

Bogdan Solnica

Zakład Diagnostyki Katedry Biochemii Klinicznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

# Oznaczanie HbA<sub>1c</sub> w miejscu opieki nad pacjentem

## HbA<sub>1c</sub> point-of-care testing

### STRESZCZENIE

Fracja HbA<sub>1c</sub> hemoglobiny glikowanej znajduje powszechne zastosowanie w monitorowaniu leczenia cukrzycy i jako retrospektywny wskaźnik glikemii powinna być oznaczana u każdego pacjenta co 3 miesiące. Liczba wykonywanych w Polsce oznaczeń HbA<sub>1c</sub> jest znacznie poniżej klinicznie uzasadnionych potrzeb, a za jedną z przyczyn uznaje się niewystarczającą dostępność tych badań. Do oznaczania HbA<sub>1c</sub> używa się dwóch grup metod analitycznych — chromatograficznych i immunochemicznych. Liczne z tych metod są certyfikowane w *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP), w którym jako metodę referencyjną zastosowano jonowymienną wysokociśnieniową chromatografię cieczową. Każda metoda analityczna certyfikowana w NGSP może być uważana za równorzędną referencyjnej metodzie programu. Oznaczanie HbA<sub>1c</sub> w miejscu opieki nad pacjentem (POCT) pozwala na największe możliwe skrócenie czasu oczekiwania na wynik. Część dostępnych na rynku metod, odczynników i analizatorów służących do oznaczeń w trybie POCT ma certyfikat NGSP, chociaż niektóre z nich nie spełniają standardów dokładności i precyzji warunkujących ich pełne wykorzystanie diagnostyczne. W licznych badaniach klinicznych wykazano przydatność oznaczeń HbA<sub>1c</sub> w trybie POCT w codziennej praktyce i korzyst-

ny wpływ na jakość opieki diabetologicznej, choć w jedynej dotychczas opublikowanej metaanalizie wskazano, że obecnie nie ma wystarczających dowodów naukowych efektywności takich oznaczeń i konieczne są dalsze badania. Niemniej dostępne dane wskazują, że oznaczanie HbA<sub>1c</sub> w trybie POCT może stanowić istotne usprawnienie opieki diabetologicznej. (*Diabet. Klin.* 2012; 1, 1: 38–42)

**Słowa kluczowe:** cukrzyca, glikemia, chromatografia jonowymienna, chromatografia powinowactwa z boranem, metody immunochemiczne

### ABSTRACT

The HbA<sub>1c</sub> fraction of glycated hemoglobin is widely used in monitoring of the diabetes treatment and as a retrospective indicator of glycemia should be measured in each patient every three months. Number of HbA<sub>1c</sub> measurements performed in Poland is significantly below the clinically justified needs and insufficient availability of such tests is considered one of the reasons. For HbA<sub>1c</sub> measurements two groups of analytical methods are used — chromatography and immunoassays. Many of these methods are certified in the National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), in which the ion-exchange high-pressure liquid chromatography is used as the reference method. Each analytical method certified in the NGSP can be regarded as equivalent to the reference method. HbA<sub>1c</sub> point-of-care testing (POCT) allows for the greatest possible reduction of turn-around time. Some commercially available methods, reagents and analyzers used for POCT have NGSP certificate, although some of them do not meet standards of precision and accuracy

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Bogdan Solnica  
 Zakład Diagnostyki Katedry Biochemii Klinicznej CM UJ  
 ul. Kopernika 15a, 31-501 Kraków  
 Tel.: 12 424 83 65  
 e-mail: mbsolnic@cyf-kr.edu.pl  
 Diabetologia Kliniczna 2012, tom 1, 1, 38–42  
 Copyright © 2012 Via Medica  
 Nadesłano: 23.02.2012

Przyjęto do druku: 02.03.2012

conditioning their full diagnostic use. In numerous clinical trials the usefulness of HbA<sub>1c</sub> POCT in everyday practice and beneficial impact on the quality of diabetes care have been demonstrated, although the only meta-analysis published so far indicates that currently there is insufficient scientific evidence of the effectiveness of such testing, and further research is needed. Nevertheless, available data indicate that HbA<sub>1c</sub> POCT can be a significant improvement of diabetes care. (Diabet. Klin. 2012; 1, 1: 38–42)

**Key words:** diabetes, glycemia, ion-exchange chromatography, boronate affinity chromatography, immunoassays

## Wstęp

Frakcja HbA<sub>1c</sub>, stanowiąca 80–90% całkowitej hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1</sub>), znajduje obecnie powszechne zastosowanie w monitorowaniu leczenia cukrzycy jako retrospektywny wskaźnik glikemii [1–3]. Od 2 lat oznaczenie HbA<sub>1c</sub> jest rekomendowane przez *American Diabetes Association* (ADA) również do rozpoznawania cukrzycy i stanów przedcukrzycowych [2–4]. Zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej towarzystw diabetologicznych, w monitorowaniu leczenia cukrzycy oznaczenie HbA<sub>1c</sub> powinno być wykonywane u każdego pacjenta co trzy miesiące, wyjątkowo co pół roku [1, 2]. Zakładając, że w Polsce żyje około 1,8 mln osób z rozpoznaną cukrzycą, zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) powinny się przekładać na około 7 mln oznaczeń HbA<sub>1c</sub> rocznie. Zgodnie z powszechną opinią, liczba wykonywanych badań jest znacznie mniejsza, a za jedną z przyczyn uznaje się niewystarczającą ich dostępność.

## Metodyka i standaryzacja oznaczeń HbA<sub>1c</sub>

Hemoglobina glikowana jest produktem nieenzymatycznego przyłączenia cząsteczki glukozy do wolnej grupy aminowej N-końcowej waliny jednego lub obu łańcuchów beta cząsteczki HbA. Metody oznaczania HbA<sub>1c</sub> wykorzystują ładunek cząsteczki lub jej strukturę. W codziennej praktyce używane są dwie grupy metod analitycznych — chromatograficzne i immunochemiczne, bardzo rzadko stosowane są metody elektroforetyczne. Chromatografia jonowymienna, zwykle wysokociśnieniowa (IE-HPLC, *ion exchange high pressure liquid chromatography*), rozdziela i ilościowo oznacza frakcje hemoglobiny w hemolizacie krwi na podstawie różnic w ładunku cząsteczek. Jest ona dogodna do oznaczania HbA<sub>1c</sub>, ponieważ związanie z glukozą jednej lub obu wolnych N-końcowych grup aminowych łańcuchów β

zmienia ładunek cząsteczki hemoglobiny. Chromatografia powinowactwa jest oparta o chemiczną reakcję i odwracalne kowalencyjne wiązanie cząsteczek wszystkich frakcji HbA<sub>1</sub> z resztami pochodnej kwasu borowego wypełniającej kolumnę chromatograficzną. Metoda ta oznacza całkowitą HbA<sub>1</sub>, a poziom HbA<sub>1c</sub> jest określany przez automatycznie wyliczany tak zwany ekwiwalent HbA<sub>1c</sub>. Metody immunochemiczne, głównie immunoturbidymetryczne, ale również immunochemiluminescencyjne, immunoenzymatyczne i inne, są oparte na monoklonalnych przeciwciałach rozpoznających epitopy obejmujące związany z glukozą aminowy koniec łańcucha β.

Ciągle trwają prace nad wdrożeniem globalnego systemu standaryzacji oznaczeń HbA<sub>1c</sub>, stworzonego pod auspicjami *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. Tymczasem spośród wielu narodowych programów standaryzacji oznaczeń HbA<sub>1c</sub> duże znaczenie międzynarodowe ma amerykański *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP). W programie tym jako metodę odniesienia — porównawczą, określaną też jako referencyjna — zastosowano jonowymienną HPLC z żywicą Biorex 70. W ramach NGSP prowadzi się certyfikację metod analitycznych [5, 6]. Nadanie certyfikatu NGSP jest obwarowane wymogami dotyczącymi dokładności oznaczeń HbA<sub>1c</sub> wykonywanych daną metodą, przy wykorzystaniu określonych odczynników i analizatora, wyznaczonej przez porównanie z referencyjną metodą programu. Ocena dokonywana z wykorzystaniem sieci laboratoriów referencyjnych jest oparta na wykonaniu oznaczeń HbA<sub>1c</sub> obydwoma metodami w 40 próbkach. Oceniana metoda jest uznawana za metrologicznie spójną z referencyjną, gdy 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) dla różnic w parach wyników mieści się w zakresie  $\pm 0,75\%$  HbA<sub>1c</sub>. Certyfikat jest przyznawany na okres jednego roku, aktualna lista certyfikowanych metod jest publikowana na stronie internetowej NSGP: <http://www.ngsp.org/certified.asp>. Warto podkreślić, że certyfikat NGSP oznacza, iż dana metoda (analizator, odczynniki) jest metrologicznie spójna z przyjętą za referencyjną jonowymienną HPLC i wyniki uzyskiwane tymi metodami powinny być porównywalne. Innymi słowy, każda metoda analityczna certyfikowana w NGSP może być w codziennej praktyce uważana za równorzędną referencyjnej metodzie tego programu.

## Oznaczenie HbA<sub>1c</sub> w miejscu opieki nad pacjentem

Wykonywanie badań laboratoryjnych w miejscu opieki nad pacjentem (POCT, *point-of-care te-*

sting) jest obecnie dynamicznie rozwijającym się obszarem diagnostyki laboratoryjnej. Taka organizacja wykonywania badań pozwala na największe możliwe skrócenie czasu oczekiwania na wynik poprzez redukcję fazy przedanalizycznej do pobrania materiału i wprowadzenia go do analizatora lub wykonania badania innym sposobem. W trybie POCT badania wykonywane są przy użyciu specjalnej, dedykowanej aparatury, a wszystkie aspekty wykonywania tych badań są opisane w zaleceniach praktyki klinicznej (np. publikowanych przez amerykańską *National Academy of Clinical Biochemistry*) oraz regulowane takimi dokumentami jak norma PN-EN ISO 22870 [7, 8]. Badania w trybie POCT są wykonywane na oddziałach intensywnej opieki medycznej, izbach przyjęć, oddziałach ratunkowych, a także w poradniach specjalistycznych i gabinetach lekarskich. W tym ostatnim przypadku zwiększają one dostępność pewnych badań laboratoryjnych, poszerzają zakres informacji na temat aktualnego stanu pacjenta w porównaniu do zlecenia badań do późniejszego wykonania oraz stwarzają możliwość szybszego podejmowania ewentualnych decyzji terapeutycznych.

Analizatory służące do oznaczania HbA<sub>1c</sub> w trybie POCT są używane od kilkunastu lat. Są to niewielkich rozmiarów urządzenia służące do wykonywania oznaczeń w pojedynczych próbkach krwi włośniczkowej lub żyłnej. Jak każdy tego typu analizator, muszą w badanej próbce oznaczać stężenie hemoglobiny całkowitej i HbA<sub>1c</sub>. Stosowane w nich metody oznaczania HbA<sub>1c</sub> są co do zasady podobne do metod używanych w laboratoriach. Należą do nich różnorodne metody immunochemiczne oraz metody oparte na reakcji z pochodną kwasu borowego, jak w chromatografii powinowactwa [9]. Część dostępnych na rynku tego rodzaju metod, odczynników i analizatorów ma certyfikat NGSP [6, 9]. Procedura oznaczania HbA<sub>1c</sub> jest w takich analizatorach całkowicie zautomatyzowana, a czas oczekiwania na wynik wynosi kilka minut. Przykładem analizatora *point-of-care* służącego do oznaczania HbA<sub>1c</sub> jest A1CNow<sup>+</sup> (Bayer HealthCare). W urządzeniu tym wykorzystano technologię suchej chemii — odczynniki służące do oznaczania HbA i HbA<sub>1c</sub> są zawarte w polach reakcyjnych kaset testowych. Kontrolowany przepływ rozcieńczonej, shemolizowanej próbki krwi umożliwia jej kontakt z odczynnikami w strefach reakcyjnych. Odczyty przez detektory optyczne następują w duplikatach, z dwóch pól reakcyjnych, i są przeliczane zgodnie z algorytmem dostosowanym do numeru serii kaset testowych. Urządzenie jest przystosowane do wykonania 10 lub 20 pomiarów, a następnie utylizuje się go z pozo-

stałymi odczynnikami. Umożliwia to bardzo prostą obsługę na poziomie użytkownika, dodatkowo ułatwioną przez sygnalizację potencjalnych błędów w toku procedury analitycznej.

Mimo formalnego certyfikowania metod *point-of-care* oznaczania HbA<sub>1c</sub> w NGSP, ich jakość analityczna pozostaje przedmiotem badań i dyskusji. Według niektórych doniesień część metod/analizatorów służących do oznaczania HbA<sub>1c</sub> w trybie POCT nie spełnia standardów dokładności i precyzności oznaczeń warunkujących ich pełne wykorzystanie diagnostyczne [10–13]. Zwraca się uwagę na zmienność stwierdzanej dokładności i precyzności oznaczeń HbA<sub>1c</sub> zależną od serii odczynników stosowanych w ocenianych systemach POCT [11]. Między innymi z tego powodu nie zaleca się używania wyników oznaczeń HbA<sub>1c</sub> wykonanych w trybie POCT do rozpoznawania cukrzycy i stanów przedcukrzycowych rekomendowanego ostatnio przez *American Diabetes Association* [2, 3].

Od chwili wprowadzenia do użytku metod oznaczania HbA<sub>1c</sub> w trybie POCT przeprowadzono liczne badania oceniające ich przydatność w codziennej praktyce i wpływ na jakość opieki diabetologicznej. W ramach projektu "*Diabetes in urban African-Americans*" przeprowadzono badanie z randomizacją, w którym oceniono wpływ czasu uzyskiwania wyników oznaczeń HbA<sub>1c</sub> na podejmowanie decyzji terapeutycznych. Wyniki oznaczeń HbA<sub>1c</sub> były udostępniane lekarzom w dniu wykonania badania (tryb pilny; n = 575) lub z 24-godzinnym opóźnieniem (tryb konwencjonalny; n = 563). Właściwe postępowanie, czyli intensyfikacja leczenia przy HbA<sub>1c</sub> > 7% było znacznie częstsze w grupie z wynikami oznaczeń dostępnymi w trybie pilnym, szczególnie u chorych leczonych insuliną. W tej grupie stwierdzono też korzystniejszy profil zmian HbA<sub>1c</sub> w trakcie 2–7-miesięcznej obserwacji. Efekt ten był niezależny od decyzji o intensyfikacji leczenia, co w opinii autorów wskazuje na udział takich czynników, jak motywacja lekarzy i pacjentów [14].

W innym, retrospektywnym, przekrojowym badaniu oceniono wpływ dostępności oznaczeń HbA<sub>1c</sub> w trybie POCT na jej poziom w okresie 3,5 roku [15]. Porównano wyniki oznaczeń HbA<sub>1c</sub> chorych na cukrzycę leczonych w dwóch placówkach — w jednej oznaczenia były wykonywane w rutynowym trybie, w laboratorium, a w drugiej — za pomocą analizatora POCT. W ciągu 9 półrocznych etapów badania analizie i porównaniu poddano 6987 wyników oznaczeń HbA<sub>1c</sub> u 2003 pacjentów w pierwszej placówce oraz 9550 wyników u 2535 pacjentów w drugiej placówce. Chociaż na początku

badania średni poziom HbA<sub>1c</sub> w pierwszej placówce był mniejszy niż w drugiej ( $7,81 \pm 1,77\%$  v.  $8,10 \pm 1,78\%$ ;  $p < 0,003$ ), to w okresie 3,5 roku korzystania z oznaczeń w trybie POCT w drugiej placówce obniżył się on poniżej poziomu w placówce pierwszej ( $7,85 \pm 2,08\%$  v.  $7,44 \pm 1,54\%$ ;  $p < 0,0001$ ). Po standaryzacji wyników do wieku, płci, rasy i miejsca leczenia stwierdzono, że po wdrożeniu oznaczeń HbA<sub>1c</sub> w trybie POCT w drugiej placówce jej poziomy były znamienne mniejsze w porównaniu z placówką korzystającą z oznaczeń w centralnym laboratorium (pierwszą) oraz drugą przed wdrożeniem POCT.

W badaniu GOALA1C (*Glycemic Optimization with Algorithms and Labs at Point of Care*) dokonano porównania wpływu standardowego (kontrola co 6 tygodni) i aktywnego (kontrola co tydzień) dawkowania insuliny przy wykonywaniu oznaczeń HbA<sub>1c</sub> w laboratorium i w trybie POCT. W tym trwającym 24 tygodnie, wieloośrodkowym, realizowanym w czterech ramionach badaniu z randomizacją uczestniczyło 7893 chorych na cukrzycę typu 2 wymagających leczenia insuliną. W grupach (ramionach) z aktywnym dawkowaniem insuliny stwierdzono większą redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> i glikemii na czczo w porównaniu z dawkowaniem standardowym. Z kolei, w grupie dawkowania aktywnego z oznaczeniem HbA<sub>1c</sub> w trybie POCT stwierdzono większy odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> < 7% w porównaniu z oznaczeniami wykonywanymi w laboratorium (odpowiednio 41% i 36%;  $p < 0,0001$ ) [16].

Podobnie Miller i wsp. w prospektywnym badaniu obejmującym 597 chorych na cukrzycę typu 2 wykazali, że w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej dostępność oznaczeń HbA<sub>1c</sub> i ich wyników w trakcie wizyty pacjenta skutkowało częstszymi decyzjami o intensyfikacji leczenia. Ponadto w grupie chorych korzystających z oznaczeń w trybie POCT stwierdzono znamienne spadki poziomu HbA<sub>1c</sub> pomiędzy wizytami kontrolnymi, czego nie odnotowano w grupie z oznaczeniami HbA<sub>1c</sub> w laboratorium (odpowiednio z 8,4 do 8,11%;  $p < 0,04$  i z 8,1 do 8,0%;  $p < 0,31$ ) [17].

Cagliero i wsp. przeprowadzili badanie z randomizacją obejmujące 201 chorych na cukrzycę typu 1 i leczonych insuliną pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy na okres 12 miesięcy byli przydzieleni do dwóch grup leczonych w akademickiej placówce diabetologicznej — dla jednej oznaczenia HbA<sub>1c</sub> były wykonywane w trybie POCT, a dla drugiej rutynowo, w centralnym laboratorium. Stwierdzono, że poziom HbA<sub>1c</sub> w 6 i 12 miesiącu badania obniżył się znamienne bardziej w grupie korzystającej z oznaczeń w trybie POCT (odpowiednio:  $-0,57 \pm 1,44\%$

i  $-0,40 \pm 1,65\%$ ;  $p < 0,01$ ), natomiast nie odnotowano tego w grupie korzystającej z badań w laboratorium (odpowiednio:  $-0,11 \pm 0,79\%$  i  $-0,19 \pm 1,16\%$ ; NS) [18].

W omówieniu otrzymanych wyników autorzy tych i innych publikacji podkreślają, że dostępność wyników oznaczeń HbA<sub>1c</sub> wykonanych w trakcie wizyty pacjenta u lekarza pozwala na pełniejszą ocenę wyrównania metabolicznego choroby oraz natychmiastowe podjęcie ewentualnie potrzebnych decyzji o modyfikacji leczenia. Zwracają też uwagę na inne czynniki związane z wykonywaniem oznaczeń HbA<sub>1c</sub> w trybie POCT, takie jak zwiększenie ich dostępności i częstsze wykonywanie oraz możliwość omówienia z pacjentem aktualnego wyniku i jego znaczenia dla dalszego postępowania. Znajomość i orientacja w wynikach własnych badań laboratoryjnych są także uznawane za istotny element edukacji pacjentów, poprawiający skuteczność samoleczenia cukrzycy [19].

Próbę uporządkowania licznych publikowanych danych podjęli autorzy przeglądu systematycznego i metaanalizy podsumowujących wyniki badań oceniających przydatność oznaczeń HbA<sub>1c</sub> w trybie POCT [20]. Analizując organizację badań, dobór chorych, jakość stosowanych metod analitycznych oraz takie punkty końcowe jak wyrównanie metaboliczne i satysfakcja pacjenta stwierdzili oni, że obecnie nie ma wystarczających dowodów naukowych efektywności oznaczeń HbA<sub>1c</sub> w trybie POCT w praktyce diabetologicznej. Warto podkreślić, że metaanalizie poddano wyniki 9 badań spośród 405 publikacji znalezionych w toku przeszukiwania baz danych (EMBASE, 1980–2010; MEDLINE, 1980–2010; *Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Cochrane Library*, 2010; CINAHL, 1982–2010). Wskazuje to na niedostatki metodologiczne większości badań, niespełniających rygorystycznych wymogów medycyny opartej o dowody naukowe (EBM, *evidence based medicine*). Autorzy podkreślili, że dotychczas nie opublikowano żadnego przeglądu systematycznego prac poświęconych tej problematyce. W dalszych wnioskach autorzy stwierdzają, że obecnie dostępne piśmiennictwo dotyczące oznaczeń HbA<sub>1c</sub> w trybie POCT wskazuje na potrzebę poprawy jakości danych i stwarza podstawę do prowadzenia dalszych badań, w których szczególną uwagę należy zwrócić na stratyfikację pacjentów zgodnie z wyjściowym poziomem HbA<sub>1c</sub>, jasne zdefiniowanie postępowania zmieniającego się w warunkach dostępności oznaczeń w trybie POCT, omawianie z pacjentami wyników oznaczeń, dokumentowanie i wdrażanie decyzji terapeutycznych oraz zapewnienie

nie jakości analitycznej oznaczeń spełniających wymogi dla monitorowania leczenia cukrzycy.

## Wnioski

Podsumowując, należy stwierdzić, że oznaczenie HbA<sub>1c</sub> w trybie POCT może stanowić istotne usprawnienie opieki diabetologicznej. Określenie aktualnego poziomu HbA<sub>1c</sub> u pacjenta w trakcie wizyty w poradni lub w gabinecie lekarskim umożliwia jego ocenę łącznie z wynikami samokontroli glikemii i otrzymanie pełnego obrazu wyrównania metabolicznego z możliwością podjęcia decyzji zmieniających leczenie i omówienia tego z pacjentem. Ponadto, tryb POCT zwiększa dostępność badania i częstość pomiarów HbA<sub>1c</sub> w porównaniu do zlecenia oznaczeń do późniejszego wykonania. Taka organizacja wykonywania oznaczeń poprawia także jakość edukacji pacjenta umożliwiając mu pełniejsze zrozumienie biochemicznych wskaźników wyrównania choroby, co może stworzyć podstawę do rozszerzenia samokontroli o oznaczenia HbA<sub>1c</sub>. Choć obecnie oznaczenia HbA<sub>1c</sub> służą wyłącznie do monitorowania leczenia cukrzycy, można przypuszczać, że dalsze doskonalenie i poprawa jakości analitycznej metod oznaczania HbA<sub>1c</sub> w trybie POCT przyczyni się do stworzenia możliwości wykorzystania tego badania w wykrywaniu i rozpoznawaniu cukrzycy i stanów przedcukrzycowych.

## Oświadczenie o konflikcie interesów

Autor otrzymał honorarium od firmy Bayer HealthCare

## PIŚMIENNICTWO

- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Kliniczna* 2012; 1, supl. A.
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35: S64–S71.
- Sacks D.B., Arnold M., Bakris G.L. i wsp. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Clinical Chemistry* 2011; 57: e1–e47.
- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327–1334.
- Little R.R., Rohlfing C.L., Wiedmeyer H.-M., Myers G.L., Sacks D.B., Goldstein D.E.; and for the NGSP Steering Committee. The National Glycohemoglobin Standardization Program: A Five-Year Progress Report. *Clinical Chemistry* 2001; 47: 1985–1992.
- List of NGSP Certified Methods (updated 2/12, listed by date certified) <http://www.ngsp.org/certified.asp>.
- The National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines. Evidence-based practice for point-of-care testing. AACC 2006.
- Polska Norma PN-EN ISO 22870. Badania w miejscu opieki nad pacjentem. Wymagania dotyczące jakości i kompetencji. PKN, Warszawa 2007.
- Bode B.W., Irvin B.R., Pierce J.A., Allen M., Clark A.L. Advances in hemoglobin A1c point of care technology. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2007; 1: 405–411.
- St John A., Davis T.M., Goodall I., Tonsend M.A., Price C.P. Nurse-based evaluation of point-of-care assays for glycated haemoglobin. *Clin. Chim. Acta* 2006; 365: 257–263.
- Lenters-Westra E., Slingerland R.J. Six of Eight Hemoglobin A<sub>1c</sub> Point-of-Care Instruments Do Not Meet the General Accepted Analytical Performance Criteria. *Clinical Chemistry* 2010; 56: 44–52.
- Bruns D.E., Boyd J.C. Few Point-of-Care hemoglobin A<sub>1c</sub> assay methods meet clinical needs. *Clinical Chemistry* 2010; 56: 4–6.
- Holmes E.W., Eræahin Ç., Augustine G.J. i wsp. Analytic bias among certified methods for the measurement of hemoglobin A1cA cause for concern? *Am. J. Clin. Pathol.* 2008; 129: 540–547.
- Thaler L.M., Ziemer D.C., Gallina D.L. i wsp. Diabetes in Urban African-Americans. XVII. Availability of Rapid HbA<sub>1c</sub> Measurements Enhances Clinical Decision-Making. *Diabetes Care* 1999; 22: 1415–1421.
- Petersen J.R., Finley J.B., Okorodudu A.O., Mohammad A.A., Grady J.J., Bajaj M. Effect of point-of-care on maintenance of glycemic control as measured by A1C. *Diabetes Care* 2007; 30: 713–716.
- Kennedy L, Herman WH, Strange P, Harris A for the GOAL A1C Team. Impact of active versus usual algorithmic titration of basal insulin and point-of-care versus laboratory measurement of HbA<sub>1c</sub> on glycemic control in patients with type 2 diabetes. The Glycemic Optimization with Algorithms and Labs at Point of Care (GOAL A1C) trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 1–8.
- Miller C.D., Barnes C.S., Phillips L.S. i wsp. Rapid A1c availability improves clinical decision-making in an urban primary care clinic. *Diabetes Care* 2003; 26: 1158–1163.
- Cagliero E., Levina E.V., Nathan D.M. Immediate feedback of HbA<sub>1c</sub> levels improves glycemic control in type 1 and insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 1785–1789.
- Polonsky W.H., Zee J., Yee M.A., Crosson M.A., Jackson R.A. A Community-Based Program to Encourage Patients' Attention to Their Own Diabetes Care: Pilot Development and Evaluation. *Diabetes Educator* 2005; 31: 691–699.
- Al-Ansary L., Farmer A., Hirst J. i wsp. Point-of-care testing for Hb A<sub>1c</sub> in the management of diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Clinical Chemistry* 2011; 57: 568–576.