

Progressi nella misura e nella standardizzazione dell'emoglobina glicata

Andrea Mosca

Centro Interdipartimentale per la Riferibilità Metrologica in Medicina di Laboratorio (CIRME)
Dip. di Scienze e Tecnologie Biomediche
Università degli Studi di Milano

15° Simposio annuale ELAS-Italia LIGAND
ASSAY

Bologna, 23-25 novembre 2009
Hotel Royal Carlton



WORKSHOP

Sala Imperiale
24 novembre 2009 – ore 14,30

Agenda

- Aggiornamenti scientifici
 - HbA_{1c} e diagnosi del diabete
 - Standardizzazione IFCC
- Implementazione della standardizzazione in Italia

International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes

THE INTERNATIONAL EXPERT COMMITTEE*

relied on distributions of glucose levels, rather than on the relationship of glucose levels with complications, to diagnose di-

Clinical Chemistry 55:9
1612-1614 (2009)

Perspectives

The Diagnosis of Diabetes Is Changing: How Implementation of Hemoglobin A_{1c} Will Impact Clinical Laboratories

David B. Sacks^{1*}

HbA_{1c}: diagnosi del diabete

For the diagnosis of diabetes:

- The A1C assay is an accurate, precise measure of chronic glycemic levels and correlates well with the risk of diabetes complications.
- The A1C assay has several advantages over laboratory measures of glucose.
- Diabetes should be diagnosed when A1C is $\geq 6.5\%$. Diagnosis should be confirmed with a repeat A1C test. Confirmation is not required in symptomatic subjects with plasma glucose levels >200 mg/dl (>11.1 mmol/l).
- If A1C testing is not possible, previously recommended diagnostic methods (e.g., FPG or 2HPG, with confirmation) are acceptable.
- A1C testing is indicated in children in whom diabetes is suspected but the classic symptoms and a casual plasma glucose >200 mg/dl (>11.1 mmol/l) are not found.

HbA_{1c} $\geq 6,5$ %

- in due occasioni ripetute (a distanza di pochi giorni)
- misura fatta in laboratorio
- ripetizione non necessaria se in presenza di sintomi

Interferenze nella misura dell'HbA_{1c} nel sangue

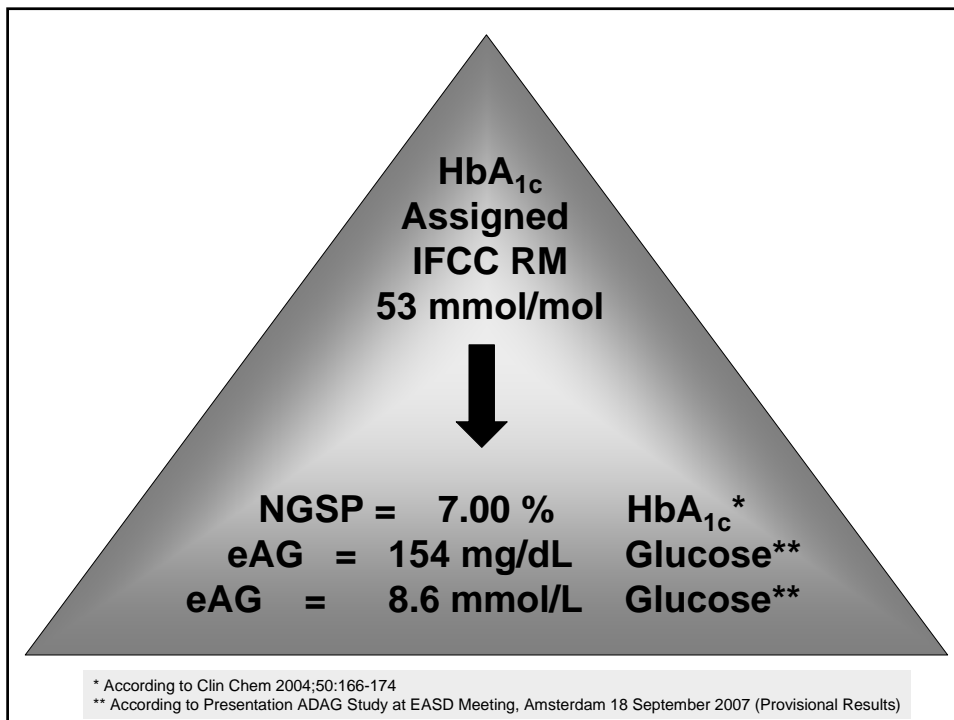
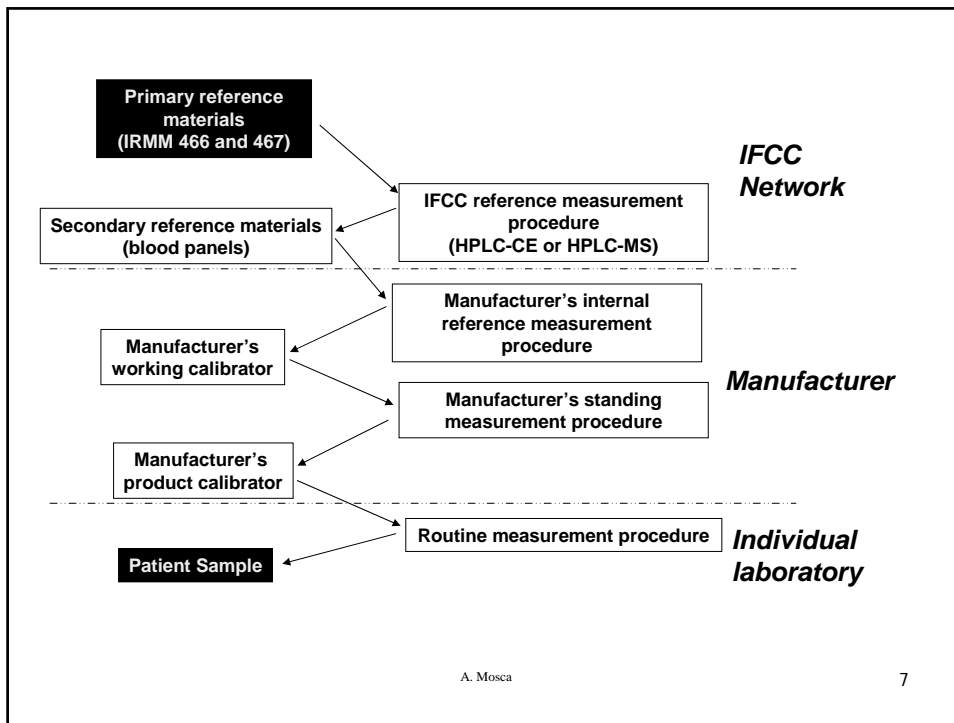
<i>Fattore</i>	<i>metodica</i>	<i>interferenza</i>	<i>soluzioni</i>
Aumento dei globuli bianchi	immunochimiche	↑	Lisante per GB
Carenza di ferro	tutte	↑	Ripetere esame dopo terapia
Emoglobinopatie	tutte	variabile (pre-analitica analitica)	Usare metodiche alternative (non-RBC) Usare intervalli di riferimento appropriati
Età del soggetto	tutte	↑	nd
Frazione labile	(variabile)	↑	Eliminazione o separazione
HIV, abacavir	tutte	↓	Usare metodiche alternative (non-RBC)
Insufficienza renale	tutte	variabile	Separazione emoglobina carbamilata (correzione per vita RBC)
Invecchiamento del campione	HPLC	variabile	Separazione glutationil-emoglobina
Ipertrigliceridemia	immunochimiche	↑	nd
Processi emolitici	tutte	↓	Usare metodiche alternative (non-RBC)
Razza del soggetto	tutte	variabile	Le differenze sono generalmente piccole (≤0,4 %) per richiedere un cambiamento dei target per soggetti di differenti etnie.
Variabilità stagionale	tutte	variabile	Discreto effetto (fino a circa il 7 %) di tipo ciclico, con periodo semestrale. Pochi dati in letteratura.



IFCC SD WG-SHbA_{1c}

IFCC Reference System for HbA_{1c}

- * Definition of the analyte
- * Preparation of pure HbA₀ and HbA_{1c}
- * Development of reference method
- * Installation of a Reference Lab Network
- Preparation of secondary ref. Material



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

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

Andrea Mosca¹ (coordinatore), Maria Teresa Branca², Mariarosca Carta³, Maria Ludovica Genna⁴, Carlo B. Giorda⁵, Rosangela Ghidella⁶, Germana Ghislandi⁷, Dario Iafusco⁸, Annunziata Lapolla⁹, Vera Buondonno Lombardi¹⁰, Carlo Augusto Lovagnini Scher¹¹, Maurizio Marra¹², Gerardo Medea¹³, Franco Meschi¹⁴, Andrea Pizzini¹⁵, Francesco Rossi¹⁶, Raffaele Scalpone¹⁷, Gianni Tofini¹⁸, Mariella Trovati¹⁹, Martina Zaninotto²⁰

¹Delegato SIBioC, Università degli Studi di Milano

²Delegato Operatori Sanitari di Diabetologia Italiani (OSDI), ASL Lecce

³Delegato Società Italiana di Medicina di Laboratorio (SIMeL), ULSS6 Vicenza

⁴Delegato Associazione Italiana Patologia Clinica e Medicina Molecolare (AIPaCMeM), Azienda Ospedaliera RN Cardarelli, Napoli

⁵Delegato Associazione Medici Diabetologi (AMD), ASL Torino 5, Torino

⁶Delegato OSDI, Azienda Ospedaliera S. Anna, Como

⁷Delegato Associazione Italiana Diabetici (FAND), Milano

⁸Delegato Società Italiana di Endocrinologia e di Diabetologia Pediatrica (SIEDP/ISPED), II Università di Napoli, Napoli

⁹Delegato Società Italiana di Diabetologia (SID), Università degli Studi di Padova

¹⁰Presidente FAND, Milano

¹¹Delegato AMD, ASL 3, Monza (MI)

¹²Delegato SIMeL, IRGCA IRCCS, Ancona

¹³Delegato Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), Azienda Ospedaliera di Brescia

¹⁴Delegato SIEDP/ISPED, IRCCS S. Raffaele, Milano

¹⁵Delegato Federazione Italiana Medici di Famiglia (FIMMG), ASL Torino 2, Torino

¹⁶Delegato AIPaCMeM, Azienda Ospedaliera RN Cardarelli, Napoli

¹⁷Presidente Associazione Italiana per la Difesa dei Diabetici (AID), Ospedale INI, Grottaferrata (Roma)

¹⁸Delegato AID, Ospedale INI, Grottaferrata (Roma)

¹⁹Delegato SID, Università degli Studi di Torino

²⁰Delegato SIBioC, Azienda Ospedaliera di Padova

A. Mosca

Biochimica clinica 2009;33(4)

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

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

OBIETTIVI DEL GRUPPO DI LAVORO

I principali obiettivi del gruppo di lavoro GLAD sono stati i seguenti:

- a) definire l'errore totale accettabile per la misura della HbA_{1c};
- b) esprimere una posizione in merito alla possibilità di refertare, insieme al valore della HbA_{1c}, anche quello di eAG calcolato tramite l'equazione dello studio ADAG;
- c) decidere quali unità di misura adottare per la refertazione dell'HbA_{1c};
- 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.

Errore totale ammissibile

evitare errori di classificazione

HbA_{1c}

valori decisionali: 7 %
8 %

un pz. con 7,5 % deve differenziarsi da uno con 7 % e da uno con 8 %

ETa = 0,5/7,5 = 6,7 %

A. Mosca

11

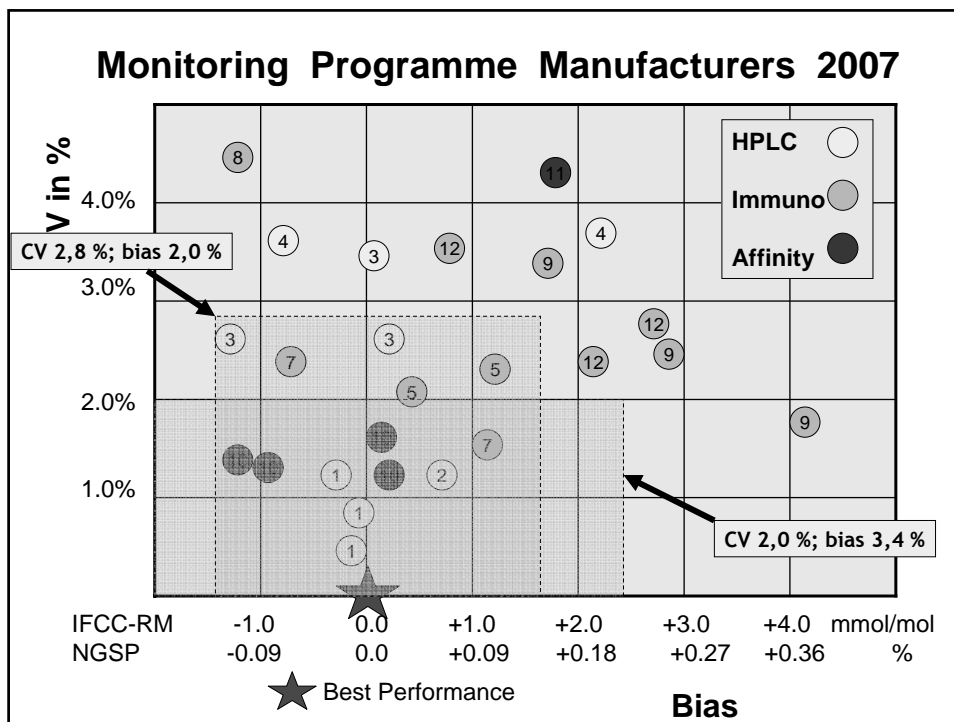
traguardi di imprecisione (ETa = 6,7 %)

Eta < 1,65 x imprecisione + bias

CVa %	Bias %	Bias %	CVa %
1,0	5,1	1,0	3,5
2,0	3,4	2,0	2,8
3,0	1,8	3,0	2,2
4,0	0,1	4,0	1,6

A. Mosca

12



DOCUMENTI SIBioC SIBioC DOCUMENTS

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

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

Raccomandazione 1

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

14

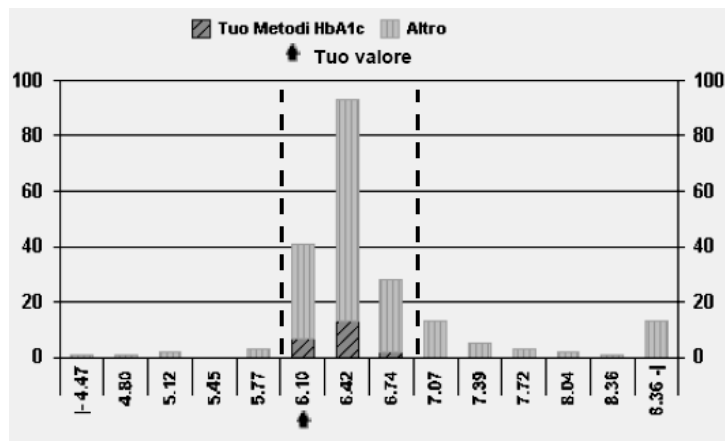
VEQ Careggi 2009

(dati campione n. 4)

tipologia	specifiche	N	f, %
HPLC	Alfabiotech HSB	1	0.5
	Bio-Rad D10 A1c	6	2.9
	Bio-Rad Micromat II	1	0.5
	Bio-Rad Variant Dual kit	3	1.4
	Bio-Rad Variant II Dual kit	22	10.6
	Bio-Rad Variant II HbA1c program	4	1.9
	Menarini HA 8140	7	3.4
	Menarini HA 8160	18	8.7
	Tosoh A1c 2.2	9	4.3
	Tosoh G7	69	33.3
minicolonnine	Far scam. ionico	5	2.4
immunochimiche	Bayer DCA 2000	2	1.0
	Beckman Synchron LX20/CX	5	2.4
	Dade Dimension	10	4.8
	Minias Imm turb. su Hitachi	2	1.0
	Nycocard Reader II	11	5.3
	Olympus	2	1.0
	Olympus(cod.OSR) su strumento	6	2.9
	PACE MDQ BECKMAN	1	0.5
	Roche su Integra	5	2.4
	Roche tina-quant su strum Cobas	1	0.5
	Roche tina-quant su strum. Hitachi	2	1.0
	Roche tina-quant su strum. Modular	1	0.5
affinità (?)	Abbott Architect	1	0.5
	Abbott AxSYM	6	2.9
vari	Konelab	2	1.0
	Quantex su ILAB 600	1	0.5
	Altri Metodi	4	1.9
	totale	207	100

15

campione 4, HbA_{1c} = 6,4 %

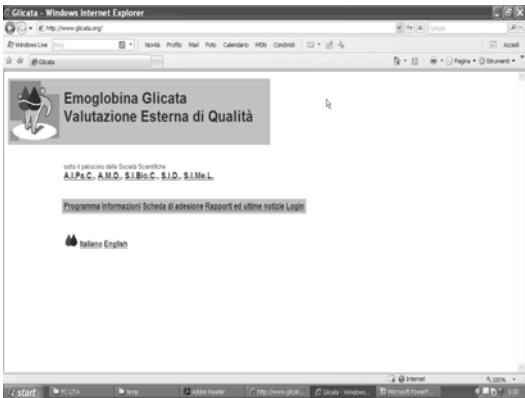


limiti ET (Careggi: < 5,0 %): 6,08 - 6,72

limiti ET (GLAD: < 6,7 %): 5,97 - 6,83

A. Mosca

16



www.glicata.org
(dal 1999)

I traguardi per l'errore totale sulle singole misure sono:

ottimale:	< 2,6 %
desiderabile:	< 5,2 %
minimo:	< 7,8 %

→ **ET ≤ 6,7 %**

- **revisione criteri**
- **commutabilità**
- **valore assegnato dal metodo di riferimento**

17

DOCUMENTI SIBioC SIBioC DOCUMENTS

Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale della misura dell'emoglobina glicata in Italia
Documento prodotto dal Gruppo di Lavoro GLAD (Gruppo di Lavoro A1c Delegati)

Raccomandazione 2

La refertazione della eAG sulla base dell'HbA_{1c}, attraverso l'equazione proposta a conclusione dello studio ADAG, è soggetta a troppe limitazioni perchè se ne possa consigliare l'utilizzo sistematico.

A. Mosca 18

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

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

Raccomandazione 3

1. L'HbA_{1c} deve essere misurata con metodi calibrati al sistema di riferimento IFCC.
2. Il risultato deve essere riportato in 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 HbA_{1c} sarà espresso, per un periodo limitato di tempo, mediante le unità convenzionali (%) seguite dalle unità IFCC (mmol/mol). Successivamente, le unità convenzionali saranno abbandonate.

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

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

Raccomandazione 4

A partire dal 01.01.2010 i risultati dell'HbA_{1c} saranno espressi sia in unità allineate al sistema DCCT (%), che in unità standardizzate IFCC (mmol/mol). A partire dal 01.01.2012 i risultati dell'HbA_{1c} saranno refertati solamente in unità IFCC (mmol/mol).

Conclusioni

- Il controllo delle fasi pre-analitica ed analitica richiede aggiornamento permanente
- La standardizzazione IFCC sviluppa sistemi di riferimento adeguati e robusti anche per analiti di classe B (eterogenei)
- La standardizzazione è un processo collaborativo lungo che coinvolge diversi livelli di responsabilità e di azioni concertate di tipo trasversale
- Occorre monitorare l'implementazione delle raccomandazioni

Ringraziamenti

- GDS SIBioC-SIMeL Diabete
- GDL GLAD
- Divisione Scientifica IFCC
- Consiglio Direttivo SIBioC