



Emoglobina glicata: stato dell'arte

Linee guida e ruolo dell'HbA1c nella diagnosi di diabete

Salvatore Caputo

Istituto di Medicina Interna e Geriatria

Servizio di Diabetologia

Università Cattolica del Sacro Cuore

Policlinico A. Gemelli



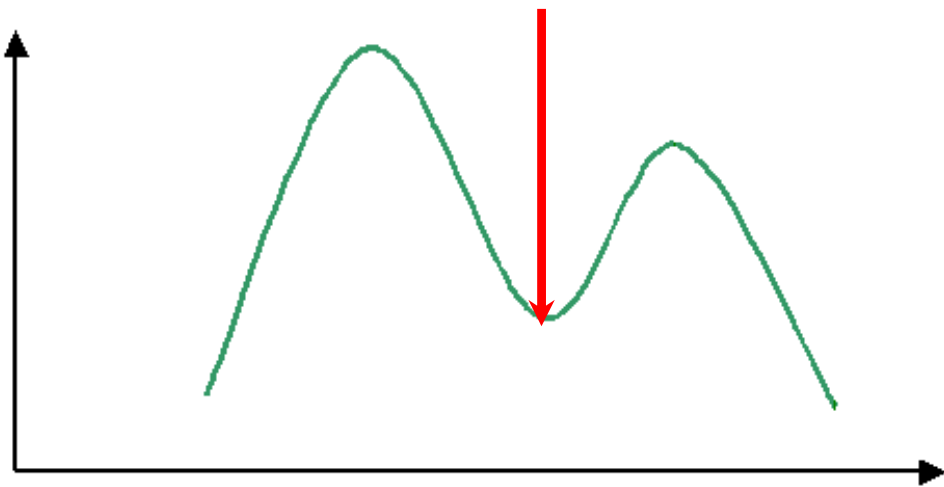
Roma - Policlinico
Agostino Gemelli



Era il 1979.....

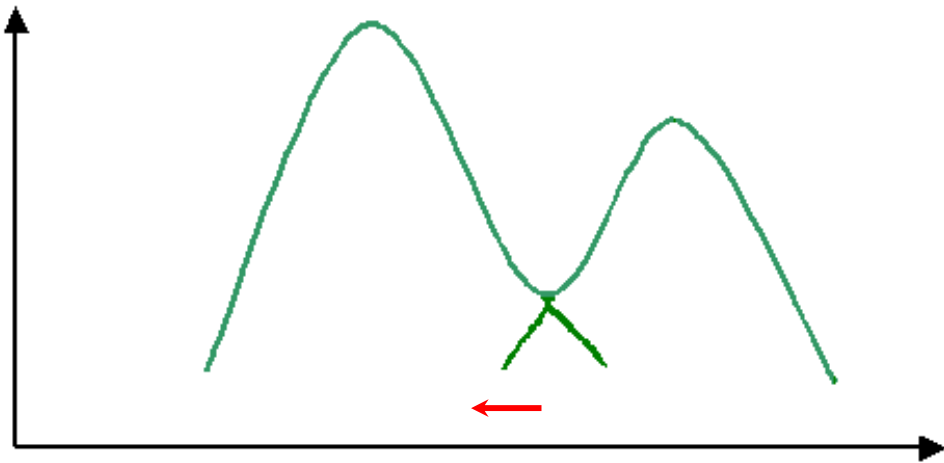
- National Diabetes Data Group:
 - Criteri diagnostici per Diabete:
 - Presenza dei sintomi classici
 - FPG \geq 140 mg/dl
 - Dopo OGTT con 75 gr il prelievo alla 2° ora e almeno uno dei 3 prelievi intermedi \geq 200 mg/dl
 - Criteri diagnostici per IGT:
 - FPG < 140 mg/dl e glicemia alla 2° ora dell'OGTT fra 140 e 200 mg/dl
 - IGT definito come rischio maggiore di sviluppare diabete rispetto ai normali, bassa frequenza di sintomi diabetici, alta probabilità di tornare normale o restare IGT, rarità di complicanze microvascolari
 - Cut-off scelti in base alla distribuzione bimodale della glicemia e non in base all'associazione alle complicanze microvascolari
- World Health Organization
 - Di fatto confermati

Distribuzione bimodale della glicemia



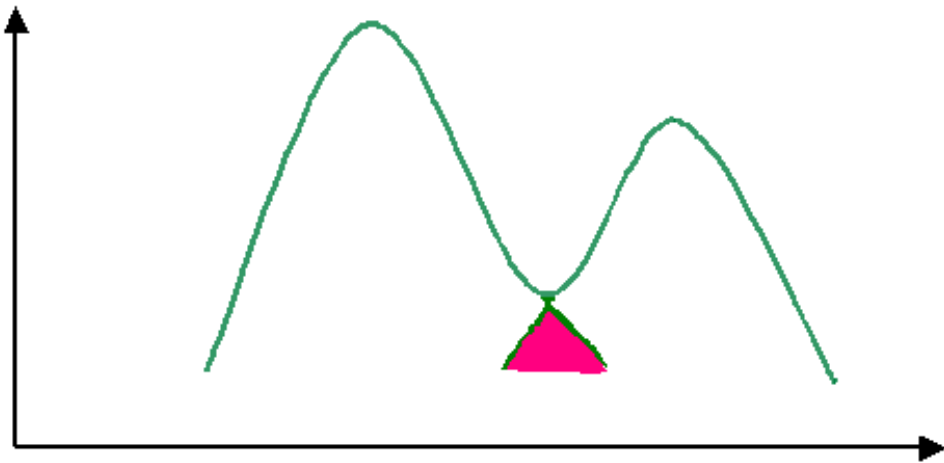
- In quasi tutte le popolazioni con almeno il 10% di prevalenza di diabete è possibile evidenziare una distribuzione bimodale della glicemia (sia a digiuno che alla 2hGTT)
- Nel 1979 nelle due popolazioni con più alta prevalenza di diabete (50%) al mondo (gli indiani Pima negli USA e i Nauru in Micronesia) l'antimoda fra le due distribuzioni coincideva a 140 mg/dl di FPG e 200 mg/dl a 2hOGTT

Distribuzione bimodale della glicemia



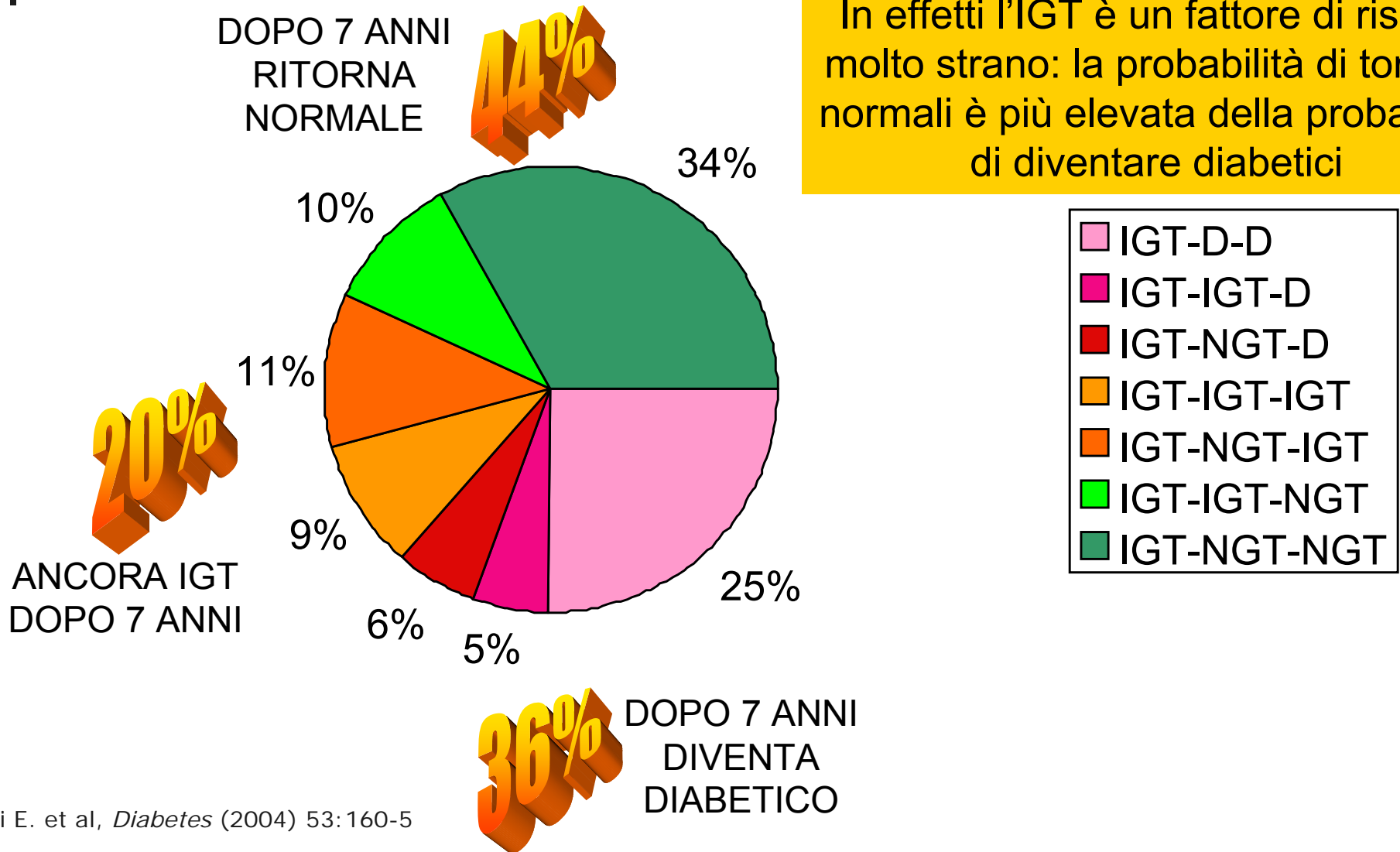
- Tuttavia a causa della sovrapposizione delle due distribuzioni è evidente che non esiste un livello diagnostico capace di separare perfettamente normali e diabetici
- Se abbasso il livello diagnostico ridurrò i falsi negativi, ma aumenterò i falsi positivi

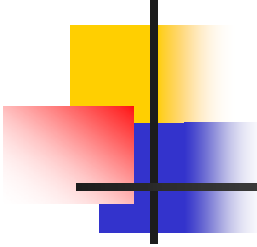
Distribuzione bimodale della glicemia



- L'errore concettuale del 1979 è evidente: se si selezionano i livelli diagnostici in base alla distribuzione bimodale non si può stabilire l'esistenza di una popolazione intermedia (l'IGT) ipotizzando una distribuzione trimodale che di fatto non esiste
- E' verosimile inoltre che la popolazione della zona di sovrapposizione vale a dire l'IGT sia in realtà composta da due componenti:
 - Normali con la glicemia alta
 - Diabetici con la glicemia bassa

QuickTime™ e un decompressore sono necessari per visualizzare quest'immagine.



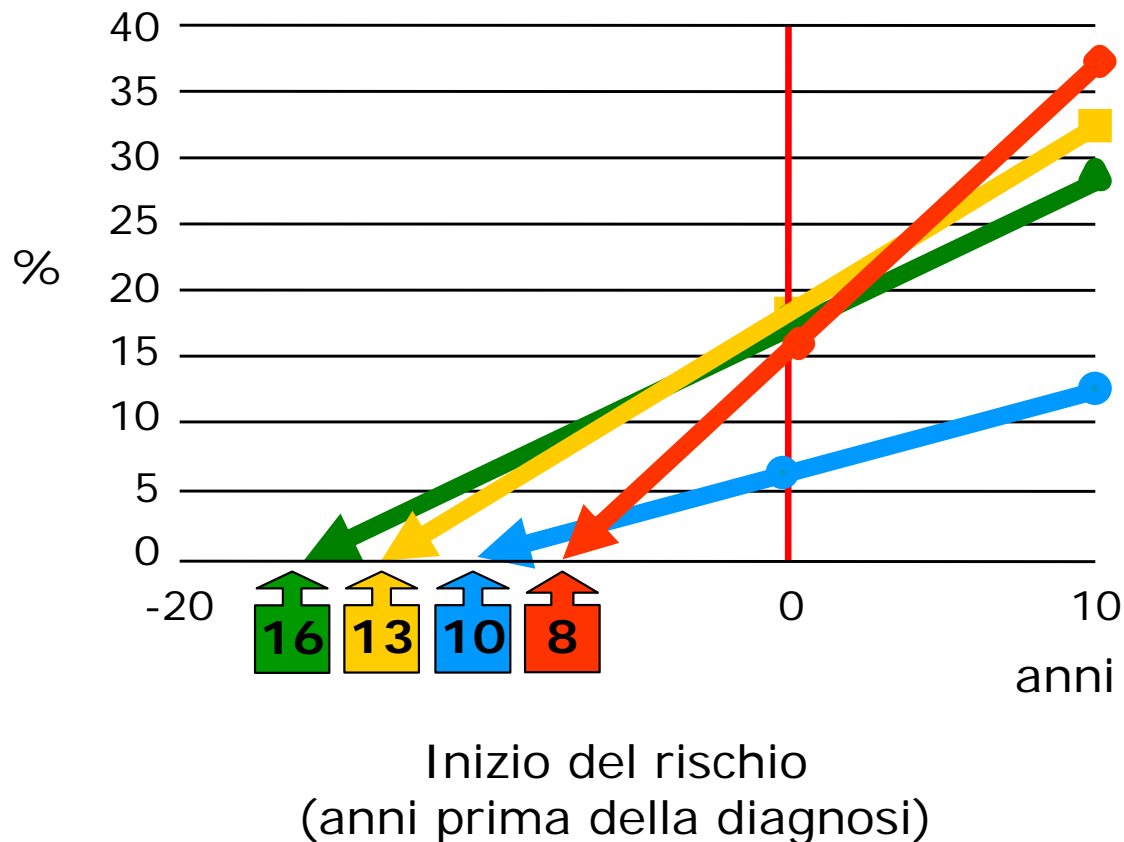


Il paradigma delle complicanze del diabete

- Diabete = Microangiopatia diabetica
- No diabete = No Microangiopatia diabetica
- Al contrario la Macroangiopatia compare prima della comparsa del diabete ("Ticking clock" hypothesis)

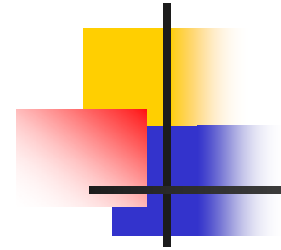
Dal registro del diabete di 47 distretti in UK: 110.637 diabetici tipo 2

Retinopatia Piede diabetico CVD Nefropatia

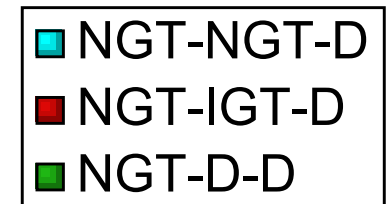
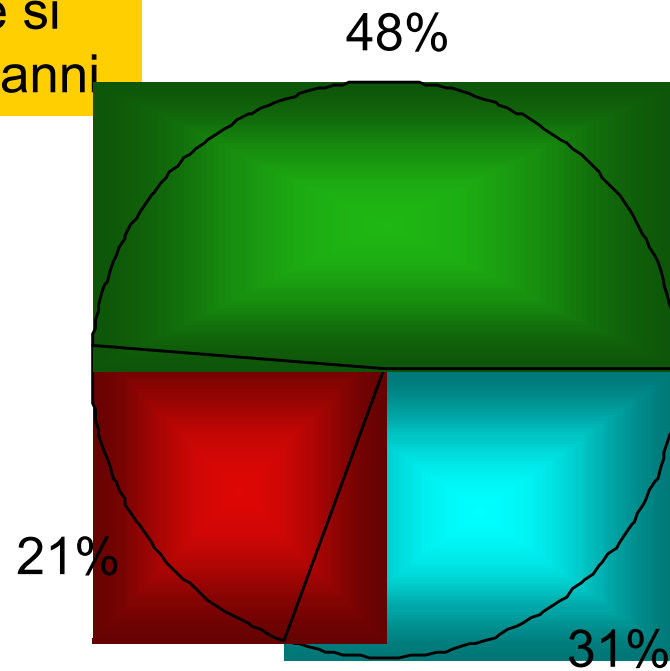


- In realtà nel diabete tipo 2 alla diagnosi non è presente solo la macroangiopatia, ma anche le 3 complicanze microangiopatiche;
- Il paradigma risolve questo problema con il ritardo nella diagnosi rispetto all'effettiva comparsa della malattia

QuickTime™ e un decompressore sono necessari per visualizzare quest'immagine.



Nel 79% dei casi il passaggio fra normalità e diabete si sviluppa in meno di 3-4 anni



Complicanze microangiopatiche nell'IGT (1)

■ NEUROPATIA

- Il 10-18% DM2 alla diagnosi ha una neuropatia
 - 60% sensitiva
 - 40% impotenza
 - 33% disfunzione autonoma
 - 12% motoria
- Il 30-50% dei pazienti con neuropatie idiopatiche ha l'IGT
- Diagnosi con esame clinico, anamnesi e filamento: DM2 26%, IGT 11,2%, normali 3,9%
- La neuropatia dell'IGT è nell'81% dei casi esclusivamente sensitiva e nel 92% ha il dolore come sintomo principale
- Nell'IGT è già presente un certo grado di disfunzione autonoma

Complicanze microangiopatiche nell'IGT (2)

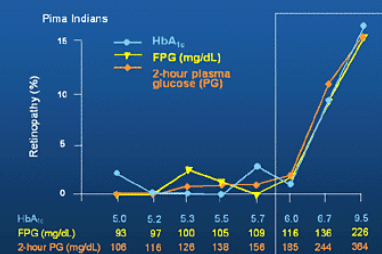
- NEFROPATIA
 - Microalbuminuria: DM2 21%, IGT 16%, normali 4%
- RETINOPATIA
 - DM2 conclamato 45%, DM2 neodiagnosticato 17%, IGT 10%

**Il rischio sembra scattare per glicemie alla 2^o ora della curva da carico > 162 mg/dl
(risultato molto simile al valore diagnostico per diabete gestazionale alla 2 ora dell'OGTT)**

20 anni dopo.....

- Diagnosi in base alla presenza di complicanze microangiopatiche
- FPG, 2hOGTT e HbA1c presentano il livello soglia per la comparsa di microangiopatia allo stesso decile in ogni popolazione: l'OGTT non è più il gold standard
- In base a questi risultati si abbassa il livello diagnostico della FPG a 126 mg/dl
- Non si raccomanda l'uso dell'HbA1c per il problema della standardizzazione
- Comunque il cut off sembra collocarsi fra 6 e 7%

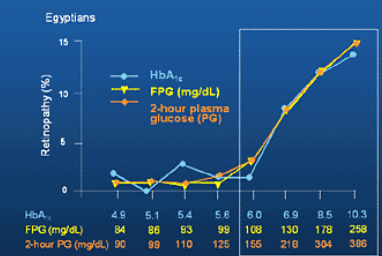
Prevalence of Retinopathy by Deciles:
Pima Indians



Adapted from: The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-1197.

22

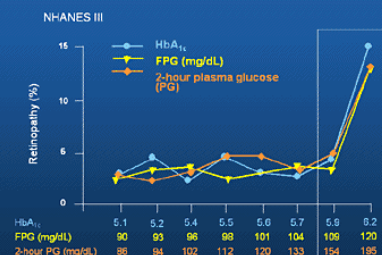
Prevalence of Retinopathy by Deciles:
Egyptians



Adapted from: The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-1197.

23

Prevalence of Retinopathy by Deciles:
NHANES III



Adapted from: The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-1197.

21

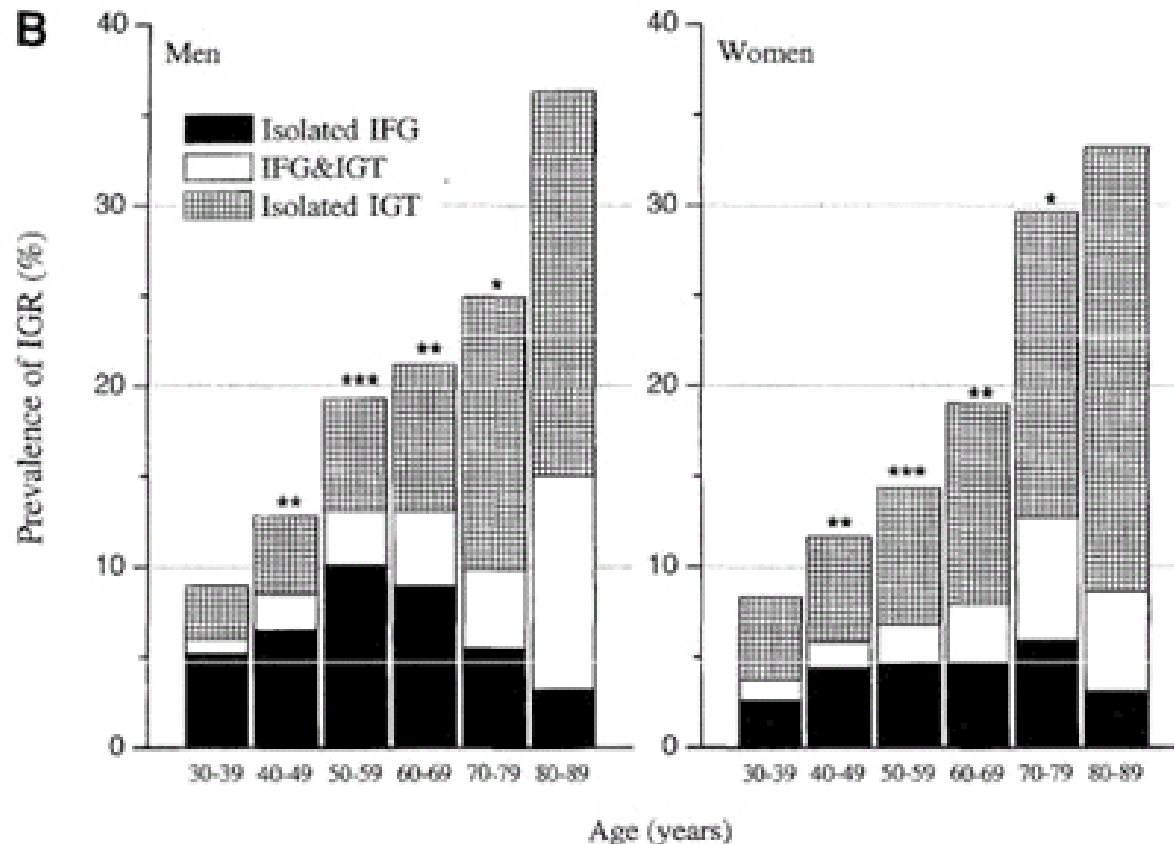


....per risolvere i vecchi problemi se ne creano di nuovi

- Viene introdotta una nuova categoria diagnostica: l'IFG fra 110 e 125 mg/dl di FPG
- Si consiglia di far ricorso alla sola FPG abbandonando l'OGTT
- Esplode la letteratura sulla non concordanza diagnostica delle due glicemie
- WHO decide di continuare a raccomandare l'uso dell'OGTT in presenza di IFG e di considerare ancora l'OGTT come gold standard

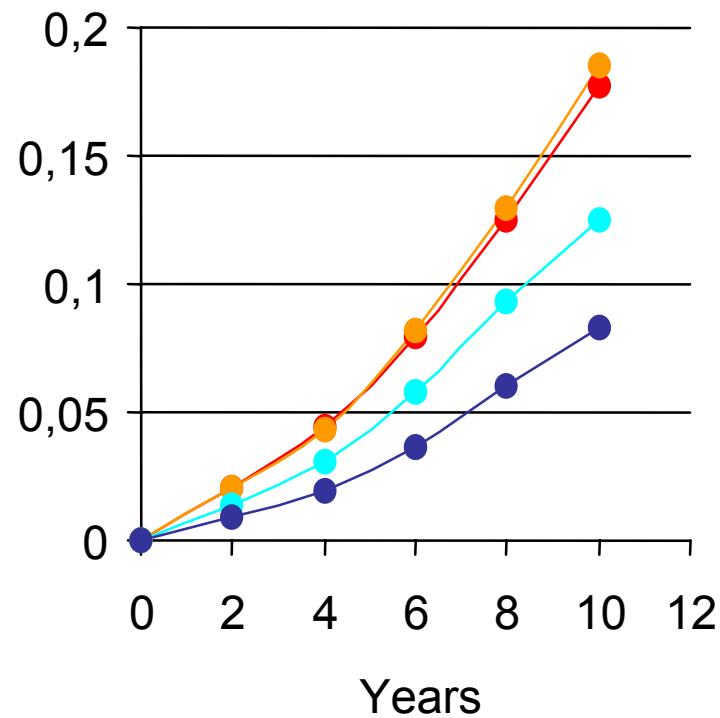
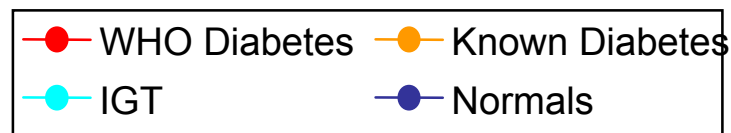
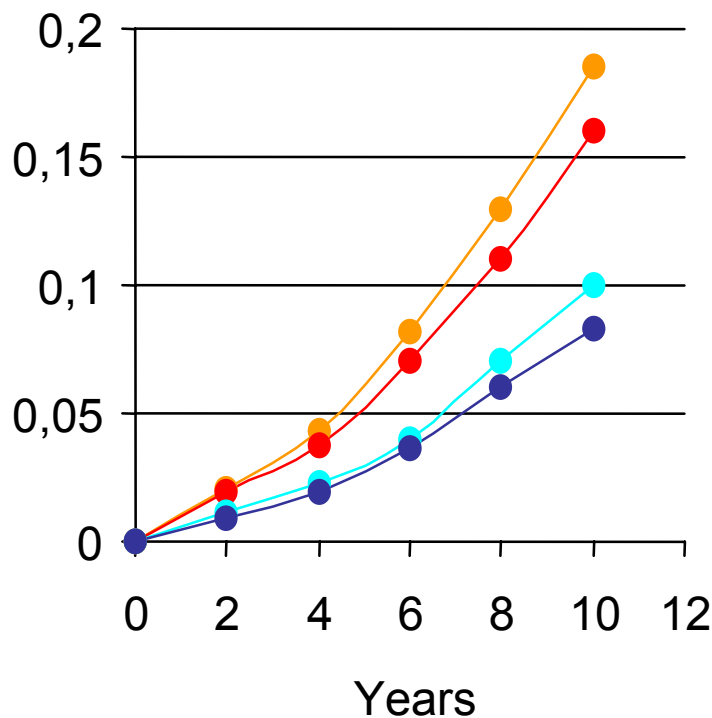
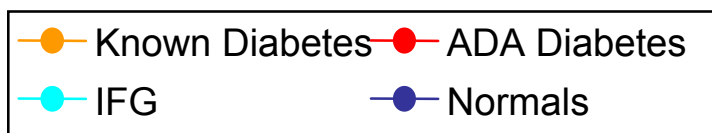
Age- and Sex-Specific Prevalences of Diabetes and Impaired Glucose Regulation in 13 European Cohorts

European origin populations - DECODE study



- Alta prevalenza
- Bassa concordanza
- IGT più frequente dell'IFG
- Maschi con più IFG, femmine con più IGT
- Stretta correlazione dell'IGT con l'età
- Anche se non tutte le popolazioni confermano questi dati è evidente che le due glicemie individuano due popolazioni differenti

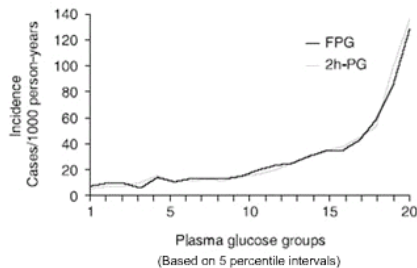
Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria



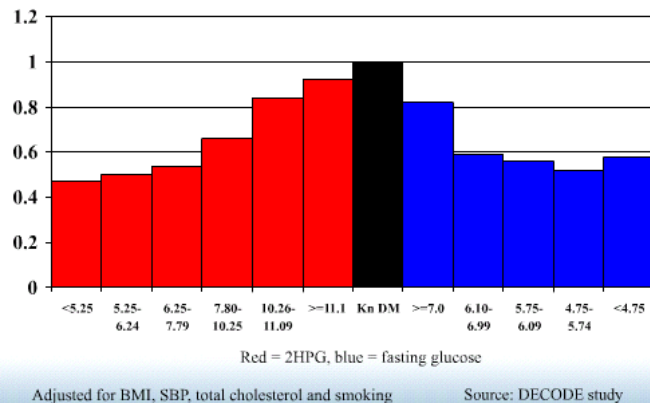
Cumulative hazards curves for ADA fasting glucose criteria and WHO 2 h glucose criteria adjusted by age, sex and study centre in 25364 individuals

IFG e IGT a confronto

Incidence of type 2 diabetes associated with fasting and post challenge glucose

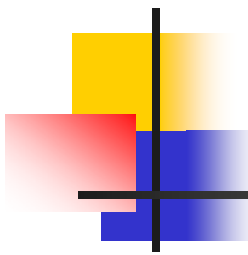


Adjusted hazard ratios for CVD mortality by fasting and 2 HPG levels compared to known diabetes



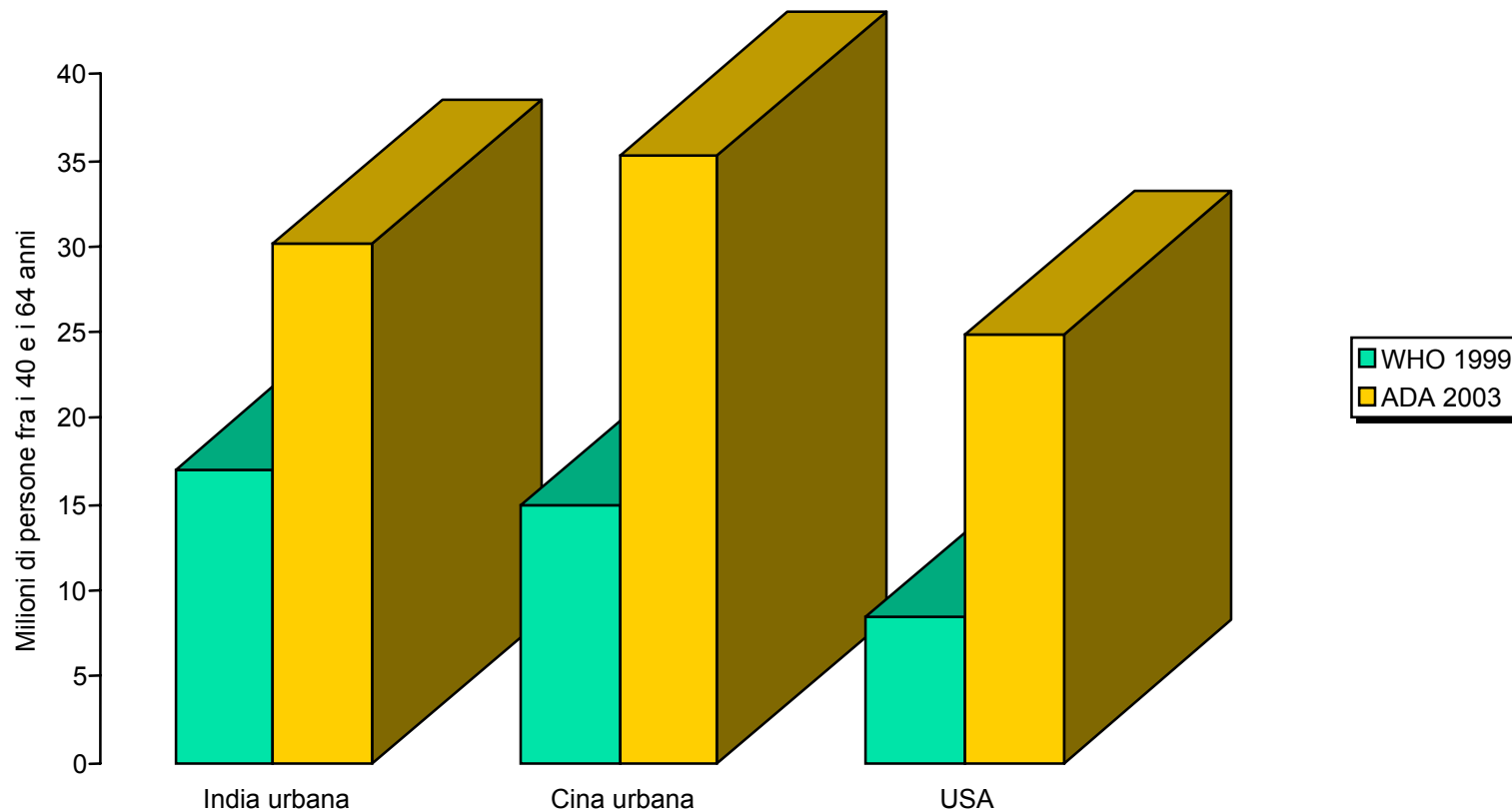
- Il rischio per DM2 è un rischio continuo, sia per la glicemia a digiuno che per la glicemia alla 2° ora dell'OGTT, quindi i cutpoint diagnostici sono comunque arbitrari
- Tuttavia data la maggiore prevalenza dell'IGT rispetto all'IFG l'IGT ha una maggiore sensibilità nel predire la comparsa di DM2
- Non vi sono dati certi su una possibile differente distribuzione dei fattori di rischio CV fra IFG e IGT
- Hazard ratio fra 1,1 e 1,4
- Una volta corretto per gli altri fattori di rischio la glicemia alla 2° ora dell'OGTT ha una migliore capacità predittiva sulla mortalità totale

QuickTime™ e un
decompressore
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

- 
- Nel 2003 l'ADA propone di abbassare il limite inferiore per la diagnosi di IFG da 110 a 100 mg/dl
 - RAZIONALE:
 - Minore sensibilità rispetto all'IGT nella capacità di predire il DM2
 - 4 analisi ROC suggeriscono di abbassare il limite diagnostico
 - Aumentare il numero di IGT che viene identificato in modo indiretto grazie alla glicemia a digiuno
 - Fra il 2000 e il 2004 sono stati pubblicati numerosi studi di prevenzione del DM2 nell'IGT, nessuno nell'IFG
 - (Pur riconoscendo che il processo della standardizzazione è in atto non si ritiene ancora possibile utilizzare l'HbA1c per la diagnosi)

Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia

L'uso del nuovo criterio per la diagnosi di IFG crea una pandemia.....



Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia

...soggetti sani (WHO ed EASD decidono di non accettare la proposta).....

	IFG		p value
	1999 WHO criteria ^a	Additional subjects diagnosed by 2003 ADA criteria ^b	
Number	n=788	n=1645	
% Women	29.6	38.4	<0.0001
Age in years	49.4 (6.8)	47.4 (7.4)	<0.0001
SBP (mm Hg)	139.5 (17.4)	133.1 (15.8)	<0.0001
DBP (mm Hg)	88.0 (11.4)	84.4 (10.6)	<0.0001
Total cholesterol (mmol/l)	5.9 (1.2)	5.7 (1.1)	<0.0001
HDL cholesterol (mmol/l)	1.3 (0.4)	1.4 (0.4)	0.002
Triglyceride ^c (mmol/l)	1.5 (0.6)	1.2 (0.5)	<0.0001
Fasting insulin ^c (pmol/l)	47.0 (0.6)	37.8 (0.5)	<0.0001
2-h insulin ^c (pmol/l)	211.2 (0.9)	160.1 (0.9)	<0.0001
BMI (kg/m ²)	28.4 (4.8)	27.0 (4.4)	<0.0001
Waist (cm)	94.6 (12.3)	90.0 (12.1)	<0.0001
% daily smoker	64.4	64.5	NS

Values are means (SD), except where percentages are given. ^a 6.1–6.9 mmol/l; ^b 5.6–6.0 mmol/l; ^c Values are geometric means and coefficient of variation. DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure



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

- Vantaggi dell'uso dell'HbA1c per la diagnosi di diabete in confronto all'uso della glicemia
 - Test standardizzato ad allineato a DCCT/UKPDS; la determinazione del glucosio non è standardizzata così bene
 - Indice migliore dell'esposizione glicemica e del rischio di complicanze a lungo termine
 - Minore variabilità biologica
 - Minore variabilità preanalitica
 - Non necessario il digiuno per il prelievo
 - Influenza delle perturbazioni acute del glucosio praticamente nulla
 - Già in uso per la gestione della terapia

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

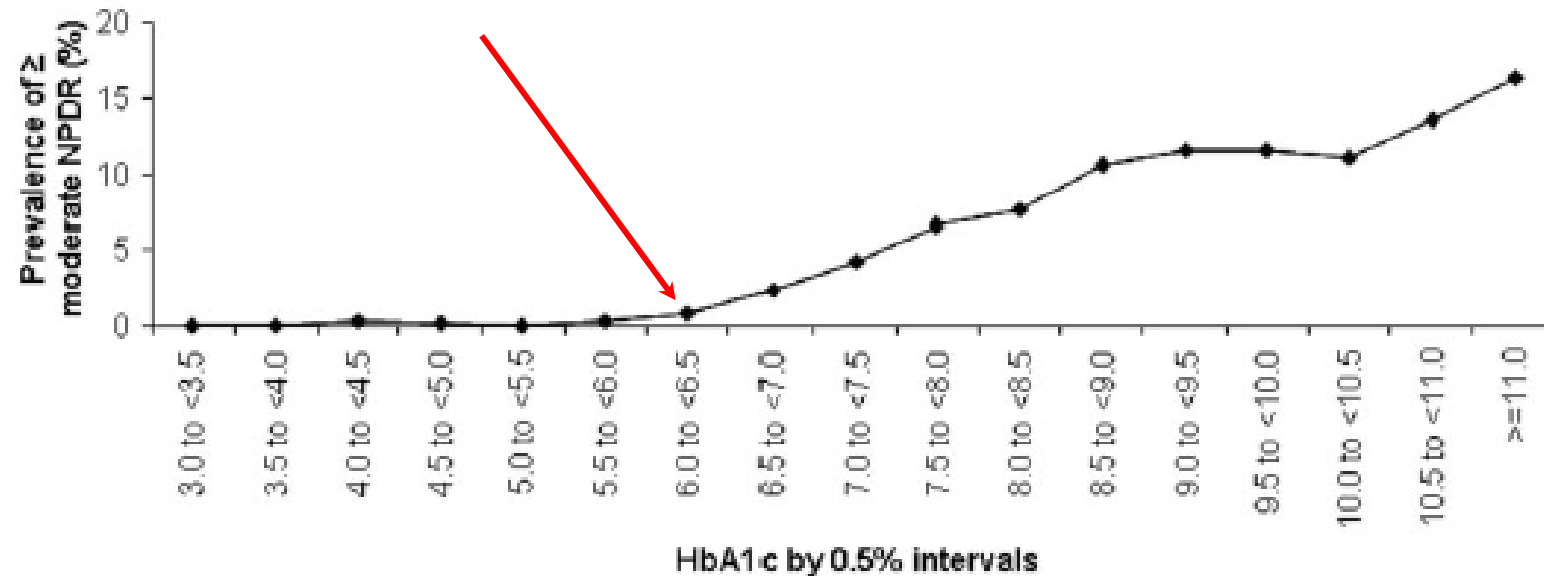
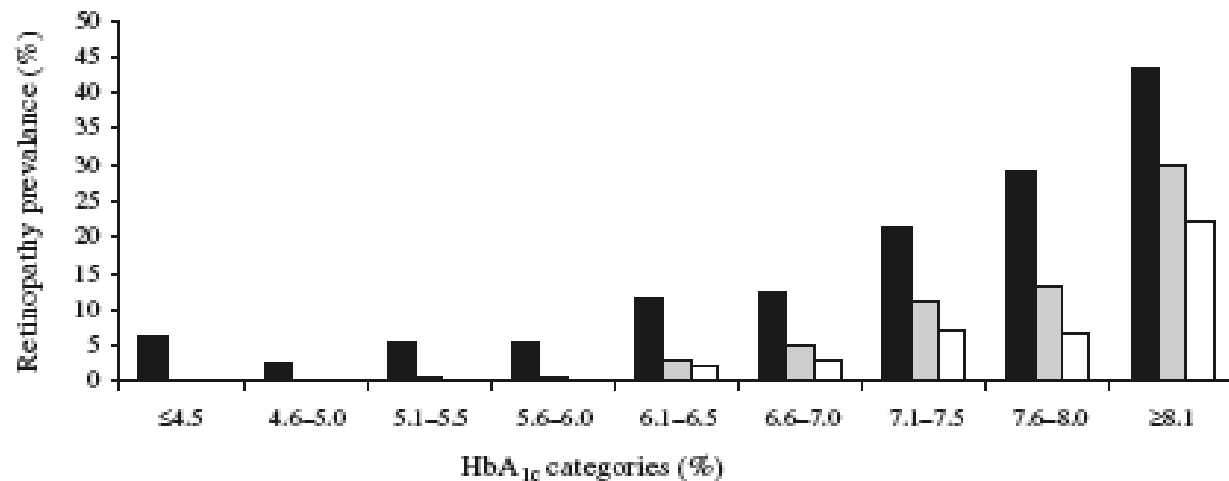


Figure 2—Prevalence of retinopathy by 0.5% intervals and severity of retinopathy in participants aged 20–79 years. NPDR, nonproliferative diabetic retinopathy. Adapted with permission from (S. Colagiuri, personal communication).

Per la scelta del cut off si fa ricorso a dei dati non ancora pubblicati.....

Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: Is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes?

Fig. 1 Relationship between HbA_{1c} and any retinopathy (black bars), mild retinopathy (grey bars) and moderate retinopathy (white bars)



	≤4.5	4.6–5.0	5.1–5.5	5.6–6.0	6.1–6.5	6.6–7.0	7.1–7.5	7.6–8.0	≥8.1
Any retinopathy	1	3	31	61	63	28	30	26	167
Mild retinopathy	0	0	2	5	16	11	16	12	115
Moderate retinopathy	0	0	1	3	11	7	10	6	85
No. at risk	16	118	566	1,104	543	225	142	90	386

.....oppure a lavori citandoli in modo incompleto.....



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

- Limiti nell'uso dell'HbA1c per la diagnosi di diabete
 - Non applicabile in tutto il mondo per costi e standardizzazione
 - Emoglobinopatie
 - Alterati turnover ed emivita dei Globuli Rossi
 - Età
 - Differenze etniche
- Non corrispondenza nelle popolazioni identificate con la glicemia e l'HbA1c
 - L'obiettivo non è identificare le stesse popolazioni, ma identificare i soggetti a rischio per le complicanze



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

■ Raccomandazioni e Conclusioni

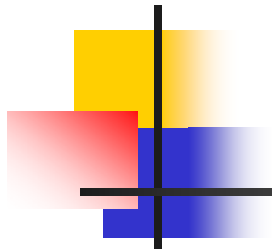
- Non esiste un test di laboratorio legato alla glicemia che possa essere considerato il gold standard riguardo al rischio di sviluppare complicanze micro e macrovascolari
- Un test che cattura l'esposizione cronica al glucosio è verosimilmente più attendibile riguardo la diagnosi di diabete in confronto ad una singola misura della glicemia
- La determinazione dell'HbA1c è una misura attendibile della glicemia cronica e correla bene con il rischio di sviluppare le complicanze a lungo termine del diabete
- Il test dell'HbA1c (standardizzato ed allineato a al DCCT e all'UKPDS) presenta diversi vantaggi tecnici, sia preanalitici che analitici, in confronto alla determinazione del glucosio
- Per le ragioni su esposte il test dell'HbA1c **può** essere un mezzo migliore per la diagnosi di diabete che i test della glicemia
- La diagnosi di diabete viene posta con un'HbA1c $\geq 6,5\%$. La diagnosi richiede la conferma di una **seconda determinazione** dell'HbA1c a meno che non siano presenti sintomi classici e glicemie > 200 mg/dl
- Se il test dell'HbA1c non è praticabile per motivi ambientali o per le caratteristiche del paziente bisogna usare i precedenti criteri diagnostici. **Bisogna evitare l'uso contemporaneo di differenti test diagnostici**



La prima protesta.....

- Test
 - Non esiste una metodica/apparecchio che risolve il problema per tutte le emoglobinopatie
 - Anemia sideropenica (1,0 1,5% in più)
 - Anemie emolitiche, insufficienza renale, infezioni croniche (riducono HbA1c)
 - Età (0,4% in più da 40 a 70 anni)
 - Etnie (differenze fra 0,5 e 1,0%)
- Rischio complicanze
 - In tutti e 3 gli studi storici l'analisi ROC mostra che i test della glicemia sono superiori all'HbA1c
 - Nel lavoro di Sabanayagam un test random della glicemia ha lo stesso risultato dell'HbA1c all'analisi ROC
 - Ilarità sulla comunicazione personale
- Cut off di 6,5%
 - Più del 50% dei soggetti con FPG \geq 126 mg/dl hanno un'HbA1c $<$ 6,5%
 - Per quale motivo una persona che ha un motivo per il quale non si può eseguire il test dell'HbA1c deve sottoporsi ad un test 2-3 volte più capace di diagnosticare il diabete?

Is haemoglobin A_{1c} a step forward for diagnosing diabetes?



Advantages

Glucose

Established as the current means of diagnosing diabetes
Directly measures the molecule thought to cause diabetes complications
Not subject to misleading results due to non-glycaemic factors
Smaller differences in results between laboratories than HbA_{1c}
More feasible than HbA_{1c} to be measured globally

Haemoglobin A_{1c}

Established for monitoring patients known to have diabetes
Does not require a fasting sample and is more stable after sample collection than glucose
Marker of glucose control over the previous weeks or months
Lower within person variability than with glucose

Disadvantages

Requires patient to be tested in the fasting state and for the sample to be analysed promptly
May require a glucose tolerance test for diagnosis
A single time point of glucose measurement
Higher within individual variability than that of HbA_{1c}
Oral glucose tolerance test may be unreliable in patients with gastric surgery

Measurement can be misleading in patients with haemoglobinopathies, anaemia, or renal failure
May differ between patients of different ages and ethnicity
Larger differences in results between laboratories than glucose
Cost restricts access to test in many countries
Surrogate marker of hyperglycaemia with between individual discrepancies between glucose and HbA_{1c}

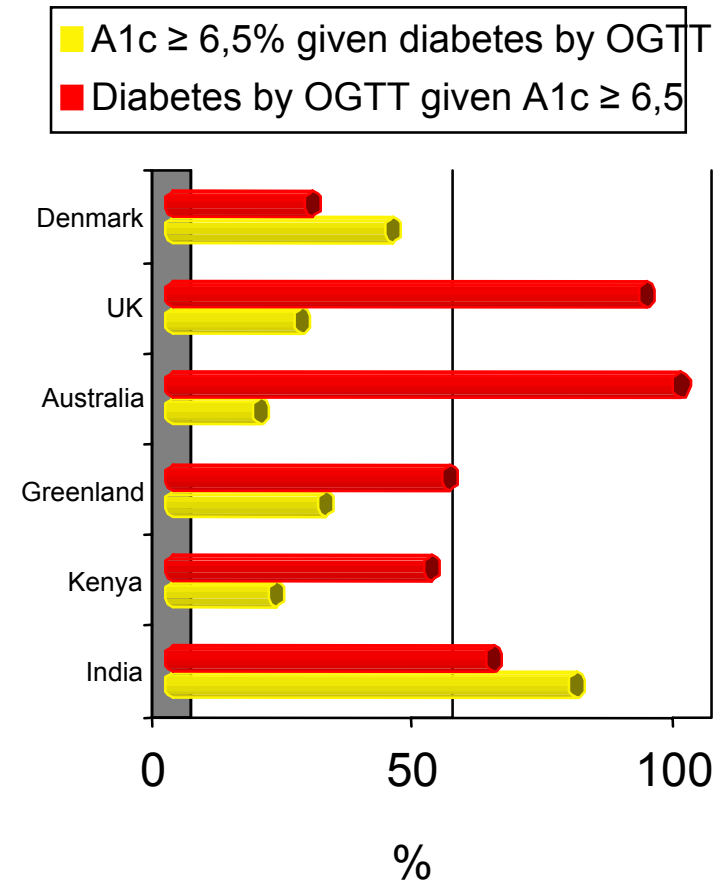
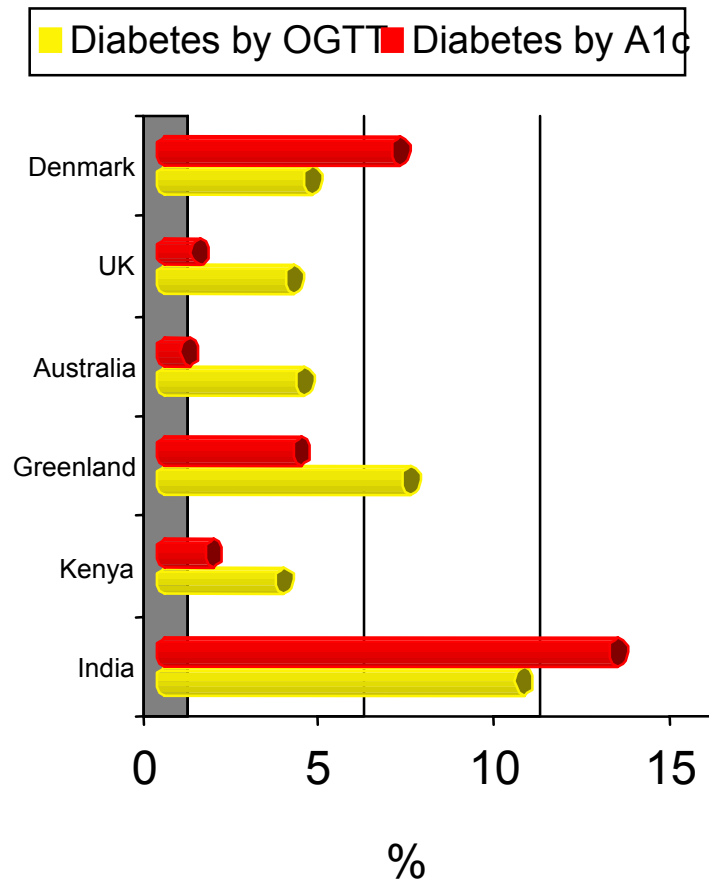
Circa il 10% dei 26 milioni di AfroAmericani hanno il tratto falcemico o dell'HbC
Circa 3,3 milioni di donne negli USA hanno un'anemia sideropenica

Hemoglobin A_{1c} for the diagnosis of diabetes

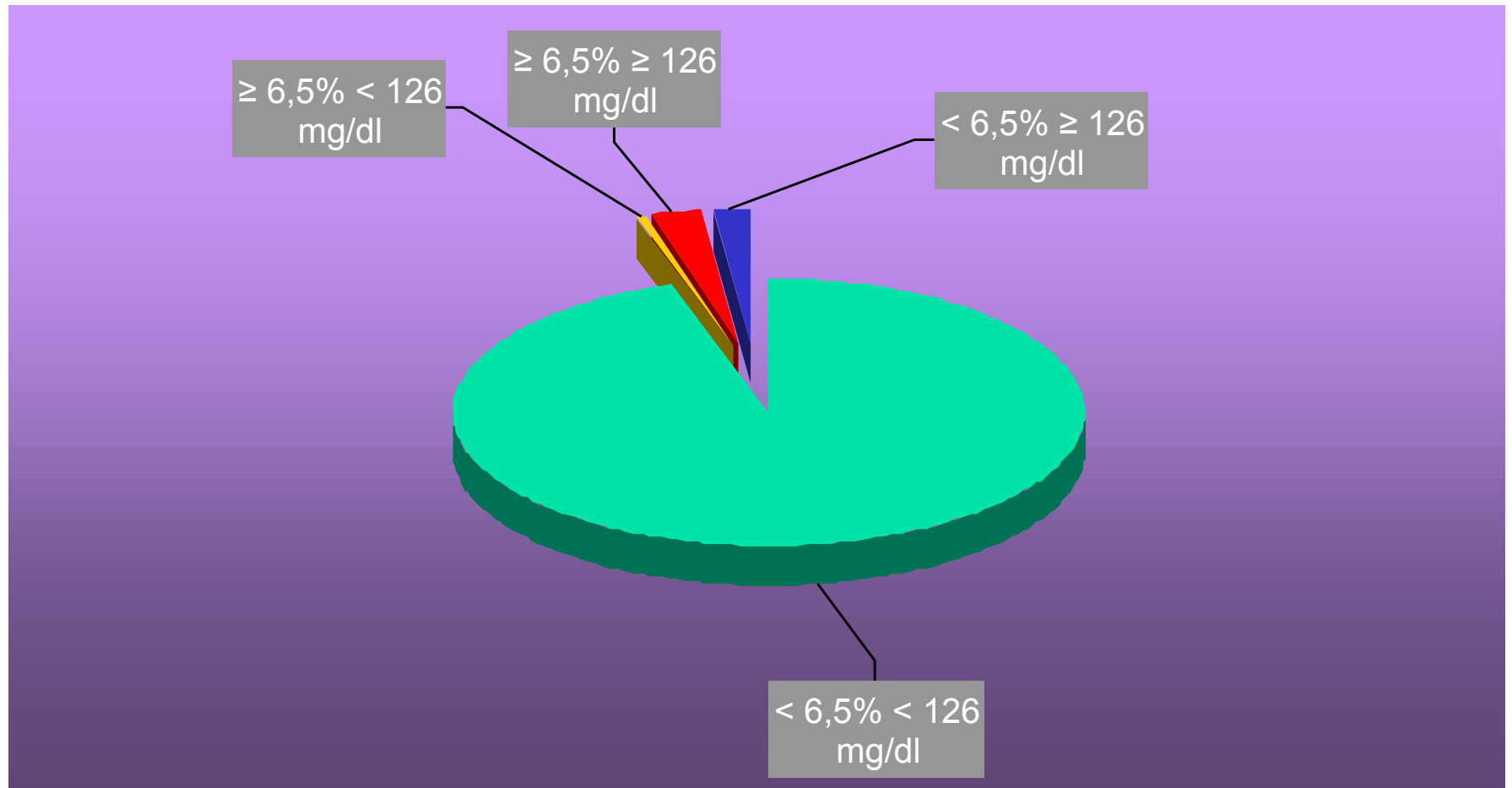
Practical considerations

- L'HbA1c è più esposta della glicemia al rischio di un errore sistematico
- Questo problema è meno importante nella gestione del diabete dal momento che in quel caso è possibile un confronto con l'autocontrollo della glicemia
- Al momento della diagnosi invece il medico potrebbe essere "al buio" particolarmente in assenza di una contemporanea determinazione della glicemia
- L'uso dell'HbA1c in alternativa assoluta (aut/aut) alla glicemia è il vero punto critico e criticabile della proposta dell'International Committee

Moving to an A1C-Based Diagnosis of Diabetes Has a Different Impact on Prevalence in Different Ethnic Groups



Comparison of A1C and Fasting Glucose Criteria to Diagnose Diabetes Among U.S. Adults



Relationship Between A1C and Glucose Levels in the General Dutch Population

The New Hoorn Study

	Total population	NGM	IH	NDM	KDM
A1C vs. fasting plasma glucose	0.469	0.269	0.259	0.539	0.719
A1C vs. 2-h postload plasma glucose	0.339	0.149	-0.050	0.439	0.799
FPG vs. 2-h postload plasma glucose	0.409	0.209	-0.509	0.13	0.669

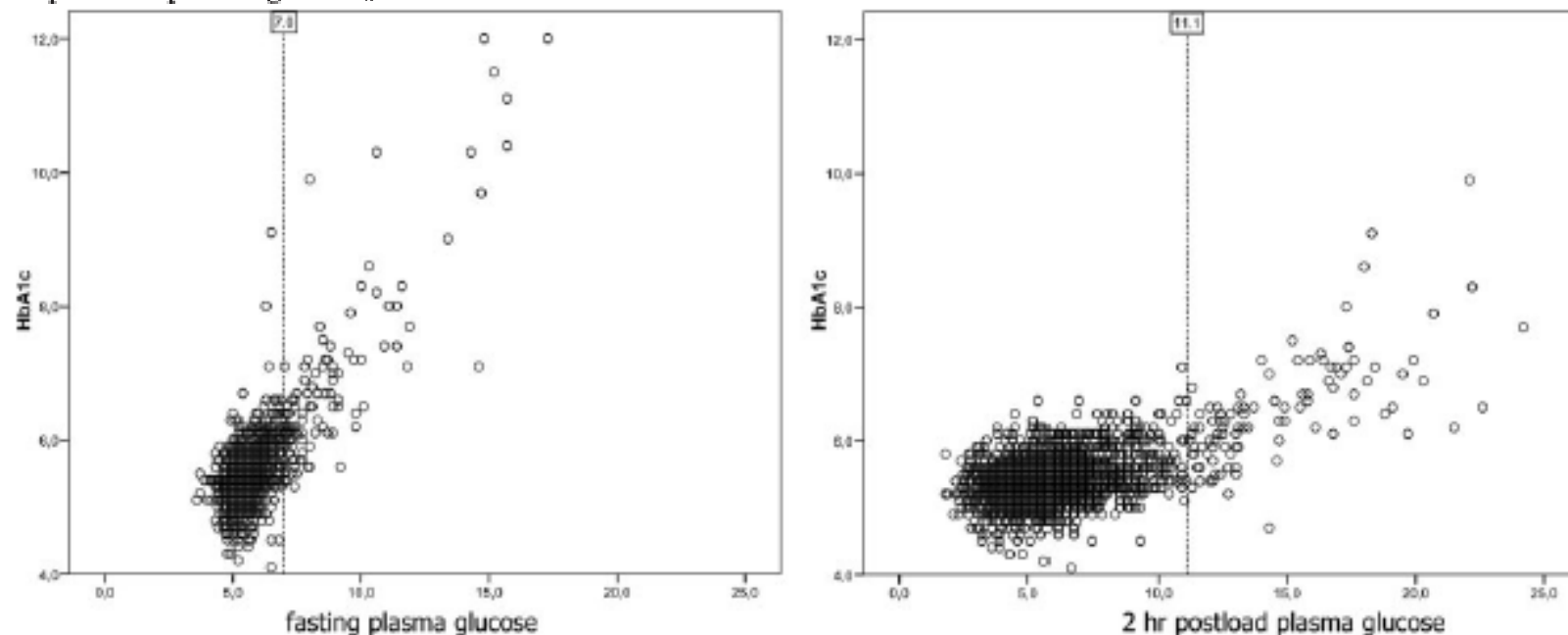


Figure 1—Scatter plots of FPG and 2-h postload plasma glucose in relation to A1C in the total population. Diabetic patients are indicated by dotted reference lines at FPG levels of 7.0 mmol/l and 2-h postload plasma glucose levels of 11.1 mmol/l.

Relationship Between A1C and Glucose Levels in the General Dutch Population

The New Hoorn Study

Table 2—Sensitivity, specificity, PPV, and NPV for diabetes using different A1C cutoff points

A1C	% total population	% high risk (IH)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
5.5%	41	70	91	61	9	99
5.6%	28	57	86	74	12	99
5.7%	19	42	78	83	16	99
5.8%	12	30	72	91	24	99
5.9%	8	21	67	94	33	98
6.0%	5	15	56	97	42	98
6.1%	4	9	42	98	54	98
6.5%	1	1	24	99	93	97
7.0%	1	0	12	100	100	95

IH, intermediate hyperglycemia.

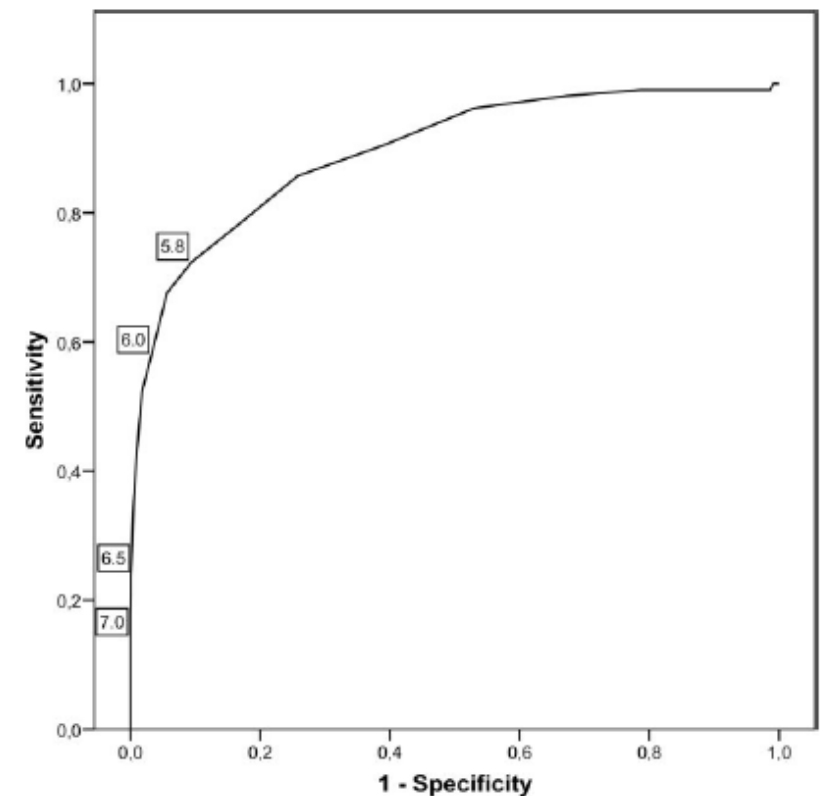


Figure 2—ROC curve for identification of participants with previously undiagnosed diabetes, using A1C for diagnosis and an OGTT as criterion. A1C cutoff points of 5.8, 6.0, 6.5, and 7.0% are indicated on the curve.



Redefining the Diagnosis of Diabetes Using Glycated Hemoglobin

Importantly, the relation of A1C to average glucose levels, while good, is not perfect. On the other hand, it is conceivable that this “glycation gap” (2) may actually offer an advantage in that it might better predict the risk of complications in individuals more susceptible to nonenzymatic glycation of a variety of proteins, including those fundamentally important to vascular biology. Nevertheless, we expect a significant amount of controversy in this regard.

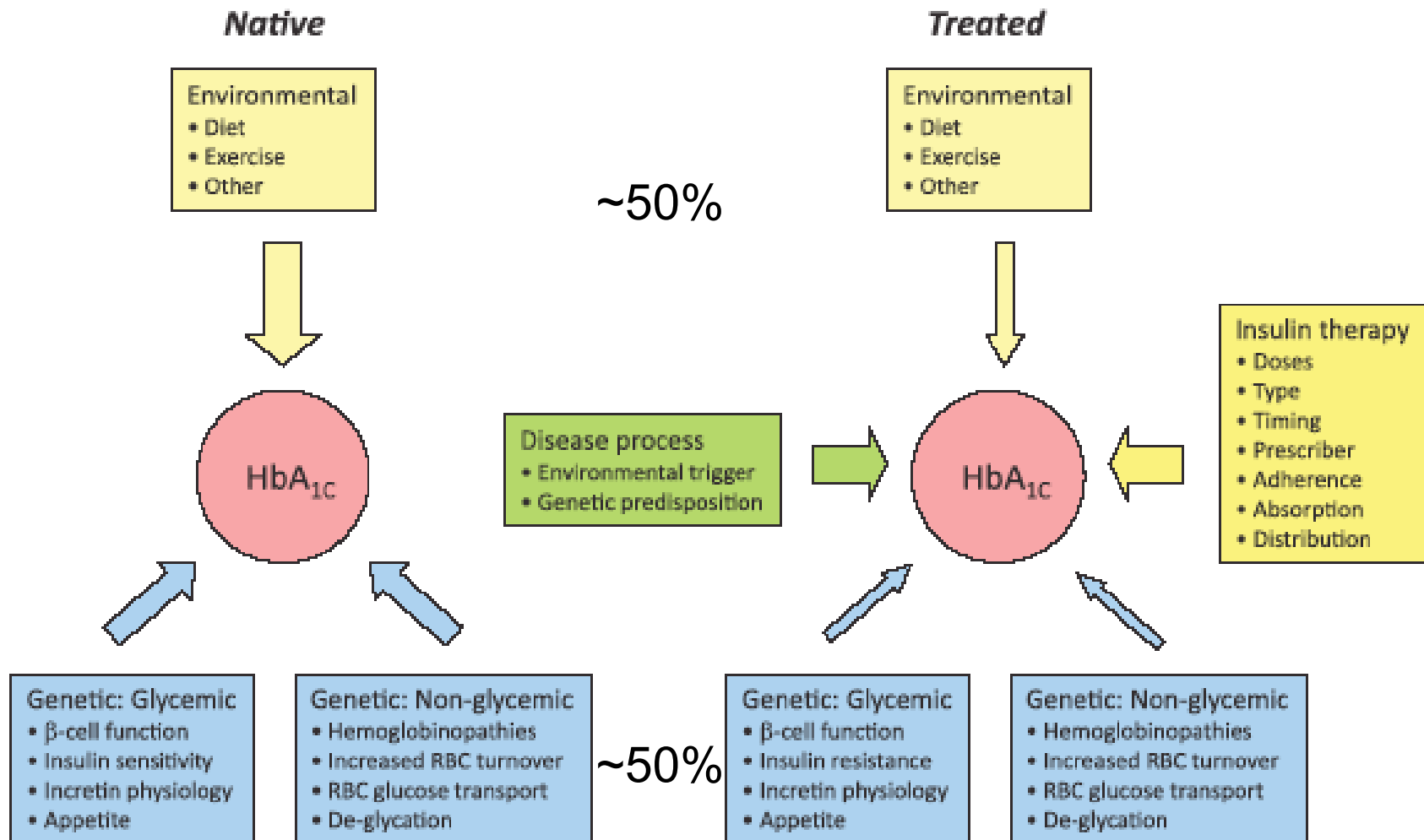
The International Expert Committee is indeed careful to point out that the threshold does not identify an A1C level below which risk is nil but, instead, one below which risk is lower: an inflection point in a continuous positive relationship rather than a true step function. However, the outcome used is retinopathy, i.e., one of the microvascular complications. It is natural to wonder whether a different threshold might have been chosen if the outcome considered had been atherosclerotic cardiovascular disease (CVD). Available data on the relationship

Finally, that the A1C diagnostic threshold now being defined at 6.5% while the recommended target for most diabetic patients remains at 7% will be viewed by some as untidy—if not a contradiction of sorts. However, good clinical judgment suggests that for many patients it may be appropriate to start at least lifestyle interventions whenever the diagnosis is made, irrespective of A1C. Whether this threshold should now be considered one for the initiation of metformin therapy (or other agents) will be extremely, and appropriately, controversial. The ar-

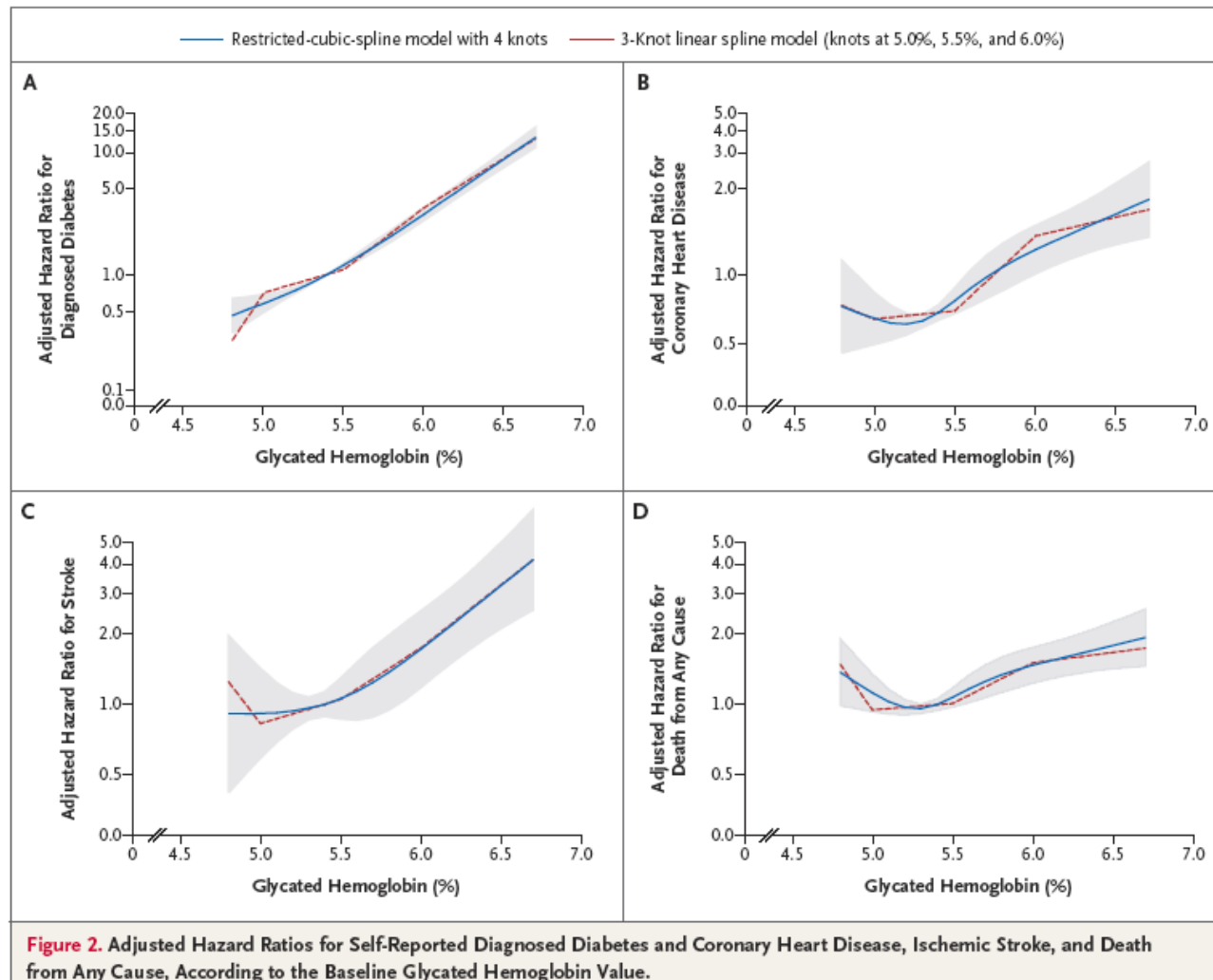
In summary, the adoption of the A1C test as a diagnostic criterion is a reasonable proposition on the practical grounds analyzed by the report. Its worldwide feasibility is, at present, limited. In addition, anchoring the diagnostic threshold solely to microvascular risk, leaving a diagnostic hiatus in the A1C range 6.1–6.5%, and choosing an A1C threshold different from

the treatment target recommended by most guidelines (7%) are problematic aspects carried over from the glucose-based diagnostics. Perhaps further analysis and relevant new evidence will be considered before the findings and arguments of the International Expert Committee can be transposed into widely endorsed recommendations.

HbA1c: ambiente o genetica?



Glycated Hemoglobin, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Nondiabetic Adults





AAACE/ACE

STATEMENT ON THE USE OF A1C FOR THE DIAGNOSIS OF DIABETES

AAACE/ACE support the ADA recommendations for use of a confirmed A1c as an available option to diagnose diabetes, with the following recommendations:

1. A1c should be considered as an **additional optional criterion, not as the primary criterion.**
2. AAACE/ACE suggest using traditional glucose criteria for diagnosis when feasible.
3. A1c is not recommended for diagnosing type 1 diabetes.
4. A1c is not recommended for diagnosing gestational diabetes.
5. A1c may be misleading in several ethnic populations (e.g. African-Americans).
6. A1c may be misleading in the setting of various hemoglobinopathies, iron deficiency, hemolytic anemias, thalassemias, spherocytosis, and severe hepatic and renal disease.
7. AAACE/ACE endorse using only standardized, validated assays for A1C testing.