

ARTIKEL PENELITIAN

Hubungan Kadar HbA1c dengan Glukosuria pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUD Al-Ihsan Bandung Provinsi Jawa BaratNadia Maytresia Driva,¹ Waya Nurruhyuliawati,² Ieva B. Akbar³¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung,²Bagian Neurologi RSUD Al-Ihsan Provinsi Jawa Barat/Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung,³Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung**Abstrak**

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronis yang disebabkan oleh kekurangan produksi insulin atau akibat ketidakefektifan insulin yang diproduksi. Kekurangan tersebut meningkatkan konsentrasi glukosa yang akan merusak berbagai macam sistem tubuh, salah satunya organ ginjal. Pada DM, glukosa urine dapat ditemukan apabila kadar glukosa darah sudah melebihi *threshold* ginjal. Tujuan penelitian ini mengetahui hubungan antara kadar HbA1c dan glukosuria pada pasien diabetes melitus tipe 2. Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional dengan proses pendekatan *cross-sectional*. Data penelitian menggunakan rekam medis pasien DM tipe 2 di RSUD Al-Ihsan periode Januari–Desember 2019 dengan jumlah subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk eksklusi sebanyak 66 orang yang terdiri atas 24 laki-laki (36%) dan 42 perempuan (64%), rentang usia tertinggi 40–65 tahun sebanyak 45 orang (68%). Analisis bivariat menggunakan uji *chi-square* didapatkan hasil analisis hubungan kadar HbA1c dengan glukosuria dengan nilai $p=0,036$ dan nilai $r=0,243$. Berdasar atas hasil penelitian disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara kadar HbA1c dan glukosuria pada pasien DM dengan korelasi positif lemah. Hal ini tidak semata-mata dapat menjadikan HbA1c menjadi kriteria diagnosis DM karena menurut beberapa penelitian yang dilakukan sebelumnya, HbA1c dapat meningkat pada penyakit ginjal (nefropati DM), kanker, uremia, dan iskemia serebral. Hal serupa terjadi pada glukosuria yang kejadiannya tidak selalu terjadi pada pasien dengan DM. Oleh karena itu, korelasi positif lemah pada penelitian ini kemungkinan disebabkan oleh faktor-faktor yang telah disebutkan di atas.

Kata kunci: Diabetes melitus, glukosuria, HbA1C**Relationship between HbA1c Levels and Glucosuria in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Al-Ihsan Regional General Hospital West Java Province****Abstract**

Diabetes mellitus (DM) is the production of a chronic disease caused by a lack of insulin or the ineffectiveness of the insulin produced. This deficiency causes an increase in blood glucose concentrations, which will damage various body systems, one of which is the kidneys. In people with DM, urine sugar can be found that blood glucose levels have exceeded the kidney threshold. The purpose of this study was to determine the relationship between HbA1c levels and glucosuria in type 2 DM patients. This study used an observational analytical method with a cross-sectional approach. The research data used the medical records of type 2 DM patients at Al-Ihsan Regional General Hospital during January–December 2019 with 66 people who met the inclusion and exclusion criteria, consisting of 24 men (36%) and 42 women (64%), the age range was between 40–65 years as many as 45 people (68%). Bivariate analysis using the chi-square test resulted in the analysis of the relationship between HbA1c levels and glucosuria with a p value of 0.036 and an r value of 0.243. Based on the results of the study, it was abbreviated that there was a relationship between HbA1c levels and glucosuria in DM patients with a low positive correlation. Nevertheless, HbA1c cannot be defined as the only criteria for DM diagnostic because, according to other studies, HbA1c can also increase in kidney disease (DM nephropathy), cancers, uremic, and cerebral ischemia. The same things happened to glycosuria which not only appears on DM patients. Therefore, the low positive correlations in this study might be happening because of those factors.

Keywords: Diabetes mellitus, glucosuria, HbA1c

Received: 21 January 2021; Revised: 18 May 2021; Accepted: 18 May 2021; Published: 31 July 2021

Korespondensi: Nadia Maytresia Driva. Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung. Jl. Tamansari No. 22, Kota Bandung 40116, Jawa Barat, Indonesia. *E-mail:* nadiadriva05@gmail.com

Pendahuluan

Indonesia mengalami *triple burden* masalah kesehatan, yaitu penyakit menular, penyakit tidak menular, dan *re-emerging disease*.¹ Dari ketiga masalah tersebut, penyakit tidak menular (PTM) menyebabkan lebih banyak kematian dibanding dengan penyakit lain, terdapat 38 juta kematian pada tahun 2012 dan angka ini akan terus bertambah menjadi 52 juta kematian pada tahun 2030.² Empat PTM utama adalah penyakit pernapasan kronis, kardiovaskular, kanker, dan diabetes melitus (DM).

Salah satu PTM dengan proporsi tinggi dan penyebab kematian tertinggi di Indonesia adalah DM. Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan bahwa prevalensi DM di Indonesia sebanyak 2,0%, sedangkan prevalensi DM di Jawa Barat sebanyak 1,7%.³ Angka prevalensi yang tinggi tersebut berbanding lurus dengan angka mortalitas DM di Indonesia, yaitu sebesar 6%.⁴

DM dapat menyebabkan berbagai komplikasi makroangiopati seperti gangguan pada pembuluh darah jantung, pembuluh darah tepi, dan pembuluh darah otak, serta komplikasi mikroangiopati seperti gangguan nefropati, retinopati diabetik, dan gangguan neuropati.⁵

Glukosa tidak ditemukan dalam urine normal karena proses reabsorpsi kembali ke dalam pembuluh darah oleh filtrasi ginjal. Ambang batas toleransi ginjal terhadap glukosa sebesar 160 mg/dL sampai 180 mg/dL. Jika melewati ambang tersebut, glukosa akan diekskresikan melalui urine karena ketidakmampuan ginjal menampung kadar glukosa berlebih sehingga akan timbul suatu keadaan yang disebut glukosuria.⁶

Pemeriksaan glukosa urine bukanlah *gold standard* pemeriksaan. DM dapat didiagnosis dengan melakukan pemeriksaan glukosa plasma puasa dan pemeriksaan kadar glukosa plasma sewaktu. Dikatakan DM jika kadar glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL dan pemeriksaan kadar glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL.⁵ Selain itu, kriteria diagnosis biokimia untuk melihat kadar glukosa puasa dan sewaktu dapat menggunakan pemeriksaan hemoglobin A1c (HbA1c).⁷ Komplikasi mikrovaskular pada DM berhubungan dengan kontrol diabetes jangka panjang yang buruk dan dapat diukur dengan kadar HbA1c.⁸

Penggunaan HbA1c sebagai *biomarker* untuk memantau kadar glukosa pasien DM pertama kali diusulkan oleh Koenig dkk. Metode analisis kadar HbA1c dapat dibagi menjadi dua kategori: metode berdasar atas perbedaan muatan dan metode berdasar atas perbedaan struktural. Kromatografi penukar ion dan elektroforesis kapiler termasuk dalam kategori metode berdasar atas perbedaan muatan, sedangkan *immunoassay*, pengujian enzimatik, dan kromatografi afinitas termasuk dalam kategori metode berdasar atas perbedaan struktural.⁹

Berdasar atas hal tersebut, penulis bermaksud melakukan penelitian hubungan kadar HbA1c dengan

glukosuria pada pasien DM di RSUD Al-Ihsan Bandung Provinsi Jawa Barat. Setelah melakukan survei di beberapa rumah sakit, penulis memilih melakukan penelitian di RSUD Al-Ihsan Bandung Provinsi Jawa Barat karena rumah sakit tersebut memiliki fasilitas *diabetic center*.

Metode

Penelitian yang digunakan merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional*, sampel yang diambil menggunakan *total sampling*. Pengambilan data menggunakan data rekam medis pasien RSUD Al-Ihsan Bandung periode Januari sampai Desember 2019. Penelitian dilakukan pada bulan Desember 2019.

Perangkat lunak SPSS dipergunakan untuk analisis data. Data dianalisis menggunakan analisis univariat dan bivariat menggunakan uji *chi-square*. Penelitian ini telah mendapatkan izin etik dari Komite Etik Kesehatan Unisba dengan Nomor 011/KEPK-Unisba/X/2020.

Hasil

Didapatkan 2.558 pasien dengan diagnosis DM tipe 2. Namun, dari seluruh sampel tersebut yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 66 orang. Gambaran karakteristik subjek dapat dilihat pada Tabel 1.

Berdasar atas Tabel 1, jenis kelamin perempuan lebih banyak berjumlah 42 pasien (64%) dan rentang usia mayoritas 40–65 tahun berjumlah 45 pasien (68%). Pasien mayoritas mempunyai kadar HbA1c $\geq 6,5\%$ sebanyak 48 pasien (73%) dan pasien dengan glukosa urine negatif sebanyak 51 pasien (77%).

Pembahasan

Distribusi jenis kelamin pada penelitian ini menunjukkan bahwa perempuan lebih banyak daripada laki-laki. Data ini sesuai dengan penelitian Rahmatullah dkk.⁹ di RSUD Al-Ihsan tahun 2014

Tabel 1 Gambaran Karakteristik Subjek

Variabel	n=66	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	24	36
Perempuan	42	64
Usia (tahun)		
<40	9	14
40–65	45	68
>65	12	18
Kadar HbA1c (%)		
<6,5	18	27
$\geq 6,5$	48	73
Glukosa urine		
Positif	15	23
Negatif	51	77

Tabel 2 Hubungan kadar HbA1c dengan Glukosuria pada Subjek Penelitian

Kadar HbA1c (%)	Glukosa Urine		Jumlah	r	p
	Positif (n=15)	Negatif (n=51)			
<6.5	1	17	18		
≥6.5	14	34	48	0,243	0,036*

^auji *chi-square* *nilai p signifikan

yang juga menyatakan bahwa jumlah pasien DM lebih banyak pada perempuan dibanding dengan laki-laki (55,9% vs 44,1%). Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Gale dan Gillespie¹⁰ bahwa pada populasi Eropa insidensi kejadian DM tertinggi pada laki-laki berusia 15–40 tahun dengan rasio laki-laki:perempuan adalah 3:2. Selain itu, pada penelitian Hapsari dan Isfandiari¹¹ tahun 2017 bahwa jumlah penderita DM pada laki-laki lebih banyak daripada perempuan (60%). Perbedaan rasio jenis kelamin ini dapat dipengaruhi oleh keberagaman budaya, gaya hidup, lingkungan, dan status sosial ekonomi yang dapat meningkatkan kejadian DM serta komplikasinya. Menurut Kautzky-Willer dkk.¹² hormon seks juga berdampak besar dalam metabolisme energi dan komposisi tubuh. Pada wanita menunjukkan perubahan hormon yang lebih nyata karena terdapat faktor reproduksi selama hidupnya. Selain itu, faktor psikososial juga dapat memengaruhi, menurut analisis sistematis wanita cenderung lebih gemuk daripada pria. Wanita lebih banyak mengalami obesitas setelah usia 45 tahun, sedangkan pria lebih banyak mengalami obesitas pada usia yang lebih muda.¹² Hubungan usia dengan jenis kelamin ini terbukti memiliki korelasi yang signifikan dalam penelitian ini ($p=0,033$).

Distribusi usia pasien DM pada penelitian ini secara berurutan dari yang paling tinggi ke paling rendah adalah usia 40–65 tahun diikuti usia >65 tahun dan yang terkecil adalah usia <40 tahun. Data ini sesuai dengan penelitian Hapsari dan Isfandiari¹¹ bahwa sebagian besar penderita DM tipe 2 merupakan usia lanjut akhir dengan rentang usia 56–65 tahun (50%) dan usia lanjut awal dengan rentang usia 45–55 tahun (34,2%). Hal ini pun sejalan dengan pernyataan Soelistijo dkk.⁵ bahwa usia ≥ 45 tahun merupakan kelompok usia yang memiliki risiko tinggi mengalami DM. Data Riskesdas 2018 juga menggambarkan hal serupa bahwa kecenderungan prevalensi DM akan terus meningkat dengan usia yang bertambah.³ Mekanisme ini dijelaskan pada penelitian Prasetyani dan Sodikin¹³ bahwa proses menua akan menimbulkan perubahan pada segi anatomi, fisiologi, dan biokimia yang memiliki banyak dampak terhadap tubuh, salah satunya dapat meningkatkan resistensi insulin. Pada usia di atas 45 tahun terdapat banyak perubahan terutama pada organ pankreas yang memproduksi

insulin sehingga mengakibatkan fungsi pankreas dan kerja insulin berkurang serta tingkat sensitivitas insulin yang juga menurun menyebabkan gula darah tidak mampu masuk ke dalam sel dan tetap berada di dalam aliran darah yang dapat meningkatkan kadar gula darah.¹⁴

Glukosuria merupakan kondisi glukosa ditemukan di dalam urine. Ekskresi glukosa dapat terjadi jika kadar glukosa darah sudah melebihi kemampuan tubulus ginjal untuk mereabsorpsi kembali.¹⁵ Peningkatan kadar glukosa urine menunjukkan hiperglikemia atau kerusakan fungsi tubulus ginjal. Pada penelitian ini didapatkan bahwa kadar glukosa urine positif pada 15 pasien (23%) dan 51 pasien (77%) memiliki kadar glukosa urine negatif. Data ini sesuai dengan penelitian Nurhayati dan Purwaningsih¹⁶ bahwa hasil pemeriksaan kadar glukosa urine yang negatif cenderung lebih banyak daripada kadar glukosa urine yang positif. Penelitian yang dilakukan McCowen dan Smith¹⁷ menyatakan bahwa glukosuria dapat menandakan DM, tetapi tidak dapat digunakan sebagai alat diagnostik. Pengambilan urine 24 jam dapat dipengaruhi oleh asupan makanan, sedangkan pengambilan urine semalam atau pada pagi hari dapat menghilangkan pengaruh eksternal seperti asupan makanan dan hanya dipengaruhi oleh glukoneogenesis ginjal. Walaupun demikian, belum ada data yang membahas bahwa pengambilan glukosa pagi hari dapat menggambarkan jumlah ekskresi glukosa dalam semalam.¹⁸

Kadar HbA1c pada pasien DM di RSUD Al-Ihsan terdapat 18 pasien (27%) memiliki kadar HbA1c di bawah 6,5% dan selebihnya memiliki kadar HbA1c di atas 6,5%. Hal ini sejalan dengan penelitian Kim dkk.¹⁹ bahwa HbA1c $\geq 6,5\%$ cukup sensitif untuk mendeteksi DM pada anak dan remaja Korea dengan obesitas. Menurut penelitian Yazdanpanah dkk.²⁰ metode yang sering digunakan untuk kontrol glikemik dan diagnosis DM menggunakan GDS, GDP, dan GD2PP. Namun, pengukuran tersebut tidak cukup memberikan informasi mengenai kontrol glikemik dalam jangka waktu lama. Dengan demikian, untuk mendiagnosis diabetes dan mengukur tingkat keparahannya dapat menggunakan pengukuran protein terglifikasi seperti pengukuran HbA1c. Diagnosis dan evaluasi DM menggunakan protein terglifikasi mempunyai banyak keuntungan seperti akurasi kontrol glikemik yang tinggi dalam periode waktu tertentu.²⁰ Penelitian Freitas dkk.²¹ menyatakan bahwa pemeriksaan kadar HbA1c tidak direkomendasikan dalam situasi klinis yang dapat mengganggu metabolisme hemoglobin, seperti pada gangguan hemolitik, anemia defisiensi besi, hemoglobinopati, kehamilan, dan uremia.

Hubungan antara kadar HbA1c dan glukosuria penelitian ini didapatkan nilai p sebesar 0,036 yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara kadar HbA1c dan glukosuria pada pasien DM tipe 2. Selain itu, didapatkan juga nilai korelasi kontingensi

(r) sebesar 0,243 yang memiliki arti korelasi positif lemah. Data ini sejalan dengan penelitian lainnya bahwa sebagian besar subjek dengan kadar HbA1c yang tinggi memiliki kadar glukosa urine negatif. Menurut penelitian Klipatrick dkk.²² bahwa HbA1c dapat memprediksi perkembangan penyakit ginjal seperti nefropati diabetes. Selain itu, menurut penelitian Jiang dkk.²³ peningkatan kadar HbA1c dapat juga terjadi pada penyakit kanker, uremia, dan iskemia. Penelitian yang dilakukan Waden dkk.²⁴ bahwa mekanisme antara kadar HbA1c dan risiko terjadi komplikasi diabetes belum dapat dipastikan. Kadar HbA1c yang tinggi menggambarkan resistensi insulin sehingga dapat meningkatkan risiko komplikasi DM. Pada penelitian sebelumnya bahwa sekresi insulin yang tidak mencukupi dan resistensi insulin yang terjadi pada DM menghambat proses penggunaan glukosa oleh jaringan sehingga akan terjadi peningkatan glukosa di dalam aliran darah. Kadar glukosa darah dan sekresi insulin dipengaruhi oleh asupan karbohidrat yang dikonsumsi. Karbohidrat akan dipecah dan diserap dalam bentuk monosakarida terutama glukosa darah. Penyerapan glukosa darah menyebabkan peningkatan pada glukosa darah dan sekresi insulin. McCowen dan Smith¹⁷ menyatakan bahwa glukosuria dapat menunjukkan diabetes, tetapi tidak dapat digunakan sebagai diagnostik dan tidak ditemukan glukosuria juga bukan menandakan tidak terjadi diabetes. Glukosuria juga dapat terjadi pada wanita hamil dan orang yang memiliki gangguan tubulus ginjal.

Simpulan

Terdapat hubungan kadar HbA1c dan glukosuria pada pasien DM tipe 2 di RSUD Al-Ihsan Bandung Provinsi Jawa Barat dengan korelasi positif lemah. Responden paling banyak perempuan dan rentang usia paling tinggi 40–65 tahun.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktur dan staf RSUD Al-Ihsan Bandung yang bersedia berpartisipasi sehingga penelitian ini dapat terlaksana.

Daftar Pustaka

1. Werdhani RA. Medical problem in Asia pacific and ways to solve it: the roles of primary care/family physician (Indonesia Xperience). *J Family Med Prim Care*. 2019;8(5):1523–7.
2. Luthansa N, Pramono D. Indeks massa tubuh dan kejadian diabetes melitus pada penduduk dewasa di Indonesia: analisis data the Indonesian Family Life Survey 5. *BKM*. 2017;33(4):167–72.
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hasil utama Riskesdas 2018 [Internet]. Jakarta: Badan Litbangkes Kemenkes RI; 11 April 2019 [diunduh 10 Desember 2019] Tersedia dari: <https://www.litbang.kemkes.go.id/hasil-utama-riskesdas-2018>.
4. World Health Organization. Diabetes Indonesia country profile [Internet]. Geneva: WHO; 31 Mei 2016 [diunduh 12 Desember 2019]. Tersedia dari: https://www.who.int/diabetes/country-profiles/idn_en.pdf.
5. Soelistijo SA, Novida H, Rudijanto A, Soewondo P, Suastika K, Manaf A, dkk. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2015. Jakarta: Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PB PERKENDI); 2015.
6. Rahmatullah A, Akbar IB, Firmansyah A. Hubungan kadar gula darah dengan glukosuria pada pasien diabetes mellitus di RSUD Al-Ihsan periode Januari–Desember 2014 [skripsi]. Bandung: Universitas Islam Bandung; 2015 [diunduh 13 Desember 2019]. Tersedia dari: <http://repository.unisba.ac.id/handle/123456789/374>.
7. Roden M. Diabetes mellitus: definition, classification and diagnosis. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(Suppl 2):S37–40.
8. Škrha J, Šoupal J, Škrha J Jr, Prázný M. Glucose variability, HbA1c and microvascular complications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(1):103–10.
9. Sherwani SI, Khan HA, Ekhezaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *Biomark Insights*. 2016;11:95–104.
10. Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia*. 2001;44(1):3–15.
11. Hapsari PNF, Isfandiari MA. Hubungan sosioekonomi dan gizi dengan risiko tuberkulosis pada penderita DM tipe 2. *JBE*. 2017;5(2):185–94.
12. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Rev*. 2016;37(3):278–316.
13. Prasetyani D, Sodikin. Analisis faktor yang mempengaruhi kejadian diabetes melitus (DM) tipe 2. *JKA*. 2017;10(2):1–9.
14. Santosa A, Trijayanto PA, Endiyono. Hubungan riwayat garis keturunan dengan usia terdiagnosis diabetes melitus tipe II. Dalam: Rahayu HSE, Setiyo M, Rusdijati R, Purwandari S, Pambuko ZB, Praja CBE, dkk. Proceedings of the 6th University Research Colloquium; 9 September 2017; Malang, Indonesia. Malang: Unimma Press; 2017 [diunduh 21 Desember 2020]. p. 1–6. Tersedia dari: <http://journal.ummgl.ac.id/index.php/urecol/article/view/849/824>.
15. Nadkarni P, Weinstock RS. Carbohydrates. dalam: McPherson RA, Pincus MR, penyunting. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. Edisi ke-23. St. Louis: Elsevier; 2017. p.

- 205–220.
16. Nurhayati E, Purwaningsih I. Gambaran protein urin dan glukosa urin pada penderita diabetes melitus tipe II Persadia RSU Santo Antonius Pontianak. *JLK*. 2018;1(2):104–9.
 17. McCowen KC, Smith RJ. Diabetes mellitus: classification and chemical pathology. In: Caballero B, Allen LH, Prentice A, penyunting. *Encyclopedia of human nutrition*. Edisi ke-3. Volume 2. Amsterdam: Academic Press; 2013. p. 17–24.
 18. Kim SR, Lee YH, Lee SG, Lee SH, Kang ES, Cha BS, dkk. Morning spot urine glucose-to-creatinine ratios predict overnight urinary glucose excretion in patients with type 2 diabetes. *Ann Lab Med*. 2017;37(1):9–17.
 19. Kim MS, Jo DS, Lee DY. Comparison of HbA1c and OGTT for the diagnosis of type 2 diabetes in children at risk of diabetes. *Pediatr Neonatol*. 2019;60(4):428–34.
 20. Yazdanpanah S, Rabiee M, Tahriri M, Abdolrahim M, Rajab A, Jazayeri H, dkk. Evaluation of glycosylated albumin (GA) and GA/HbA1c ratio for diagnosis of diabetes and glycemic control: a comprehensive review. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017;54(4):219–32.
 21. Freitas PAC, Ehlert LR, Camargo JL. Glycosylated albumin: a potential biomarker in diabetes. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(3):296–304.
 22. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1486–90.
 23. Jiang Z, Wang J, Zhao P, Zhang L, Guo Y. HbA1c: high in acute cerebral infarction and low in brain trauma. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019;162:293–306.
 24. Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, Gordin D, Saraheimo M, Groop PH; Finnish Diabetic Nephropathy Study Group. A1c variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2009;58(11):2649–55.