

# Il nuovo valore dell'emoglobina glicata

Roberta Assaloni  
Maria Chantal Ponziani



■ **Ai sensi dell'art 3 .3 sul Conflitto di interessi dichiaro sotto la mia responsabilità di effettuato relazioni in Congressi sponsorizzati da**

Astra-Zeneca

Bristol Meyer Squibb

Chiesi

Eli Lilly

Merks Sharp and Dohme

Novartis

Pfeizer

Sanofi Aventis

Sigma Tau

Simesa

Cos'è l'emoglobina glicosilata?

1955 scoperta presenza di emoglobine minori  
all'interno dei globuli rossi

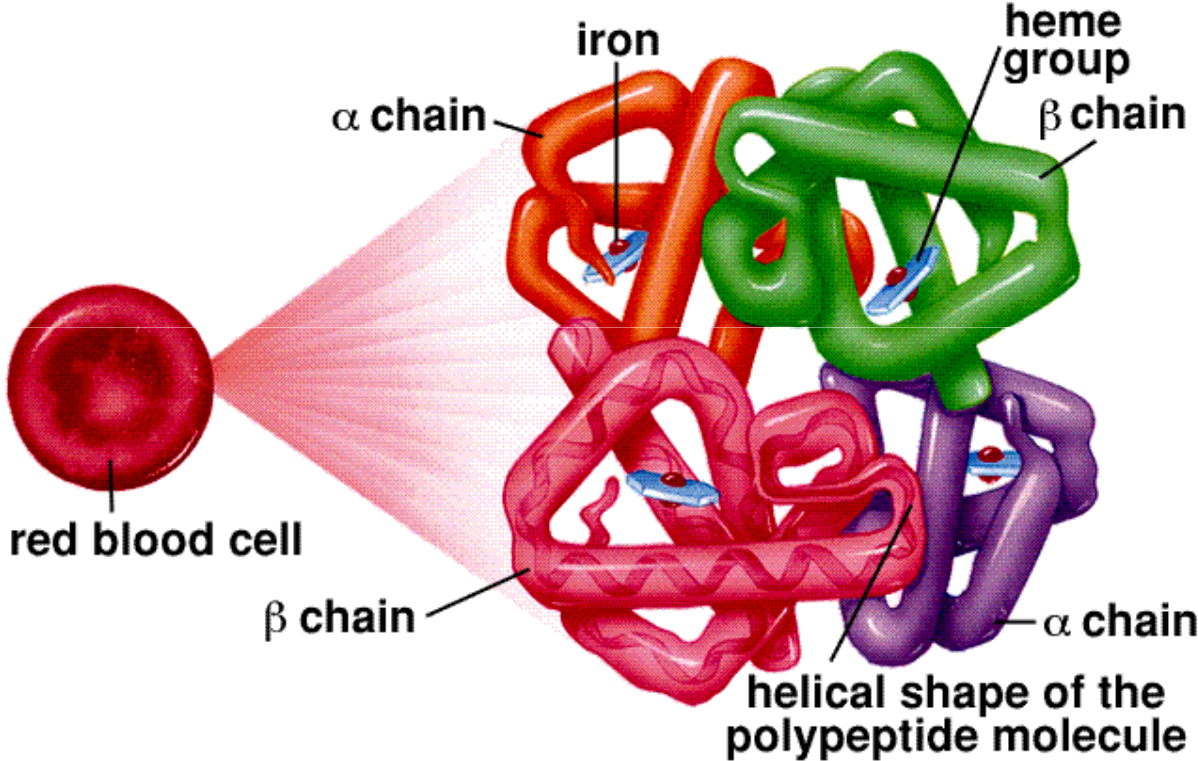
1965 un medico iraniano dimostra che la frazione  
HBA1c aumenta nei soggetti diabetici

Dal 1980 l'HBA1c è usata come misura clinica  
della stima della glicemia media nelle settimane  
precedenti la determinazione.

# Emoglobina A (HbA $\alpha_2\beta_2$ )

Sylvia S. Mader, Inquiry into Life, 8th edition. Copyright © 1997 The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

## Hemoglobin Molecule



Esistono varie frazioni della HbA

A<sub>1a</sub>

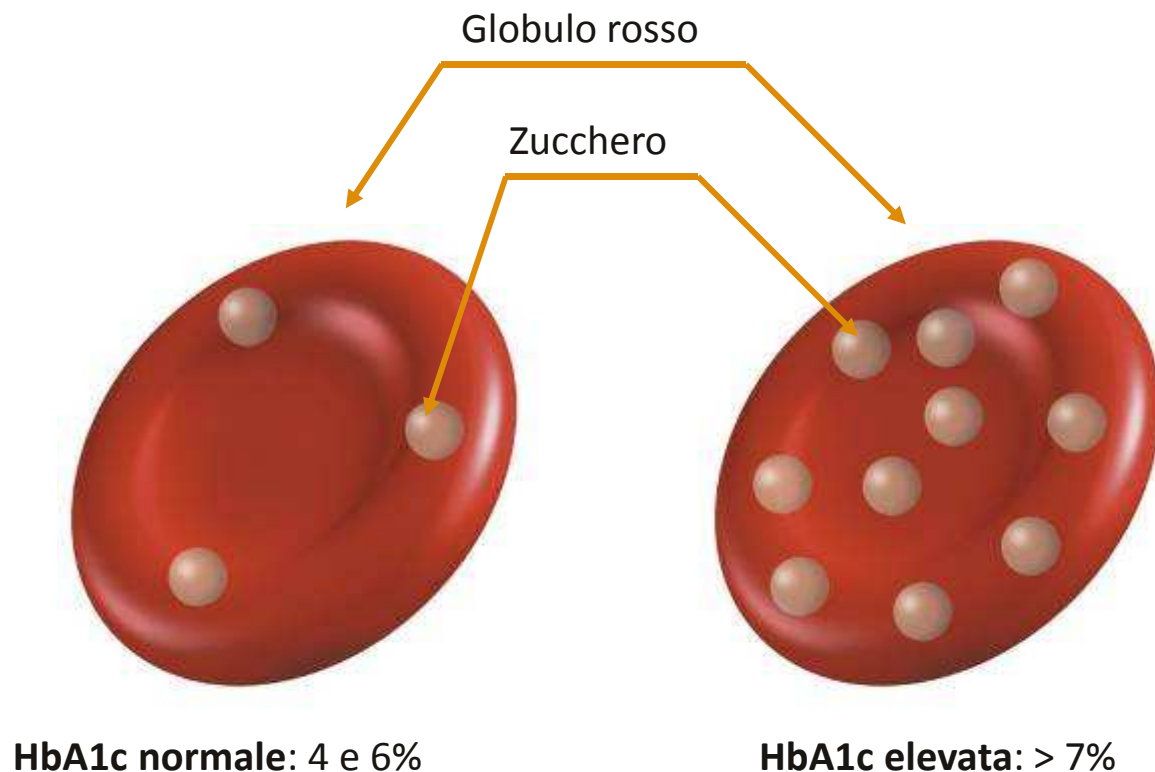
A<sub>1b</sub>

A<sub>1c</sub> ←

A<sub>1d</sub>

A<sub>1e</sub>

# Il globulo rosso e il glucosio



La vita media di un globulo rosso è di circa 120 giorni, ed è per questo che la sua permanenza in circolo consente la stabilità della glicosilazione

# Significato clinico dell'emoglobina glicata

- % A1C indica il controllo glicometabolico dei mesi che precedono il prelievo;
  - 50% mese che precede il prelievo
  - 25% riflette la glicemia dei 2 mesi precedenti
  - 25% riflette la glicemia dei 3-4 mesi precedenti
- Le ultime valutazioni sul significato clinico della %A1C indicherebbero che è soprattutto il controllo glucidico dell'ultimo mese quello che più influenza il risultato della glicata

**Perché seguire l'andamento  
dell'emoglobina glicosilata?**



# Emoglobina glicata e complicanze microvascolari

## TIPO 1<sub>(DCCT)</sub>

1 punto in % di riduzione di HbA1c  
si traduce nella riduzione del 35% di  
rischio complicanze

## TIPO 2<sub>(UKPDS)</sub>

Il 10% di riduzione della HbA1c  
si traduce nella riduzione del 25% di  
rischio complicanze

# I grandi Trial sul diabete

DCCT

Trial prospettico sul diabete (USA)

Dal 1983 al 1993 , 10 ANNI

Diabetici di tipo 1

1441 soggetti randomizzati a due gruppi di trattamento

UKPDS

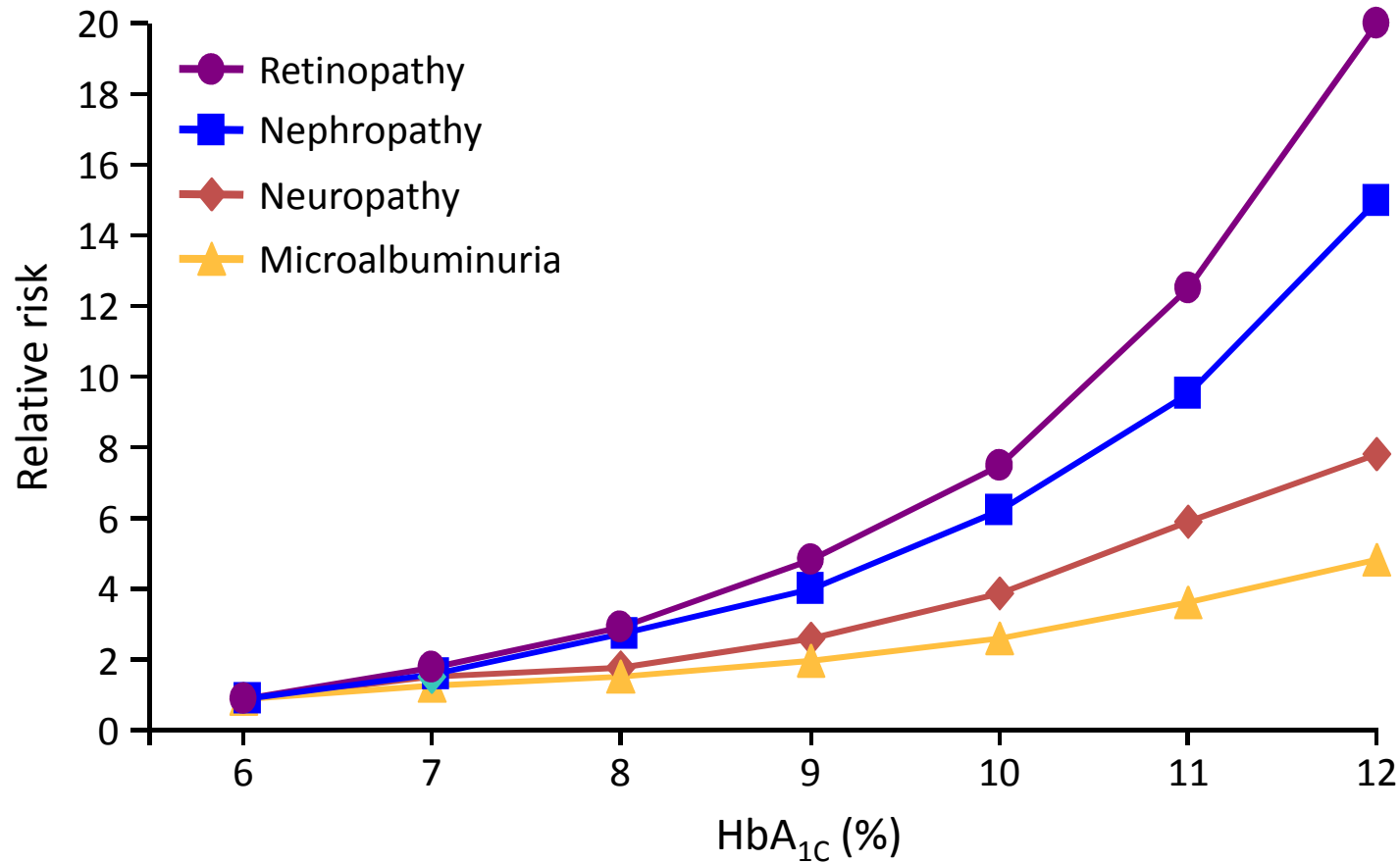
Trial prospettico sul diabete (UK)

Dal 1977 , durato 20 ANNI

Diabetici di tipo 2

5000 soggetti randomizzati

# DCCT: livelli di HbA<sub>1c</sub> e rischio di complicanze microvascolari

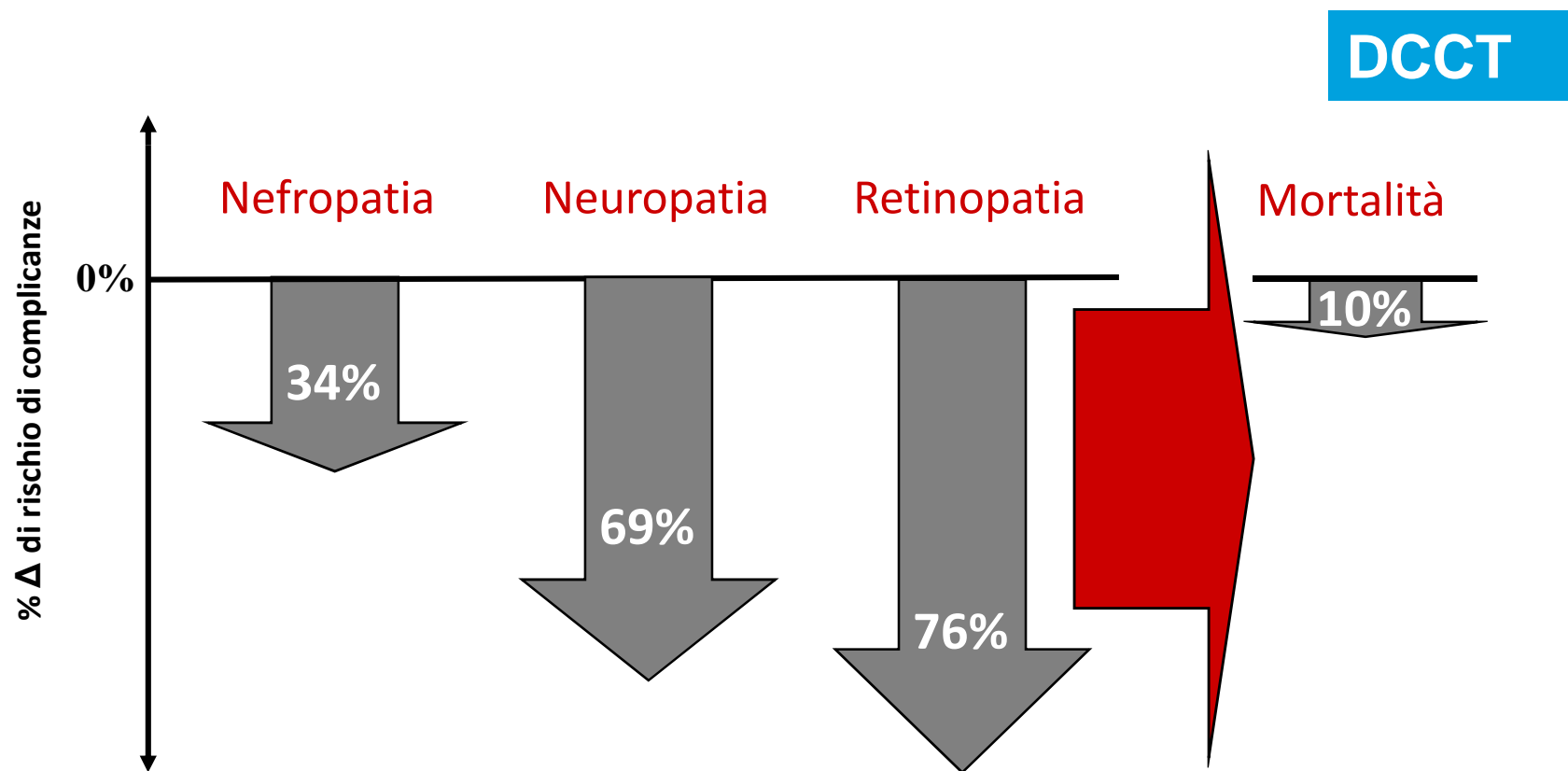


Adapted from DCCT. Diabetes 1995;44:968–83.

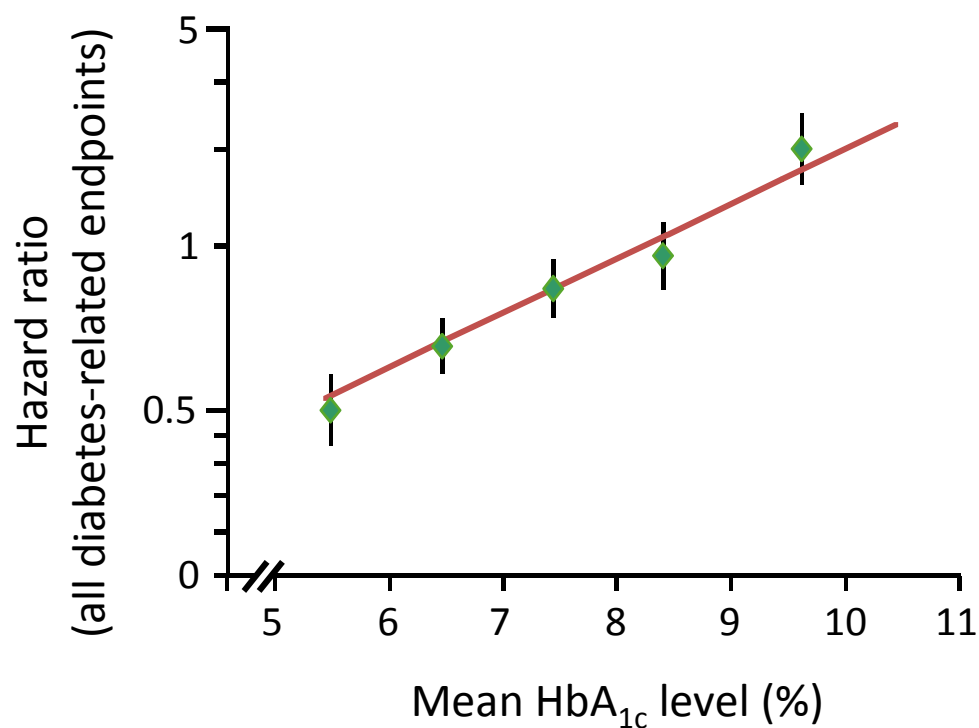
Patients with type 1 diabetes (n=1,441)

Nel DCCT si è ottenuta una riduzione dell' HbA1c media dell' 1,8% nel gruppo di pazienti trattato con terapia insulinica intensiva.

I risultati principali in termini di riduzione del rischio di complicanze tra i due gruppi sono i seguenti:



# Livelli di HbA<sub>1c</sub> e rischio di complicanze in pazienti di tipo 2



UKPDS 35. BMJ 2000;321:405-12.

Slide from: <http://www.dtu.ox.ac.uk/index.php?maindoc=/ukpds/>

**Qual è l'uso attuale della  
glicata?**

# Cura del diabete: controllo glicemico

## RACCOMANDAZIONI

- ▶ La valutazione del controllo glicemico ottenuto da parte di un diabetico deve includere il periodico dosaggio dell'HbA<sub>1c</sub>. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)**
- ▶ Il dosaggio dell'HbA<sub>1c</sub> deve essere effettuato almeno 2 volte l'anno in ogni diabetico, anche se il controllo glicemico è stabilmente nell'obiettivo terapeutico. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ Nei pazienti in cui è stata modificata la terapia ipoglicemizzante oppure l'obiettivo terapeutico non è ancora stato raggiunto o non è stabile nel tempo, il dosaggio dell'HbA<sub>1c</sub> deve essere effettuato ogni 3 mesi. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ L'HbA<sub>1c</sub> deve essere misurata con metodi calibrati secondo il sistema di riferimento IFCC. Il risultato deve essere riportato in unità mmol/mol e in unità derivate %, usando l'equazione di conversione sotto riportata. Nel referto di laboratorio, per comodità degli utilizzatori, il valore di HbA<sub>1c</sub> sarà espresso, per un periodo limitato di tempo, in primis con le unità convenzionali (%), seguite dalle unità IFCC (mmol/mol). Successivamente le unità convenzionali saranno abbandonate. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)**





Il trattamento del diabete deve essere tempestivamente adattato in ogni paziente fino a ottenere valori di HbA<sub>1c</sub> stabilmente inferiori a 7% (Tabella 9), valori che consentono di prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze microvascolari. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**

**HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%**

- Obiettivi glicemici **più stringenti (HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%)** dovrebbero essere perseguiti in pazienti
  - di nuova diagnosi
  - o con diabete di durata < 10 anni,
  - senza precedenti di CVD
  - abitualmente in discreto compenso glicemico
  - senza comorbidità che li rendano particolarmente fragili.

**(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)**

**HbA<sub>1c</sub> 7- 8%**

- Obiettivi di compenso glicemico **meno stringenti (HbA<sub>1c</sub> 7- 8%)** dovrebbero essere perseguiti in pazienti con
  - diabete di lunga durata > 10 anni
  - soprattutto con precedenti di CVD
  - o una lunga storia di inadeguato compenso glicemico
  - o fragili per età e/o comorbidità.L'approccio terapeutico deve essere tale da prevenire le ipoglicemie.








**(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**

*Standard italiani per la cura del diabete mellito AMD SID 2009- 2010*



# Target clinici per HbA<sub>1c</sub>

---

	HbA <sub>1c</sub> target	Frequenza HbA <sub>1c</sub> testing
<b>ADA<sup>1</sup></b>	 In generale < 7%  Goal meno severi se ci sono gravi episodi ipoglicemici	 ◀ 2 tests /anno se si raggiungono gli obiettivi   Ogni 3 mesi se non si raggiungono gli obiettivi
<b>IDF<sup>2</sup></b>	 < 6.5%	
<b>AMD-SID</b>	 < 7	 ◀ 2 tests /anno se si raggiungono gli obiettivi   Ogni 3 mesi se non si raggiungono gli obiettivi

---

1. ADA. Diabetes Care 2009;30(Suppl 1):S22.

2. IDF. <http://www.idf.org/home/index.cfm?unode=B7462CCB-3A4C-472C-80E4-710074D74AD3>

3. AMD-SID Standard italiani per la cura del diabete mellito [www.DiabeteItalia.it](http://www.DiabeteItalia.it)



# Diagnosi di diabete

► In assenza dei sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale), la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro, confermato in almeno due diverse occasioni di:

- glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl (con dosaggio su prelievo eseguito al mattino, alle ore 8 circa, dopo almeno 8 ore di digiuno)

oppure

- glicemia  $\geq 200$  mg/dl 2 ore dopo carico orale di glucosio (eseguito con 75 g)

**(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)**

oppure

- $HbA_{1c} \geq 6,5\%$  (solo con dosaggio standardizzato secondo raccomandazioni di cui a pag. 30)

**(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A\*)**

\* A condizione che il dosaggio dell' $HbA_{1c}$  sia standardizzato, allineato a IFCC e che si tenga conto dei fattori che possono interferire con il dosaggio della glicata.

► I seguenti valori dei principali parametri glicemici sono considerati meritevoli di attenzione in quanto identificano soggetti a rischio di diabete e di malattia cardiovascolare, per i quali, comunque, dovrebbe essere evitato l'uso del termine pre-diabete:

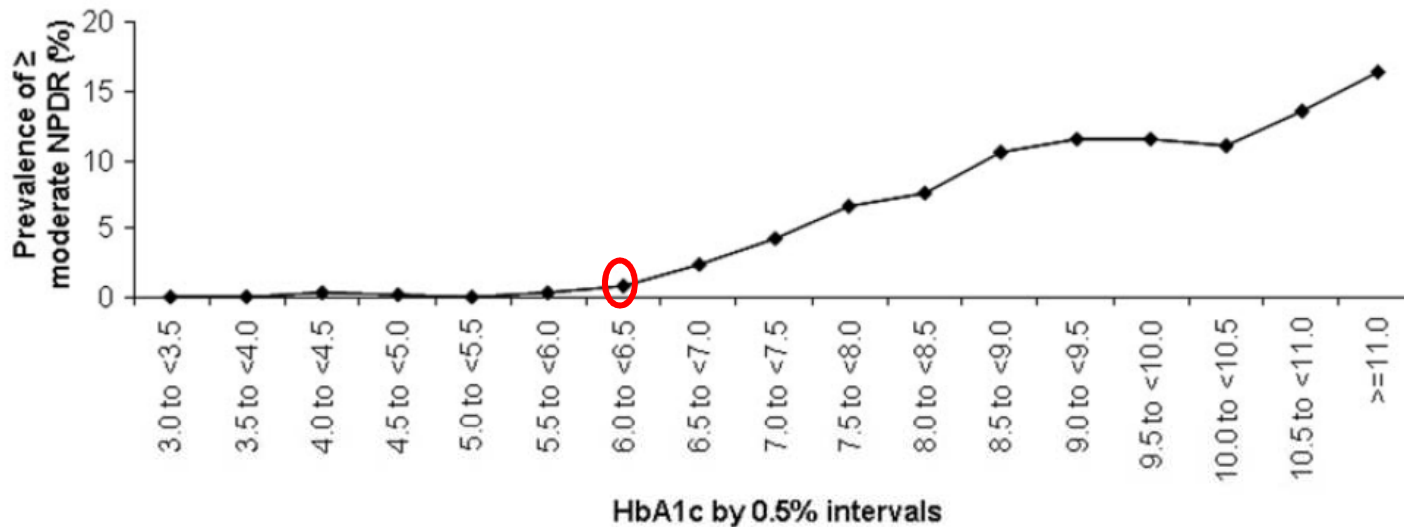
- glicemia a digiuno 100-125 mg/dl (condizione nota anche come alterata glicemia a digiuno o *impaired fasting glucose* o IFG)
- glicemia 2 ore dopo carico orale di glucosio 140-199 mg/dl (condizione nota come ridotta tolleranza ai carboidrati o *impaired glucose tolerance* o IGT)
- $HbA_{1c}$  6,00-6,49% (solo con dosaggio allineato con il metodo DCCT/UKPDS)

**(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)**

# **Perché la HBA1c è un parametro più affidabile della glicemia a digiuno per far diagnosi di diabete**

- Ha una migliore standardizzazione (se allineata al sistema IFCC e di riflesso al sistema DCCT/UKPDS)
- E' espressione della glicemia media di un lungo periodo e non solo di un singolo momento
- Ha una minore variabilità biologica
- Ha una minore instabilità pre-analitica
- Non ha necessità di prelievo dopo 8 ore di digiuno
- Non soffre di alcuna influenza da parte di perturbazioni acute (es. stress da prelievo )
- E' lo stesso parametro usato per il monitoraggio clinico del diabete
- Correlazione con il rischio di complicanze del diabete (retinopatia)

## QUAL'E' IL PIU 'APPROPRIATO CUT POINT DI HBA1c PER LA DIAGNOSI DI DIABETE ?



**Figure 2**—Prevalence of retinopathy by 0.5% intervals and severity of retinopathy in participants aged 20–79 years. NPDR, nonproliferative diabetic retinopathy. Adapted with permission from (S. Colagiuri, personal communication).

Analisi di 28000 appartenenti a 9 stati

**Il livello di A1C di 6.5% è sufficientemente sensibile e specifico per identificare individui a rischio di sviluppare la retinopatia e che dovrebbero essere diagnosticati come diabetici**

## Svantaggi nell'uso dell'HbA1c come criterio diagnostico

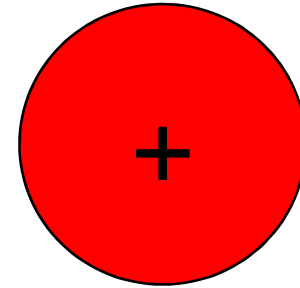
- La relazione tra emoglobina e glucosio sebbene buona non è perfetta
- Mentre gli attuali criteri diagnostici basati sulla glicemia rimangono validi , l'attuale proposta non richiede un valore glicemico di conferma
- Gli strumenti point of care non sono ritenuti affidabili dal punto di vista diagnostico
- Il metodo soffre di numerose interferenze sulle quali i clinici devono essere informati
- Il cut-off di 6,5 % è predittivo di retinopatia, ma questo è l'outcome più appropriato per scegliere un criterio diagnostico ?
- Non appropriato per la diagnosi di diabete gestazionale
- Il limite superiore di normalità (6%) lascia un "buco" diagnostico tra 6,1 e 6,5% in aggiunta alla discrepanza tra i valori target di trattamento < 7% e criteri diagnostici
- Problema della variazione della unità di misura

**Cosa può interferire con il  
dosaggio della glicata?**

# Fattori legati al soggetto

- Età: aumento di 0.1% per ogni decade di età a partire dai 30 anni
- Etnia: non-caucasici hanno glicata di base maggiore
- Variazioni stagionali** (legate a stile di vita/alimentazione estate inverno)

Fattori legati alla tecnica  
Bias positivi

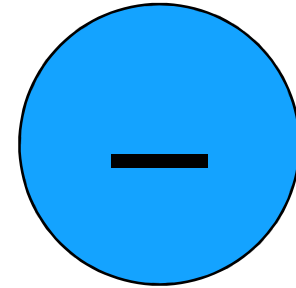


- Ematocrito Alto  
(policitemia, malattie ai polmoni, disidratazione)
- Concentrazione globuli rossi Alta  
iperTG
- iperbilirubinemia



# Fattori legati alla tecnica

## Bias negativi



- Anemia  
(Emorragie, malnutrizione ( deficienza di ferro, vit B12 o vit B6))
- Ipertiroidismo
- Emolisi (intr-extravascolare)
  - Fattore reumatoide
    - Hb Fetale
    - Iperidratazione
    - Vitamina C
- Concentrazione ac. Urico elavate
  - Emoglobinopatie
    - Leucemia
  - Malnutrizione

# High and low hemoglobin glycation phenotypes in type 1 diabetes

## A challenge for interpretation of glycemic control

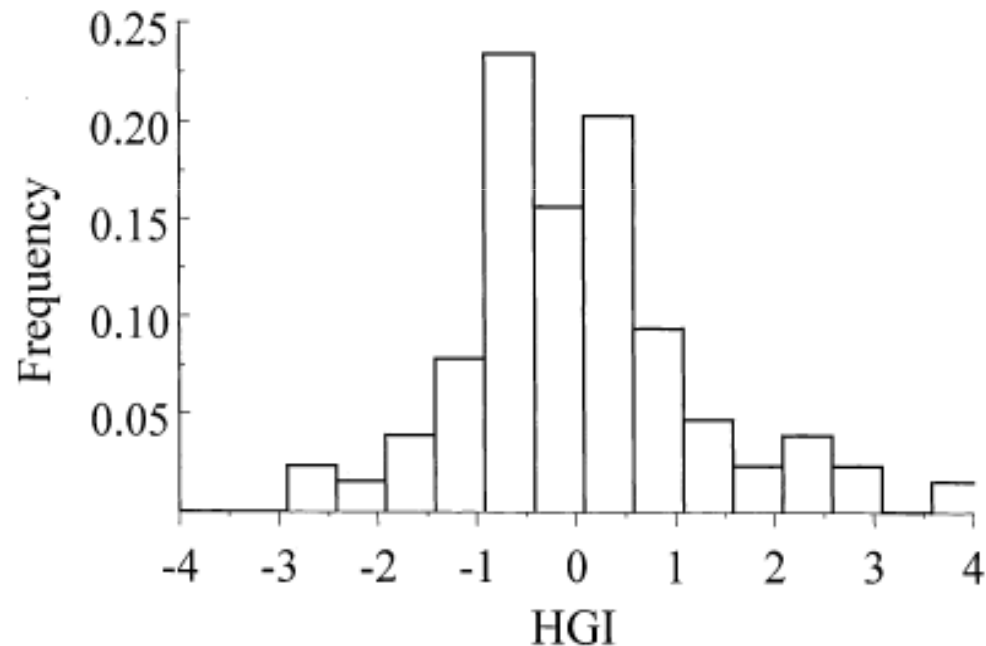
James M. Hempe<sup>a,b,\*</sup>, Ricardo Gomez<sup>a,b</sup>, Robert J. McCarter Jr.<sup>c</sup>, Stuart A. Chalew<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Children's Hospital Research Institute for Children, New Orleans, LA, USA

<sup>b</sup>Department of Pediatrics, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, LA, USA

<sup>c</sup>Department of Epidemiology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, USA

Received 8 October 2001; received in revised form 10 December 2001; accepted 17 December 2001



Si conclude che MBG e HbA1c non sono necessariamente stime intercambiabili del controllo glicemico e che i fenotipi di glicazione dell'emoglobina possono essere importanti per l'inquadramento clinico del paziente diabetico

L'esistenza di fenotipi ad alta e bassa glicazione emoglobinica potrebbe aiutare a spiegare perché alcuni individui con apparente cattivo controllo non sviluppano complicanze mentre altri con apparente buon controllo sviluppano severe complicanze  
(Brownlee, 1995).

# Condizioni in cui il dosaggio della glicata non risulta attendibile per la diagnosi di diabete

diabete tipo 1 in rapida evoluzione

La gravidanza

emoglobinopatie

malaria

anemia cronica

anemia emolitica

recente emorragia

recente trasfusione

splenectomia

uremia

marcata iperbilirubinemia

marcata ipertrigliceridemia

marcata leucocitosi

alcolismo

# **Standardizzazione della glicata**

Affinché il dato dell'HbA1c sia universalmente utilizzabile anche a scopo diagnostico, occorre che le misure siano standardizzate.

Dal 1995 la Federazione Internazionale di Chimica Clinica (IFCC) ha promosso le attività di un gruppo di lavoro che affrontasse il problema (IFCC WGHbA1c).

### **1993 National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)**

Scopo: armonizzare i risultati che tutti i laboratori ottengono, affinché possano essere confrontati e riferiti a quelli del DCCT

### **1995 Federazione Internazionale di Chimica Clinica (IFCC)**

standardizzare le misure dell'HbA1c affinché siano universalmente utilizzabile

*versione finale,  
15 aprile 2009*

## **Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale dell'emoglobina glicata in Italia**

Documento prodotto dal Gruppo di Lavoro GLAD (Gruppo di Lavoro A1c Delegati)

Proposto, in base a rigorose considerazioni metodologiche,  
una nuova unità di misura per la glicata in mmol/mol.  
La tradizionale unità in percentuale sarebbe ambigua e non  
conforme al SI



## Obiettivi del gruppo di lavoro

- a) Definire l'errore totale accettabile per la misura dell'emoglobina glicata
- b) Esprimere la propria posizione in merito alla possibilità di refertare, insieme al valore dell'emoglobina glicata, anche quello di glicemia media calcolato tramite l'equazione dello studio ADAG.
- c) Decidere quali unità di misura adottare per la refertazione dell'emoglobina glicata.
- d) Decidere le fasi e la tempistica del processo di implementazione della standardizzazione a livello nazionale.
- e) Definire le strategie per avviare la campagna di informazione.

a)

## Raccomandazione N. 1

1. Il traguardo dell'errore totale è del 6,7 % (espresso in termini di frazione percentuale sul valore assoluto di HbA1c.).
2. L'imprecisione del metodo, valutata sul lungo periodo, deve essere contenuta entro il 2 %.
3. La partecipazione a programmi di valutazione esterna di qualità nei quali vengono utilizzati materiali commutabili e con valori di HbA1c assegnati mediante il metodo di riferimento IFCC rappresenta il modo corretto per poter valutare di quanto le misure effettuate rispondano ai requisiti di errore totale appena definiti.

b)

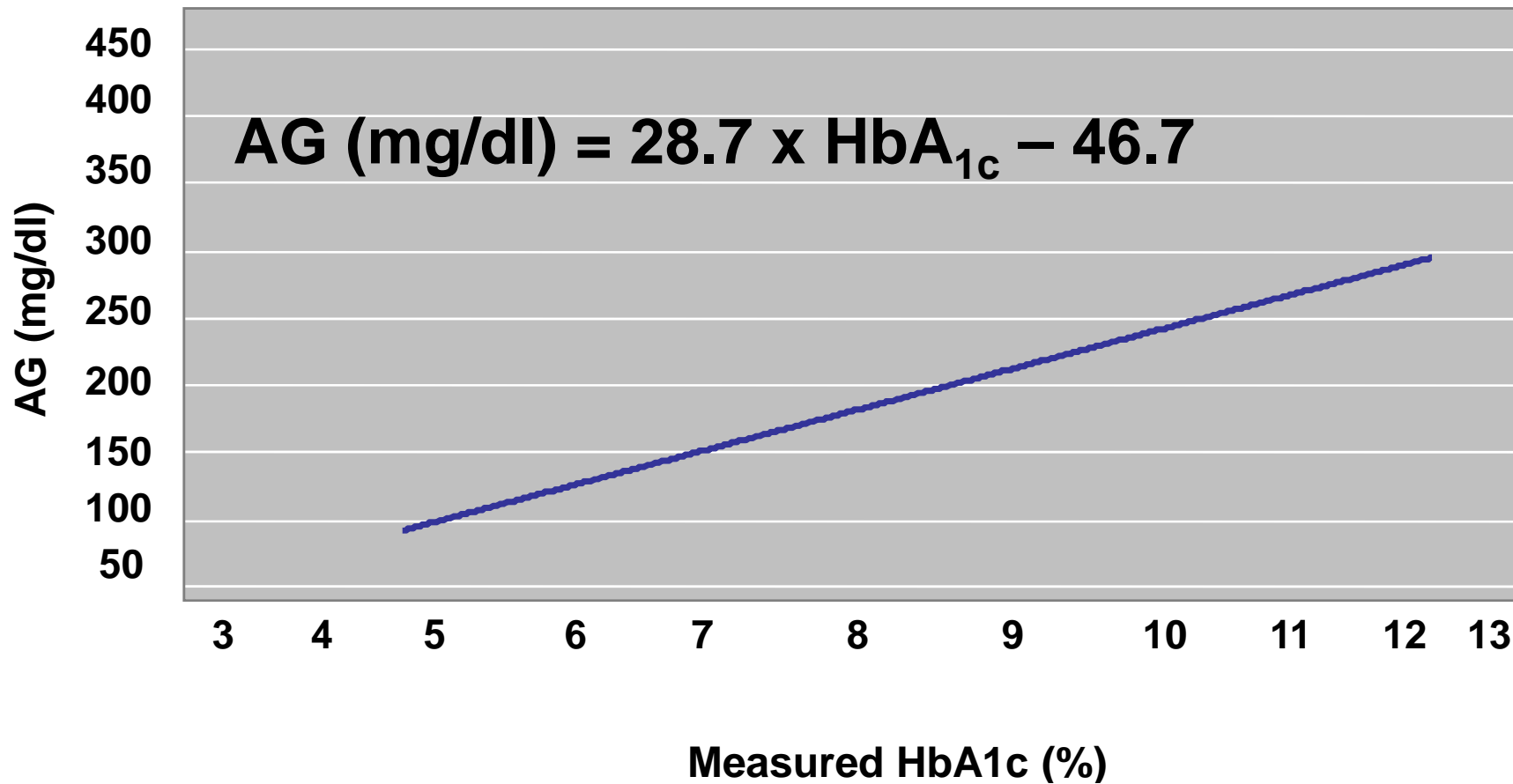
# ADAG Study

## *(A1C-Derived Average Glucose study )*

- ❖ 507 soggetti (268 affetti da diabete di tipo 1, 159 dal tipo 2 e 80 non diabetici),
  - ❖ seguiti presso 10 centri di diverse regioni del pianeta
- ❖ Ciascun soggetto, ogni 4 settimane (per un periodo di 3 mesi), è stato sottoposto a monitoraggio continuo della glicemia per 2 giorni consecutivi, generando 288 rilevazioni glicemiche per ogni giornata analizzata, nonché ad automonitoraggio glicemico mediante lettura capillare con 7 rilevazioni quotidiane per tre giorni la settimana, durante lo stesso periodo
- ❖ L'HbA1c è stata misurata dopo 3 mesi a livello centrale.

b)

# ADAG Study Conclusion: HbA1c Correlates Highly With AG



b)

# HbA1C e Glicemia media stimata

## Estimated Average Glucose (eAG)

- Nuovo indicatore che converte il valore di glicata in valore glicemico
  - I risultati dell'ADAG Study sono stati adottati come nuovo riferimento dalle ultime linee guida dell'ADA
- La relazione tra HbA1C e eAG è descritta dalla seguente equazione
  - $eAG = 28.7 \times HbA1C - 46.7$

## Correlazione tra glicata e glicemia media stimata

<b>HbA<sub>1c</sub></b>	<b>aAG</b>
<b>6</b>	<b>126</b>
<b>7</b>	<b>154</b>
<b>8</b>	<b>183</b>
<b>9</b>	<b>212</b>
<b>10</b>	<b>240</b>
<b>11</b>	<b>269</b>
<b>12</b>	<b>298</b>

b)

## Limitazioni ADAG Study (considerazioni del GLAD):

- mancata inclusione di adolescenti,
  - donne in gravidanza e pazienti nefropatici, oltre a soggetti di origine asiatica. i limiti fiduciarci della glicemia media stimata sarebbero così ampi da rendere l'utilizzo di tale dato di scarso valore.
- Infine, a differenza di altri parametri di laboratorio calcolati la semplice trasformazione dell'HbA1c in eAG attraverso un'equazione che non include altri parametri ma solo fattori numerici, non aggiunge alcuna informazione supplementare al dato stesso dell'HbA1c che possa essere di utile supporto alla clinica.

b)

## Raccomandazione N. 2

La refertazione della glicemia media stimata sulla base dell'HbA1c, attraverso l'equazione proposta a conclusione dello studio ADAG è soggetta a troppe limitazioni perchè se ne possa consigliare l'utilizzo sistematico.



c)

## **UNITA' DI MISURA E NUOVI NUMERI PER L'EMOGLOBINA GLICATA**

Intervallo di riferimento per soggetti non diabetici (allineato al DCCT): 4,0 - 6,0 %

Intervallo di riferimento per soggetti non diabetici (allineato all'IFCC): 20 - 42 mmol/mol

La relazione tra le due unità di misura è la seguente:  
$$\text{HbA1c "allineata DCCT" (\%)} = (0,0915 \times \text{HbA1c "allineata IFCC" (mmol/mol)}) + 2,15$$

c)

## UNITA' DI MISURA E NUOVI NUMERI PER L'EMOGLOBINA GLICATA

L'introduzione di nuove unità di misura (mmol/mol) è motivata dal fatto che le precedenti (%) non sono allineate con il sistema internazionale delle unità di misura (S.I.)

La standardizzazione secondo il sistema di riferimento IFCC riduce l'incertezza del risultato finale, perchè la successiva trasformazione del risultato con una equazione introduce una ulteriore incertezza

Ulteriore vantaggio: amplificazione numerica di circa 10 volte e che quindi piccoli cambiamenti dell'HbA1c dovrebbero risultare maggiormente identificabili.

## Conversione %→mmol/mol: il “trucco” di Kilpatrick (Kilpatrick's Kludge)

il valore in mmol/mol può essere ottenuto da quello in percentuale con due semplici operazioni.

**Meno due meno due**

*Esempio:*

al numero 6 corrisponde un numero a due cifre il primo delle quali è 4 (6-2) ed il secondo è 2 (6-2-2).

Quindi 6% = 42 mmol/mol.

I valori intermedi si possono calcolare approssimativamente tenendo conto che due punti percentuali (indipendentemente che siano 5 e 6 o 7 e 8 si differenziano di 11 mmol/L (che possiamo arrotondare a 10).

Quindi 6.5%

corrisponde quindi a circa 47-48 mmol/L e 7.5% a circa 58-59 mmol/L.

c)

### **Raccomandazione N. 3**

1. L'HbA1c deve essere misurata con metodi calibrati secondo il sistema di riferimento IFCC.
2. Il risultato deve essere riportato in unità mmol/mol ed in unità derivate %, usando l'equazione di conversione sopra riportata.
3. Nel referto di laboratorio, per comodità degli utilizzatori, il valore di HbA1c sarà espresso, per un periodo limitato di tempo, in primis con le unità convenzionali (%), seguite dalle unità IFCC (mmol/mol). Successivamente le unità convenzionali saranno abbandonate.

d)

### **FASI E TEMPISTICA**

A partire dal primo gennaio 2010 i risultati dell'HbA1c saranno espressi sia in unità allineate al sistema DCCT (%), che in unità standardizzate IFCC (mmol/mol).

A partire dal primo gennaio 2012 i risultati dell'HbA1c saranno refertati solamente in unità IFCC (mmol/mol).

d)

## Refertazione emoglobina glicata: prolungamento periodo refertazione con due unità di misura

- Cari Soci,  
con riferimento al documento Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale della misura dell'emoglobina glicata in Italia (Biochimica clinica 2009;33:258-61), sulla base di una recente indagine svolta tra un gruppo rappresentativo di laboratoristi italiani, è emerso che circa un 30 % di essi non ha ancora adottato la doppia refertazione e che una percentuale più piccola, ma non nulla, abbia dichiarato che non partecipa ad alcun programma di Valutazione Esterna di Qualità. Questi dati hanno spinto il sottoscritto, unitamente ai colleghi del gruppo di lavoro GLAD che ha redatto le raccomandazioni citate, a proporre che la scadenza per il passaggio alle nuove unità sia posticipata alla data del 1 ottobre 2012.

Da qui ad allora è molto importante che tutti si adoperino per implementare le raccomandazioni. Per parte mia ci preoccuperemo di fare una seconda versione del documento, in forma abbreviata, che includa alcuni altri elementi che nel frattempo sono emersi (i dati sulla variabilità biologica che hanno portato alla definizione di nuovi traguardi analitici, i dati sull'allineamento delle diverse metodiche analitiche al sistema IFCC che provano che molte metodiche non raggiungono i requisiti minimi, nonché un panorama europeo su quanto stanno facendo nelle altre nazioni).

-

**Grazie per l'attenzione e... finalmente arriva un altro relatore**