

## «Il suo controllo glicemico è buono... in media»: limiti della HbA1c nel monitoraggio glicemico del paziente con diabete

«Your glycemic control is optimal... on average»: HbA1c pitfalls in glucose monitoring of patients with diabetes



**N.C. Chilelli<sup>1</sup>, A. Lapolla<sup>1</sup>**

Corresponding author

annunziata.lapolla@unipd.it

Non mi fido molto delle statistiche, perché un uomo con la testa nel forno acceso e i piedi nel congelatore statisticamente ha una temperatura media.

CHARLES BUKOWSKI

Gli standard di cura dell'American Diabetes Association 2017 hanno ribadito l'utilità della determinazione dell'HbA1c per il raggiungimento dei target glicemici nei pazienti diabetici, suggerendo una periodicità di dosaggio variabile a seconda di specifici fattori individuali<sup>(1)</sup>. Tuttavia, diversamente dagli standard di cura apparsi negli anni pregressi, il documento pubblicato quest'anno propone una nuova tabella riportante i range di valori glicemici medi (ed intervallo di confidenza annesso), corrispondenti ad ogni singolo valore di HbA1c, specificando anche il contributo relativo dei valori glicemici pre-prandiali rispetto ai post prandiali (Tabella 1). Corrispondenze fra HbA1c e media glicemica interstiziale (CGM) in 507 pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2, arruolati nello studio ADAG. I dati fra parentesi si riferiscono al 95% dell'Intervallo di Confidenza. Lo studio a cui fa riferimento la tabella non è certo nuovo, trattandosi dello studio ADAG (A1c-Derived Average Glucose)<sup>(2)</sup>, nel quale 507 pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2 sono stati sottoposti a 3 diversi monitoraggi in continuo del glucosio interstiziale (CGM) nell'arco di 3 mesi. Il grado di correlazione fra HbA1c e la glicemia media (stimata da circa 2700 misurazioni interstiziali) è risultato elevato, portando gli autori degli standard di cura a ritenere opportuno fornire nel referto il valore di HbA1c stimata (cosiddetta eA1c), accanto a quella sierica. La HbA1c presenta, come è noto, diverse limitazioni come markers di controllo glicemico e di diagnosi, legate ad una miriade di fattori: metodologici, biologici e concettuali.

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina, Università di Padova.

L'adeguamento italiano agli standard internazionali IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine), implementati nell'ultimo decennio, stanno gradualmente permettendo di ridurre i bias legati alla determinazione biochimica della HbA1c, uniformando le metodologie di dosaggio<sup>(3)</sup>.

Nonostante ciò fattori individuali come la diversa etnia, alcune comorbidità associate (insufficienza renale, emoglobinopatie, anemie...), condizioni para-fisiologiche (gravidanza), possono determinare ulteriori interferenze nell'interpretazione del dato<sup>(4)</sup>.

Esclusi questi fattori, che comunque risultano facilmente individuabili, esistono 2 ordini di ulteriori problematiche, meno note: quella legata alla variabilità biologica della HbA1c e quella legata al significato clinico intrinseco che questo biomarker traduce, ovvero la stima di una media glicemica relativa ad un periodo pregresso.

La variabilità biologica della HbA1c consiste in una serie di fattori fisiologici e biochimici, spesso non facilmente distinguibili l'uno dall'altro. L'eterogeneità dell'emivita dei globuli rossi e del gradiente di trasporto trans-membrana eritrocitario del glucosio rappresentano solo alcune di queste variabili<sup>(5)</sup>, alle quali si aggiungono fattori più imprevedibili e meno studiati come i differenti fenotipi genetici di alcuni enzimi, che qualificano i cosiddetti pazienti "bassi o alti glicatori"<sup>(6)</sup>.

In merito invece al significato clinico dell'HbA1c, come enfatizzato dallo studio ADAG, essa risulta strettamente correlata alla media glicemica. Tuttavia, come già ricordato all'inizio dell'articolo, l'ADA ha recentemente enfatizzato il concetto di "range glicemico" associato

**Tabella 1** Corrispondenze fra HbA1c e media glicemica interstiziale (CGM) in 507 pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2, arruolati nello studio ADAG. I dati fra parentesi si riferiscono al 95% dell'intervallo di confidenza.

HbA1c	MEDIA GLICEMICA		MEDIA GLICEMICA A DIGIUNO		MEDIA GLICEMICA PRE-PRANDIALE		MEDIA GLICEMICA POST-PRANDIALE		
	% (mmol/L)	mg/dl	mmol/L	mg/dl	mmol/L	mg/dl	mmol/L	mg/dl	mmol/L
6 (42)	126 (100-152)	7.0 (5.5-8.5)							
5.5-6.49 (37-47)			122 (117-127)	6.8 (6.5-7.0)	118 (115-121)	6.5 (6.4-6.7)	144 (139-148)	8.0 (7.7-8.2)	
6.5-6.99 (47-53)			142 (135-150)	7.9 (7.5-8.3)	139 (134-144)	7.7 (7.4-8.0)	164 (159-169)	9.1 (8.8-9.4)	
7 (53)	154 (123-185)	8.6 (6.8-10.3)							
7.0-7.49 (53-58)			152 (143-162)	8.4 (7.9-9.0)	152 (147-157)	8.4 (8.2-8.7)	176 (170-183)	9.8 (9.4-10.2)	
7.5-7.99 (58-64)			167 (157-177)	9.3 (8.7-9.8)	155 (148-161)	8.6 (8.2-8.9)	189 (180-197)	10.5 (10.0-10.9)	
8 (64)	183 (147-217)	10.2 (8.1-12.1)							
8.0-8.5 (64-69)			178 (164-192)	9.9 (9.1-10.7)	179 (167-191)	9.9 (9.1-10.7)	206 (195-217)	11.4 (10.8-12.0)	
9 (75)	212 (170-249)	11.8 (9.4-13.9)							
10 (86)	240 (193-282)	13.4 (10.7-15.7)							
11 (97)	269 (217-314)	14.9 (12.0-17.5)							
12 (108)	298 (240-347)	16.5 (13.3-19.3)							

Modificata e adattata da Table 6.1 degli Standard di Cura ADA 2017.

al singolo valore di HbA1c. Così, mentre in passato si era abituati a pensare che – per esempio – ad una HbA1c di 7% (53 mmol/mol) corrispondesse una glicemia media di 154 mg/dl nei 3 mesi precedenti, per lo stesso valore di HbA1c si è ora invitati ad osservare che il “range glicemico medio” risulta compreso fra 123 e 185 mg/dl. Ragionare su un range pone riflessioni ben più critiche, rispetto alla media glicemica “cruda”.

Una prima osservazione deriva dal fatto che il limite inferiore e superiore di tali range identificano uno scarto di 2 punti percentuali di HbA1c o più: come a dire che un paziente con HbA1c sierica pari a 7% potrebbe presentare un valore glicemico medio corrispondente ad una HbA1c di 6% (123 mg/dl, limite inferiore) o di 8% (185 mg/dl, limite superiore). L'ampiezza di tali range glicemici risulta considerevole (~60 mg/dl) già per valori bassi di HbA1c.

Si evidenzia inoltre una netta contraddizione fra un buon controllo glicemico basato sul valore di HbA1c (ad esempio il classico target < 7%, suggerito per la maggior parte dei pazienti), piuttosto che basato sulla glicemia a digiuno (target suggerito dall'ADA: 80-130 mg/

dl). Osserviamo infatti, sempre dalla tabella 1, come ad un livello di HbA1c 6.5%-6.99% (47-53 mmol/mol), che potremmo definire come ottimo target, corrisponda una glicemia media a digiuno di 135-150 mg/dl, assolutamente *non* ottimale.

Peraltro il limite “concettuale” dell'HbA1c, legato intrinsecamente alla media glicemica, risulta più evidente in relazione all'utilizzo di questo marker nella diagnosi del diabete mellito<sup>(7)</sup> o delle alterazioni pre-diabetiche<sup>(8)</sup>. Di recente è apparso un interessante commentario su *Diabetes Care*, sulla limitatezza della sola HbA1c per il monitoraggio glicemico dei pazienti con diabete<sup>(9)</sup>.

In questo articolo viene in primis dimostrato come il problema dell'ampio range di valori glicemici associato ad ogni singolo valore di HbA1c sierica, si riconfermi a distanza di quasi 10 anni dallo studio ADAG, utilizzando dati provenienti da studi clinici con dispositivi CGM di ultima generazione e valori di HbA1c allineati con la standardizzazione IFCC.

In secondo luogo, in nome della crescente diffusione e disponibilità di strumenti CGM di sempre più semplice utilizzo ed ottimizzazione, questi autori suggerisco-

no un affiancamento della eA1C (stimata dai software di ambulatory glucose profile - o AGP - spesso implementati in tali strumenti) al classico dosaggio della HbA1c sierica.

Tale prassi, benché poco applicabile per ora nella *clinical practice* per tutti i pazienti - specie con diabete di tipo 2 -, potrebbe mettere in luce molte situazioni individuali in cui la HbA1c risulta discordante dai profili glicemici giornalieri, consentendo approcci clinici più mirati. Una singola sessione di monitoraggio in continuo per 14 giorni, da programmare subito prima della determinazione di HbA1c sierica, viene considerata dagli autori come sufficiente per ottenere una eA1C attendibile, al fine di accertare eventuali discrepanze.

Riteniamo opportuno esprimere alcune brevi riflessioni su come tradurre le provocazioni di questo stimolante editoriale di *Diabetes Care*, sul management clinico pratico del paziente con diabete.

In primis va ricordato che nessun biomarker (biologico o surrogato) presenta un'ampia mole di studi clinici di associazione con le complicanze micro e macrovascolari del diabete, come la HbA1c sierica. Pertanto, pur con tutti i suoi limiti sopra discussi, risulta difficile immaginare che altri indicatori di controllo glicemico possano di fatto "sostituire" la HbA1c, considerate le evidenze controverse nel predire lo sviluppo di complicanze croniche, come nel caso dei markers di variabilità glicemica<sup>(10)</sup>.

In secondo luogo, va ricordato che anche i nuovi dispositivi di flash glucose monitoring (FGM) sono in grado di fornire una eA1C: la crescente diffusione di questi strumenti fra i pazienti, potrebbe rendere sempre più familiare l'utilizzo di questo markers surrogato di compenso glicemico nel prossimo futuro<sup>(11)</sup>. Rimane tuttavia da definire l'attendibilità di questa HbA1c stimata, calcolata su un numero di determinazioni glicemiche nettamente inferiore rispetto a quelle di un classico CGM.

Non va infine dimenticato che la discrepanza fra HbA1c e profili glicemici giornalieri può essere un problema clinico rilevante, specie in soggetti con diabete tipo 1, con lunga durata di malattia e con elevata variabilità glicemica<sup>(12)</sup>. In questi pazienti riteniamo decisamente doveroso porre meno fiducia "cieca" sull'utilizzo della HbA1c come indicatore preferenziale di controllo glicemico, affiancando l'utilizzo di dispositivi CGM o FGM. Ciò al fine sia di verificare l'attendibilità del dosaggio periodico di HbA1c sierica nel singolo paziente, sia per effettuare uno screening di ipoglicemie misconosciute o situazioni di elevata variabilità glicemica, che in queste categorie di pazienti risultano più frequenti e non facilmente diagnosticabili con il classico automonitoraggio glicemico domiciliare.

## COMPETING INTERESTS

The author(s) declared that no competing interests exist.

## COPYRIGHT NOTICE

© 2017, The Author(s). Open access, peer-reviewed article, edited by Associazione Medici Diabetologi and published by Idelson Gnocchi ([www.idelsongnocchi.it](http://www.idelsongnocchi.it))

## BIBLIOGRAFIA

- Standards of Medical Care in Diabetes-2017. *Diabetes Care*, vol. 40, suppl 1, 2017.
- Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. A1c-De- rived Average Glucose Study Group. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 31:1473-8, 2008.
- Glad Working Group A1c Delegates WG, Mosca A, Branca MT, Carta M, Genna ML, Giorda CB, Ghidelli R, Ghislandi G, Iafusco D, Lapolla A, Lombardi VB, Lovagnini Scher CA, Marra M, Medea G, Meschi F, Pizzini A, Rossi F, Scalpone R, Tofini G, Trovati M, Zaninotto M. Recommendations for the implementation of international standardization of glycated hemoglobin in Italy. *Clin Chem Lab Med* 48:623-6, 2010.
- Mosca A, Lapolla A, Gillery P. Glycemic control in the clinical management of diabetic patients. *Clin Chem Lab Med* 51:753-66, 2013.
- Cohen RM, Franco RS, Khera PK, Smith EP, Lindseell CJ, Ciruolo PJ, et al. Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c. *Blood* 112:4284-90, 2008.
- Mosca L, Penco S, Patrosso MC, Marocchi A, Lapolla A, Sartore G, Chillelli NC, Paleari R, Mosca A. Genetic variability of the fructosamine 3-kinase gene in diabetic patients. *Clin Chem Lab Med* 49:803-8, 2011.
- International Expert Committee International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 32:1327-1334, 2009.
- Chillelli NC, Cosma C, Ragazzi E, Burlina S, Zaninotto M, Plebani M, Lapolla A. Screening with HbA1c identifies only one in two individuals with diagnosis of prediabetes at oral glucose tolerance test: findings in a real-world Caucasian population. *Acta Diabetol* 51:875-82, 2014.
- Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The Fallacy of Average: How Using HbA1c Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. *Diabetes Care*. 40:994-999, 2017.
- Bergenstal RM. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Simply Put, There Are Better Glycemic Markers! *Diabetes Care* 38:1615-21, 2015.
- Sieber J, Flacke F, Dumais B, Peters CC, Mallery EB, Taylor L. Evaluation of a Methodology for Estimating HbA1c Value by a New Glucose Meter. *J Diabetes Sci Technol* 10:67-71, 2015.
- Sartore G, Chillelli NC, Burlina S, Di Stefano P, Piarulli F, Fedele D, Mosca A, Lapolla A. The importance of HbA1c and glucose variability in patients with type 1 and type 2 diabetes: outcome of continuous glucose monitoring (CGM). *Acta Diabetol* 49 (Suppl 1):S153-60, 2012.