 1183-1197.
27. SCHEEN AJ, PAQUOT N, LEFEBVRE PJ. Comment J'explore... Nouveaux critères pour le diagnostic du diabète sucré. *Rev Méd Liège*, 1997, 52 : 606-609.
28. DAVIDSON MB, SCHRIGER DL, PETERS AL, LORBER B. Relationship between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin. Potential for false-positive diagnoses of Type 2 diabetes using new diagnostic criteria. *JAMA*, 1999, 281 : 1203-1210.
29. KILPATRICK ES, MAYLOR PW, KEEVIL BG. Biological variation of glycated hemoglobin. *Diabetes Care*, 1998, 21 : 261-264.
30. YUDKIN JS, FORREST RD, JACKSON CA et al. Unexplained variability of glycated haemoglobin in non-diabetic subjects not related to glycaemia. *Diabetologia*, 1990, 33 : 208-215.
31. MONNIER VM, BAUTISTA O, KENNY D et al. Skin collagen glycation, glycoxidation, and crosslinking are lower in subjects with long-term intensive versus conventional therapy of Type 1 diabetes. Relevance of glycated collagen products versus HbA_{1c} as markers of diabetic complications. *Diabetes*, 1999, 48 : 870-880.