Un nuovo referto per l'emoglobina glicata: il futuro è qui

Mauro Panteghini
Cattedra di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche 'Luigi Sacco', Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Milano

L'emoglobina glicata o βN1-deossifruttosil-emoglobina (HbA_{1c}) rappresenta il prodotto di una reazione non enzimatica di glicazione, che consiste in una condensazione tra il gruppo aldeidico del glucosio e il gruppo amminico della valina terminale della catena β dell'emoglobina A_0. La quantità di HbA_{1c} formata è strettamente correlata alla concentrazione di glucosio nel sangue. In particolare, considerando la vita media degli eritrociti, si ritiene che il valore di HbA_{1c} rifletta la glicemia media dei 2-3 mesi precedenti alla sua determinazione (1).

Il "Diabetes Control and Complications Trial" (DCCT) per il diabete tipo 1 e l' "UK Prospective Study" (UKPDS) per quello di tipo 2 hanno dimostrato una associazione tra la riduzione della HbA_{1c} e la riduzione del rischio di complicanze micro- e macrovascolari nel soggetto diabetico (2, 3). Di conseguenza, la HbA_{1c}, misurata in media ogni 6 mesi, è da tempo considerata lo standard di riferimento nella valutazione del controllo metabolico nel paziente diabetico e un valido riferimento per l'aggiustamento della terapia al fine di ottenere il miglior controllo glicemico possibile e diminuire il rischio di complicanze croniche della malattia diabetica.

Molto più recentemente (gennaio 2010) l'Associazione Americana per il Diabete (ADA) ha raccomandato di impiegare la HbA_{1c} non solo come indicato nel precedente paragrafo (utilizzo ormai ampiamente consolidato), ma anche per diagnosticare la malattia diabetica (4). Un documento di consenso rilasciato qualche mese prima aveva chiaramente specificato i vantaggi dell'impiego della HbA_{1c} rispetto alla glicemia per diagnosticare il diabete (5). I principali motivi riportati sono che la HbA_{1c}:

- è espressione della glicemia media di un lungo periodo e non di un singolo momento e quindi fornisce un migliore indice delle concentrazioni glicemiche medie nell'individuo;
- ha una minore variabilità biologica individuale;
- ha una minore instabilità nel campione di sangue prelevato;
- non necessita di un prelievo a digiuno;
- non è sostanzialmente influenzata da situazioni acute (ad es. infiammazioni sistemiche) o situazioni di stress;
- è lo stesso parametro usato per il monitoraggio clinico e della terapia nel soggetto diabetico.

Questa nuova raccomandazione clinica giunge quasi in contemporanea con quella relativa all'adozione di un nuovo standard di riferimento specifico per la misura della HbA_{1c} che renderà confrontabili i risultati ottenuti nei laboratori in Italia e nel mondo (6-8). In seguito a quest'ultima raccomandazione, tutti i produttori di strumentazioni di laboratorio stanno oggi allineando i risultati ottenuti con i loro strumenti ai valori standardizzati IFCC, cambiando anche le unità di misura della HbA_{1c}, dalla percentuale (%) alle unità coerenti con il Sistema Internazionale di misura (SI) (mmol/mol) (9).

Si prefigura quindi la necessità di una modifica sostanziale del modo di refertare i risultati di laboratorio della determinazione della concentrazione di HbA_{1c} nel sangue. Ciò non solo per gli aspetti relativi alla sua misurazione, già chiaramente discussi su questa rivista (10), ma anche per quelli riguardanti il valore clinico dell'analita.

Sul versante metodologico, i risultati di HbA_{1c} devono ora essere espressi in millimoli di emoglobina (catena β) glicata per mole di emoglobina (catena β) totale (mmol/mol). Questo, per un periodo intermedio [stabilito in due anni a livello italiano (10)], deve avvenire contemporaneamente al mantenimento nel referto delle vecchie unità (%) al fine di permettere un passaggio dal vecchio al nuovo senza problematiche. L'equazione che descrive la relazione tra HbA_{1c} espressa in mmol/mol e quella espressa in % è stata ripetutamente validata, tanto da permettere una stabilità nel rapporto esistente tra le due espressioni di misura (HbA_{1c} % = 0,0915 HbA_{1c} mmol/mol + 2,152) (11). Più volte, su questa ed altre riviste sono state fornite comparazioni esemplificative tra le due forme di espressione dei risultati (10, 12, 13). L'utilizzo del risultato espresso in % deve peraltro essere associato alla consapevolezza che l'incertezza che si associa ad esso può essere significativamente maggiore di quella associata al risultato espresso in mmol/mol. Infatti, è chiaro che la trasformazione basata sull'impiego dell'equazione di correlazione sopra riportata ("master equation") rappresenta un ulteriore passaggio nella catena di trasferimento dell'esattezza della misurazione, che necessariamente aggiunge ulteriore incertezza al valore derivato (da 0,05% a 2,00% - in % relativo - a seconda della concentrazione di HbA_{1c} del campione) (14).

Sul versante clinico, il documento ADA prima citato (4) identifica il valore di HbA_{1c} >46 mmol/mol (>6,4%) come livello decisionale per la diagnosi di diabete. Tale valore è stato scelto perchè per concentrazioni di HbA_{1c} più basse la probabilità di andare incontro a retinopatia diabetica, condizione utilizzata come indicatore della presenza di diabete, è molto bassa. Si tiene correttamente a sottolineare che l'eventuale riscontro di un valore superiore al livello decisionale richiede (per la diagnosi) una conferma del valore della HbA_{1c} in un secondo prelievo ottenuto a distanza di alcuni giorni. E' inoltre

considerato desiderabile un valore di HbA_{1c} <40 mmol/mol (<5,7%). Infine, valori compresi tra 40 e 46 mmol/mol (5,7-6,4%) indicano un rischio aumentato di andare incontro a malattia diabetica. Questo insieme di informazioni interpretative dell'esame si aggiunge a quelle utilizzate da tempo nei soggetti diabetici, nei quali si considera un buon obiettivo terapeutico una concentrazione di HbA_{1c} <53 mmol/mol (<7,0%).

E' quindi opportuno che il referto del laboratorio clinico tenga d'ora in poi presente tutte le raccomandazioni qui brevemente ricordate, cercando di fornire un'informazione interpretativa che vada ben al di là del semplice impiego di un intervallo di riferimento a cui siamo frequentemente abituati (Figura 1). Solo esplicitando chiaramente i vari livelli decisionali per la HbA_{1c} saremo in grado di rispondere in maniera pertinente alla domanda che i nostri utenti, sempre attenti ai cambiamenti relativi al "sistema salute", non tarderanno ancora una volta a porci: "il risultato della mia emoglobina glicata è al di sopra della soglia indicativa di diabete?" (15).

BIBLIOGRAFIA

1. Mosca A. Avanzamenti nella misura e nell'utilizzo clinico dell'emoglobina glicata. Biochim Clin 2006;30:487-92.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837–53.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. Diabetes Care 2010;33(suppl 1):S11-61.
5. The 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.
6. Hicks J, Muller M, Panteghini M, et al. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement. Diabetes Care 2007;30;2399-400.
7. Hicks J, Muller M, Panteghini M, et al. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement. Diabetologia 2007;50;2042-3.
8. Hicks J, Muller M, Panteghini M, et al. American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD), International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) and International Diabetes Federation (IDF) consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement. Biochim Clin 2007;31:359-60.
9. Report. Implementation of standardization of HbA_{1c} measurement. Clin Chem Lab Med 2008;46:573-4.
10. Mosca A, Branca MT, Carta M, et al. Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale della misura dell'emoglobina glicata in Italia. Biochim Clin 2009;33:258-61.

Ospedale Luigi Sacco
AZIENDA OSPEDALIERA - POLO UNIVERSITARIO

LABORATORIO ANALISI CHIMICO CLINICHE
Direttore: Prof. Mauro Panteghini

Cognome e Nome: **PANTEGHINI MAURO**
Codice Prelievo:
Data accettazione: **20/02/2010**
Reparto:

Data Referto: **20/02/2010**
Indirizzo: VIA G.B. GRASSI, **74**
Città: 20157 MILANO

Determinazione	Risultato	Unità	Livelli decisionali
Sg-Emoglobina glicata (HbA_{1c})	**40**	mmol/mol	Valore desiderabile: <40 Livello decisionale per la diagnosi di diabete: >46 Obiettivo terapeutico: <53
	5,7	**%**	Valore desiderabile: <5,7 Livello decisionale per la diagnosi di diabete: >6,4 Obiettivo terapeutico: <7,0

Figura 1
Proposta di nuovo referto per emoglobina glicata.

11. Weykamp C, John WG, Mosca A, et al. The IFCC reference measurement system for HbA1c: A 6-year progress report. Clin Chem 2008;54:240-8.
12. Panteghini M, John WG. Implementation of haemoglobin A1c results traceable to the IFCC reference system: the way forward. Clin Chem Lab Med 2007;45:942-4.
13. Panteghini M. Traceability, reference systems and result comparability. Biochim Clin 2007;31:247-53.
14. Geistanger A, Arends S, Berding C, et al. on behalf of the IFCC Working Group on Standardization of Hemoglobin A1c. Statistical methods for monitoring the relationship between the IFCC reference measurement procedure for hemoglobin A1c and the designated comparison methods in the United States, Japan, and Sweden. Clin Chem 2008;54:1379-85.
15. Ceriotti F, Panteghini M. "I risultati dei miei esami sono normali?": considerazioni su intervalli di riferimento e livelli decisionali. Biochim Clin 2009;33:229-33.