

Standardizzazione della Emoglobina glicata (HbA_{1c})

documento divulgativo per i professionisti del Laboratorio e tutti gli operatori sanitari (da adattare alle singole realtà locali aggiornando le parti evidenziate in giallo)

Cambiamento nel referto dell'HbA_{1c}

Nel corso del 2010 cambierà in tutto il mondo il modo di refertare la concentrazione della emoglobina glicata. **Tale modifica sarà resa operativa presso questo Ente a partire dal *data da definire*.** Di seguito alcune informazioni su perché e come questo avverrà.

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 una associazione tra la riduzione dell' HbA_{1c} e la riduzione del rischio di complicanze micro- e macro-vascolari.

Perché misurarla?

L'HbA_{1c} misurata ogni 6 mesi è considerata il "Gold Standard" nella valutazione del controllo metabolico nel paziente diabetico, ed un valido riferimento per l'aggiustamento della terapia, al fine di ottenere il miglior controllo glicemico possibile ed evitare le complicanze croniche della malattia diabetica. Il valore target 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 il più affidabile della glicemia per la diagnosi di diabete** a condizione che:

- la misurazione sia eseguita con un metodo allineato con lo standard DCCT/UKPDS;
- 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:

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

Il Comitato di Esperti insiste sul concetto che la misurazione della glicemia è molto meno accurata e precisa di quanto molti ritengano, e che più del 12 % dei soggetti in cui viene misurata la glicemia potrebbero essere classificati in maniera erronea, anche per instabilità pre-analitica.

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

Il Comitato di Esperti ADA/EASD/IDF ha identificato il valore di HbA_{1c} **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 una seconda misura dell'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 complicanze 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 (discriminare i pazienti in cattivo controllo glicemico, che presentano tipicamente valori di HbA_{1c} >8 %, da quelli in buon controllo glicemico, con 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 del 6,7 %).

Il Gruppo di Lavoro GLAD (Gruppo di Lavoro A_{1c} Delegati) raccomanda, tuttavia:

- che l'imprecisione sia contenuta entro il limite del 2%;
- la partecipazione a programmi di Valutazioni Esterne di Qualità (VEQ), nei quali siano utilizzati materiali commutabili e con valori di HbA_{1c} assegnati mediante il metodo di riferimento IFCC.

Quali sono gli attuali obiettivi?

Gli obiettivi generali per una HbA_{1c} di 6,5 - 7,5 % devono essere stabiliti individualmente, tenendo conto del loro rischio di ipoglicemia grave e delle varie altre possibili complicanze croniche.

Perché cambiare?

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 l'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 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 totale (mmol/mol).

Come si correlano le nuove unità con le vecchie?

E' ormai documentato che la relazione tra il nuovo metodo di riferimento e gli attuali metodi allineati DCCT sono rimasti stabili per molti anni. L'equazione che descrive la relazione tra HbA_{1c}, espressa in percentuale e quella IFCC (mmol/mol) è:

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

Il confronto tra le due determinazioni è indicata nella seguente 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 "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/mol (che possiamo arrotondare a 10). Quindi 6,5 % corrisponde a circa 47 - 48 mmol/mol e 7,5% a circa 58 - 59 mmol/mol.

Quali sono i target con le nuove unità?

Gli equivalenti dei limiti attuali DCCT 6,6 % 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 **data-mese** 2010 i risultati dell'HbA_{1c} saranno espressi dal laboratorio di **sede** 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 **sede** adotterà questa modalità a partire dal **data**, per consentire una più ordinata ed efficace campagna informativa nei confronti dei cittadini e dei medici prescrittori. 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 generalmente in grado di verificare la presenza di emoglobine anomale; non è noto se e come la velocità di glicazione della emoglobina sia modificata nelle emoglobine patologiche. 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 dell'HbA_{1c} può essere usata, al massimo (se il turnover non è troppo alterato), per monitorare le variazioni di glicazione. In questi casi è possibile ricorrere all'automonitoraggio o alla determinazione della fruttosamina o, meglio, dell'albumina glicata.

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

1. 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.
2. *Consensus statement on the worldwide standardisation of the HbA_{1c} measurement*. Diabetologia 2007;50:2042-2043.
3. Barth JH, Marshall SM, Watson ID. *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*. Diabetic Med 2008;25:381-2.
4. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. *A_{1c}-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A_{1c} assay into estimated average glucose results*. Diabetes Care 2008;31:1473-8.
5. Kilpatrick ES. *Consensus meeting on reporting glycosylated haemoglobin and estimated average glucose in the UK: time for 'Kilpatrick's Kludge'?* Ann Clin Biochem 2009;46:84-5.
6. Mosca A et al. *Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale della misura dell'emoglobina glicata in Italia*. Biochim Clin 2009;33:258-61.
7. Report. *Implementation of standardization of HbA_{1c} measurement*. Clin Chem Lab Med 2008;46:573-4.
8. International Expert Committee. *International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes*. Diabetes Care 2009;32:1327-34.
9. 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

Documento preparato da Andrea Mosca (Università degli Studi di Milano), in collaborazione con Romolo Dorizzi (Servizio Sanitario Regionale Emilia-Romagna, Cesena) e con Annunziata Lapolla (Università degli Studi di Padova). Milano, 13 gennaio 2010.