



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Area Vasta Romagna**

Standardizzazione della Emoglobina glicata (HbA_{1c}) Informazioni per i professionisti del Laboratorio

Cambiamento del referto della HbA_{1c}

Nel corso del 2010 l'unità di misura usata nei referti di Emoglobina glicata cambierà in tutto il mondo. **Il programma di Patologia Clinica di Area Vasta Romagna introdurrà il cambiamento il 31 gennaio 2010.**

Di seguito alcune informazioni sulle motivazioni e sulle modalità di tale cambiamento.

Cos'è l'HbA_{1c}?

Il glucosio contenuto nel sangue si lega in modo non enzimatico alla valina N-terminale della catena β dell'emoglobina A contenuta negli eritrociti. Dopo una modifica chimica spontanea, il riarrangiamento di Amadori, si forma il prodotto irreversibile HbA_{1c}; in pratica, più alta è la concentrazione del glucosio, più alta è l'HbA_{1c}. Una volta legata al globulo rosso, l'HbA_{1c} circola per la durata della vita dello stesso. Riflette quindi la concentrazione prevalente della glicemia nei 2-3 mesi precedenti.

Cosa ci dice?

Il Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) nel diabete Tipo 1 e l'UK Prospective Study (UKPDS) in quello di Tipo 2 hanno dimostrato l'associazione tra aumento del rischio di complicazioni micro- e macro-vascolari ed aumento della HbA_{1c}.

Perché misurarla?

Misure seriate dell'HbA_{1c} mostrano come il controllo glicemico dell'individuo e quindi il rischio di complicazioni, si modificano in risposta ad alterazioni nella gestione del paziente diabetico. L'HbA_{1c} deve essere misurata ogni 2-6 mesi. Il valore bersaglio nella concentrazione di HbA_{1c} può essere stabilito per il singolo paziente e la terapia deve essere modificata di conseguenza.

Si può fare diagnosi di diabete con l'HbA_{1c}?

Si. Nel luglio 2009 un Comitato di Esperti nominati dall'American Diabetes Association (ADA), dalla European Association for the Study of Diabetes (EASD) e dall'International Diabetes Federation (IDF) ha suggerito che **l'HbA_{1c} è più affidabile della glicemia per la diagnosi di diabete** a condizione che: 1) la misurazione sia eseguita con un metodo allineato con lo standard DCCT/UKPDS e, 2) non sussistano condizioni che ostacolano l'interpretazione del valore di HbA_{1c} misurato.

Perché l'HbA_{1c} è un parametro più affidabile rispetto alla glicemia per fare diagnosi di diabete?

Per i seguenti motivi:

- a) il metodo di misura, se allineato con DCCT/UKPDS, è meglio standardizzato;
 - b) è espressione della glicemia media di un lungo periodo, non di un singolo momento;
 - c) ha una minore variabilità biologica;
 - d) ha una minore instabilità pre-analitica;
 - e) non ha necessità di un prelievo dopo 8 ore di digiuno;
 - f) non soffre di alcuna influenza da parte di variazioni acute (a partire dal semplice stress da prelievo);
 - g) è lo stesso parametro usato per il monitoraggio clinico della malattia diabetica.
- Secondo l'autorevole Comitato di Esperti internazionale citato al punto precedente, la misurazione della glicemia è molto meno accurata e precisa di quanto ritenuto comunemente tanto che più del 12% dei soggetti in cui viene misurata la glicemia potrebbe essere classificato non correttamente.

Qual'è il livello decisionale per la diagnosi di diabete?

Il Comitato di Esperti ADA/EASD/IDF ha identificato il valore di HbA_{1c} di **6.5%** come livello decisionale per la diagnosi di diabete. Al di sotto di tale livello la retinopatia diabetica, utilizzata come marcatore della presenza di malattia, è virtualmente assente. **La diagnosi richiede una conferma con un seconda misurazione della HbA_{1c}.**

Come viene refertata oggi l'HbA_{1c}?

Oggi i metodi di misura dell'HbA_{1c} in Italia e nel resto del mondo sono allineati al metodo usato nel DCCT, consentendo di dedurre il rischio individuale di complicazioni dal risultato.

Qual'è l'Errore Totale accettabile per la misura dell'HbA_{1c}?

Definendo il traguardo relativo all'errore totale sulla base di criteri di utilità clinica (necessità di discriminare i pazienti in cattivo controllo glicemico, che presentano tipicamente valori di HbA_{1c} >8%, da quelli in buon controllo glicemico, che presentano tipicamente valori <7) si conclude che il traguardo per l'Errore Totale della misura dell'HbA_{1c} non deve superare $\pm 0,5\%$ di HbA_{1c} in valore assoluto (pari ad un errore totale relativo di 6,7%).

Il Gruppo di Lavoro GLAD (Gruppo di Lavoro A1c Delegati) raccomanda, tuttavia di:

- contenere l'imprecisione entro il limite del 2%;

- partecipare a programmi di VEQ, nei quali siano utilizzati materiali commutabili e con valori di HbA_{1c} assegnati mediante il metodo di riferimento IFCC.

Quali sono gli obiettivi attuali?

Gli obiettivi per una HbA_{1c}, compresi generalmente tra 6.5% e 7.5% devono essere personalizzati sul singolo paziente, tenendo conto del rischio di ipoglicemia grave, dello status cardiovascolare e di eventuali altre patologie.

Perché cambiare l'unità di misura?

Recentemente, è stato preparato un nuovo standard specifico per l'HbA_{1c} dall'International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). In futuro tutti i produttori daranno ai calibratori dei loro strumenti valori standardizzati secondo tale standard IFCC e valori allineati al DCCT. Cambieranno anche le unità di misura in modo che tutti i risultati di HbA_{1c} refertati dai laboratori saranno tracciabili al metodo di riferimento IFCC. Questo renderà più confrontabili i risultati ottenuti nei diversi laboratori in Italia e nel mondo.

Quali sono le nuove unità?

I risultati di HbA_{1c} tracciabili al metodo di riferimento IFCC saranno espressi in mmol di emoglobina glicata per mole di emoglobina.

Come si correlano le nuove unità con le vecchie?

La relazione tra il nuovo metodo di riferimento e gli attuali dosaggi allineati DCCT è rimasta stabile per molti anni. L'equazione che descrive la relazione tra HbA_{1c}, espressa in percentuale, e quella IFCC, espressa in mmol/mol è

$$[\text{DCCT-HbA}_{1c} (\%) - 2.15] \times 10.929$$

Il confronto tra le due determinazioni è indicata in Tabella

HbA _{1c} (%)	HbA _{1c} (mmol/mol)
4.0	20
5.0	31
6.0	42
6.5	48
7.0	53
7.5	59
8.0	64
9.0	75
10.0	86

Il modo più semplice per fare la conversione rimane, probabilmente, il cosiddetto "trucco" di Kilpatrick (**Kilpatrick's Kludge**) che parte dall'assunto che il valore in mmol/mol può essere ottenuto da quello in percentuale con due semplici operazioni. **Meno due meno due**, vale a dire, per 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 a circa 47-48 mmol/L e 7.5% a circa 58-59 mmol/L.

Quali sono i bersagli con le nuove unità?

Gli equivalenti dei limiti attuali DCCT 6.5% e 7.5% sono, rispettivamente, 48 mmol/mol e 59 mmol/mol, mentre quelli dell'intervallo di riferimento dei non diabetici: 4 - 6% sono 20 - 42 mmol/mol.

Quando avverrà il cambiamento?

A partire dal gennaio 2010 i risultati dell'HbA_{1c} saranno espressi dal laboratorio di AVR sia in unità allineate al sistema DCCT (%), che in unità standardizzate IFCC (mmol/mol). A partire dal Gennaio 2012 i risultati dell'HbA_{1c} saranno refertati solamente in unità IFCC (mmol/mol). **Il laboratorio di AVR adotterà questa modalità a partire dal 31 gennaio 2010**, per consentire una più ordinata ed efficace campagna informativa nei confronti dei cittadini e dei medici prescrittori e per garantire una presenza maggiore rispetto a quella possibile nel periodo delle feste di Natale.

Va rilevato che tutte le Società Scientifiche di diabetologi e di laboratoristi hanno sottoscritto questo calendario che è stato adottato nel resto del mondo (in alcuni paesi, come il Regno Unito, la doppia refertazione è iniziata il 1 giugno 2010).

Quali sono i limiti della misura dell'HbA_{1c}?

Naturalmente, la determinazione della HbA_{1c} risulta meno affidabile nelle stesse condizioni in cui era poco affidabile la determinazione della HbA_{1c} DCCT: diabete tipo 1 in rapida evoluzione, gravidanza, emoglobinopatie, malaria, anemia cronica, anemia emolitica, emorragia recente, trasfusione recente, splenectomia, uremia, iperbilirubinemia severa, ipertrigliceridemia severa, leucocitosi severa, alcolismo. Il professionista di laboratorio deve conoscere e tener conto delle condizioni che ostacolano l'interpretazione del valore di HbA_{1c} misurato.

Le tecniche HPLC a scambio ionico sono in grado di identificare le emoglobine anomale; non è noto se e come la velocità di glicazione della emoglobina sia modificata quando l'emoglobina è patologica. La cromatografia di affinità misura la glicazione anche delle emoglobine anomale, mentre i metodi immunologici solo in alcuni casi.

Va sottolineato che in tutte le condizioni in cui la sopravvivenza degli eritrociti è modificata, la determinazione della HbA_{1c} può essere usata, al massimo (se il turnover non è troppo alterato), per monitorare le variazioni di glicazione. Nei pazienti affetti da tali condizioni è possibile ricorrere all'automonitoraggio o alla determinazione della fruttosamina.

Perché non refertare la "glicemia media"?

La possibilità di convertire il valore di HbA_{1c} in una "glicemia media" (eAG, estimated Average Glucose) è stata suggerita da dati incoraggianti circa la confrontabilità dei valori di HbA_{1c} con la glicemia misurata in continuo.

Si tratta di dati preliminari ottenuti in una popolazione ristretta che hanno fatto concludere ai gruppi di esperti del Regno Unito ed italiano (GLAD) che i tempi non sono ancora maturi per l'inserimento di tale parametro nel referto.

Bibliografia essenziale

Finke A, Kobold U, Hoelzel W, Weycamp C, Jeppsson JO, Miedema K. Preparation of a candidate primary reference material for the international standardisation of HbA_{1c} determinations. Clin Chem Lab Med 1998;36:299-308.

Consensus statement on the worldwide standardisation of the HbA_{1c} measurement. Diabetologia 2007;50:2042-2043. Consensus statement on the worldwide standardisation of the HbA_{1c} measurement. Diabetologia 2007;50:2042-3.

Consensus meeting on reporting glycosylated haemoglobin HbA_{1c} and estimated average glucose (eAG) in the UK: report to the National Director for Diabetes, Department of Health. Barth JH, Marshall SM, Watson ID. Diabetic Med 2008;25:381-2.

Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose results. Diabetes Care 2008;31:1473-8.

Kilpatrick ES. Consensus meeting on reporting glycosylated haemoglobin and estimated average glucose in the UK: time for 'Kilpatrick's Kludge'? Ann Clin Biochem 2009; 2009; 46: 84-5.

Mosca A et al. Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale della misura dell'emoglobina glicata in Italia. Biochim Clin 2009; 33: 258-61.

Consensus statement. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A_{1c} measurement. Diabetes Care 2007;30:2399-400.

Report. Implementation of standardization of HbA_{1c} measurement. Clin Chem Lab Med 2008;46:573-4. International Expert Committee. Diabetes Care 2009;32:1327-34.

Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009 bozza del 19 ottobre 2009 http://www.siditalia.it/documenti/DRAFT_STANDARD_15_10_09.pdf

Per saperne di più:

Dr. Romolo Dorizzi, Laboratorio di AVR: 0547-394809; rdorizzi@ausl-cesena.emr.it

Dr. Giovanni Poletti, Laboratorio di AVR: 0547-394838; g.poletti@ausl.ra.it

Dr. Paolo Di Bartolo, Diabetologia, Ravenna: 0544-286324; p.dibartolo@ausl.ra.it

Dr. Maurizio Nizzoli, Diabetologia, Forlì: 0543-731312; m.nizzoli@ausl.fo.it

Dr. Costanza Santini, Diabetologia, Cesena: 0547-352771; csantini@ausl.fo.it

Dr. Cristina Trojani, Diabetologia, Rimini: 0541-705370; cristina.trojani@auslrm.net

Informazioni ricavate e tradotte da documenti prodotti e pubblicati da:

