



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

## **Standardizzazione della Emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) – Informazioni per i sanitari**

### **Cambiamento del referto della HbA<sub>1c</sub>**

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<sub>1c</sub>?**

Il glucosio contenuto nel sangue si lega in modo irreversibile ad una parte specifica dell'emoglobina, formando l'HbA<sub>1c</sub>; in pratica, più alta è la concentrazione del glucosio, più alta è l'HbA<sub>1c</sub>. Una volta legata al globulo rosso, l'HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub>.

### **Perché misurarla?**

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

### **Si può fare diagnosi di diabete con l'HbA<sub>1c</sub>?**

**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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> misurato.

## Perché l'HbA<sub>1c</sub> 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

## Come viene refertata oggi l'HbA<sub>1c</sub>?

Oggi i metodi di misura dell'HbA<sub>1c</sub> in Italia e nel resto del mondo sono allineati al metodo usato nel DCCT, in modo che il rischio individuale di complicazioni può essere dedotto dal risultato.

## Quali sono gli attuali obiettivi?

Gli obiettivi generali per una HbA<sub>1c</sub> di 6.5%-7.5% devono essere stabiliti individualmente, tenendo conto del loro rischio di ipoglicemia grave, status cardiovascolare ed eventuali altre patologie.

## Perché cambiare l'unità di misura?

Recentemente, è stato preparato un nuovo standard specifico per l'HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> "tracciabili" (riconducibili) 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<sub>1c</sub>, 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 <sub>1c</sub> (%)	HbA <sub>1c</sub> (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/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.

### 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<sub>1c</sub> saranno espressi sia in unità allineate al sistema DCCT (%), che in unità standardizzate IFCC (mmol/mol).** A partire dal Gennaio 2012 i risultati dell'HbA<sub>1c</sub> 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 cliniche e laboratoristiche 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<sub>1c</sub>?

Naturalmente la determinazione della HbA<sub>1c</sub> risulta meno affidabile nelle stesse condizioni in cui era poco affidabile la determinazione della HbA<sub>1c</sub> 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 sanitario deve conoscere e tener conto delle condizioni che ostacolano l'interpretazione del valore di HbA<sub>1c</sub> 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 nella emoglobine patologiche. La cromatografia di affinità misura la glicazione anche della emoglobina anomale, mentre i metodi immunologici lo fanno solo in alcuni casi.

Va sottolineato che in tutte le condizioni in cui la sopravvivenza degli eritrociti è modificata, la determinazione della HbA<sub>1c</sub> può essere usata al massimo per monitorare le variazioni di glicazione se il turnover non è troppo alterato. In questi casi è possibile ricorrere all'automonitoraggio o alla determinazione della fruttosamina.

### Perché non refertare la “glicemia media”?

La possibilità di convertire il valore di HbA<sub>1c</sub> in una “glicemia media” eAG (estimated Average Glucose) è stata suggerita da dati incoraggianti circa la confrontabilità dei valori di HbA<sub>1c</sub> 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 (Gruppo di Lavoro GLAD (Gruppo di Lavoro A<sub>1c</sub> Delegati) che i tempi non sono ancora maturi per l'inserimento di tale parametro nel referto.

*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: 0541-705241; cristina.trojani@auslrn.net*

