

## A1c oggi

**Uso dell' emoglobina glicata nella diagnosi del diabete**

**L'HbA1c è stato il gold standard come parametro per il controllo del diabete.**

**Vi è correlazione comprovata tra i livelli alterati di HbA1c e lo sviluppo di complicanze sia microvascolari e sia macrovascolari del diabete.**

**La HbA1c rappresenta un parametro misurabile tra la glicemia e i fattori che possono guidare lo sviluppo di complicanze.**




### ADA Guidelines: A1C Recommendations

2013 Recommendations

- Perform A1C test
  - At least 2 times each year in patients who are meeting treatment goals and have stable glycemic control
  - Quarterly in patients whose therapy has changed or who are not meeting glycemic goals
- Point-of-care testing for A1C allows for more timely treatment changes

American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2013;36(suppl 1):S11-S66.



## ADA Guidelines: A1C Recommendations

2013 Recommendations

A1C  $\geq 6.5\%$ \*†

---

OR

FPG‡  $\geq 126$  mg/dL (7.0 mmol/L)†

---

OR

2-hr plasma glucose  $\geq 200$  mg/dL  
(11.1 mmol/L) during OGTT (75-g)†


---

OR

Random plasma glucose  $\geq 200$  mg/dL  
(11.1 mmol/L)\*\*

\*Perform in lab using NGSP-certified method and standardized to DCCT assay; †In the absence of unequivocal hyperglycemia, result to be confirmed by repeat testing; ‡Fasting defined as no caloric intake for  $\geq 8$  hrs; \*\*in persons with symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis

American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2013;36(suppl 1):S11-S66.



## ADA Guidelines: A1C Recommendations

2013 Recommendations

FPG 100 mg/dL–125 mg/dL (5.6 mmol/L–6.9 mmol/L)  
*Impaired Fasting Glucose*

---

OR

2-hr PG on 75-g OGTT 140 mg/dL–199 mg/dL  
(7.8 mmol/L–11.0 mmol/L)  
*Impaired Glucose Tolerance*

---

OR

A1C 5.7%–6.4%

- For all tests, risk is continuous, extending below lower limit of range and becoming disproportionately greater at higher ends of range
- IFG and IGT should be viewed as risk factors for diabetes and CVD

CVD=cardiovascular disease; FPG=fasting plasma glucose; OGTT=oral glucose tolerance test; PG=plasma glucose

American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2013;36(suppl 1):S11-S66.

## Targets HbA1c

**L'individuazione preliminare del target HbA1c appropriato per il particolare paziente può rimuovere alcune delle incongruenze e lacune rispetto alla scelta del trattamento farmacologico antidiabetico in pazienti con condizioni di co-morbidità**

**Presenza di complicanze macrovascolari in paziente di mezza età (> 45 anni) o anziano (> 70 anni):  
Il target dovrebbe essere portato a livelli superiori (Il 7 e 8 % HbA1c), ciò si tradurrebbe in una minore aggressività del modello terapeutico, e quindi minori effetti collaterali (farmaci).**

**Premessa : non in tutti i soggetti con diabete di tipo 2, vi sono benefici nel controllo glicemico intensivo,**

**Conseguenza : creazione di regimi flessibili di trattamento con farmaci per il diabete (inclusa insulina) per fornire obiettivi glicemici individualizzati e un supporto professionale continuo.**

## Parameters for the characterisation of patients with type 2 diabetes



DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS  
 Volume 15, Number 3, 2013  
 © Mary Ann Liebert, Inc.  
 DOI: 10.1089/dia.2013.0060

**DTT**  
 Diabetes Technology & Therapeutics

COMMENTARY

## It's Time to Move from the A1c to Better Metrics for Diabetes Control

Aaron J. Kowalski, PhD, and Sanjoy Dutta, PhD

- **HbA1c riflette la glicazione dell'emoglobina durante la durata della vita degli eritrociti (circa 120 giorni).**
- **Ciò è considerato corrispondere alla *glicemia media (ADAG)* in questo periodo di tempo.**
- **Il medico riceve perciò solo la più elementare delle informazioni dalla misurazione della HbA1c .**
- **Tale misurazione maschera la comparsa e la frequenza di picchi iperglicemici e ipoglicemici pericolosi ed inoltre non valuta il rischio lineare dei valori di HbA1c (per la macroangiopatia e mortalità).**

## HbA<sub>1c</sub> synthesis

GHb (mid-point: 30-35 dd)	
preceding days	contribution %
30	50
60	25
90	15
120	10 (NCCLS, C44-P, 10/99)

## **CGMS**

### **Continuous Glucose Monitoring System**

**L' HbA1c non è un buon indicatore per il controllo giornaliero del diabete o per scoprire strategie per migliorare il controllo glicemico.**

**La limitazione principale nel ripristinare la normoglicemia in pazienti con diabete è l' ipoglicemia.**

**L'HbA1c non fornisce alcun contesto per l'esposizione ipoglicemica.**


## **CGMS**

### **Continuous Glucose Monitoring System**

**Se l'obiettivo finale della gestione del diabete è quello di ripristinare euglicemia e ridurre o eliminare il rischio di breve termine (ipoglicemia) e le complicanze a lungo termine del diabete, l'HbA1c non fornisce informazioni ottimali.**

**Dobbiamo concordare altri parametri e standardizzarli in modo che siano fornite informazioni ai pazienti e agli operatori sanitari per realizzare veramente questi obiettivi.**

**Bergenstal et al,:**

<small>DIABETES TECHNOLOGY &amp; THERAPEUTICS Volume 14, Number 8, 2012 © Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/dia.2011.0303</small>	
<small>ORIGINAL ARTICLE</small>	
<b>Can a Tool That Automates Insulin Titration Be a Key to Diabetes Management?</b>	
<small>Richard M. Bergenstal, M.D.,<sup>1</sup> Eran Bashan, Ph.D.,<sup>2</sup> Margaret McShane, B.S., M.B.A.,<sup>2</sup> Mary Johnson, B.S., R.N., C.D.E.,<sup>1</sup> and Israel Hodish, M.D., Ph.D.,<sup>2,3</sup></small>	

**Descrivono il profilo di glucosio ambulatoriale (AGP), che fornisce una sintesi concisa e mirata per il paziente e il medico.**

**TIR**

*Tempo In Range*

**Il gruppo ha identificato quattro parametri chiave che forniscono informazioni molto più preziose nel guidare le strategie di trattamento del diabete.**

**Prima di tutto è il tempo in range (TIR), un risultato che la Juvenile Diabetes Research Foundation ha sostenuto anche in precedenza.**

**parametro immediatamente intuitivo**



**vi è un collegamento validato per le complicanze del diabete per il tempo di permanenza in un determinato range glicemico**



## TIR

### *Tempo in Range*

- **L'HbA1c maschera l'esposizione ipoglicemia.**
- **Approcci terapeutici che riducono l'esposizione all'iperglicemia ma aumentano in concomitanza in modo significativo l'esposizione ipoglicemica possono immediatamente essere identificati semplicemente con una misura TIR.**
- **Allo stesso modo, i trattamenti che riducono sia l'esposizione iper-e ipoglicemia possono essere quantificati con TIR.**

## GV (brittle diabetes)

### *variabilità glicemica*

TIR va sicuramente considerato un aiuto con un altro parametro del gruppo identificato come la **Variabilità Glicemica (GV)**, che riflette l'iperglicemia e l'esposizione ipoglicemia.

- **C'è stato un dibattito sul legame tra GV e lo sviluppo delle complicanze del diabete.**
- **E' chiaro che le persone non diabetiche non sperimentano tassi di variazione del glucosio paragonabili a quelli osservati nei pazienti diabetici.**
- **Vi è una forte correlazione tra l'aumentata GV e il grave rischio di ipoglicemia.**

## Esposizione Glicemica

L' Esposizione glicemica è rappresentativa dei valori medi e mediani di glucosio e fornisce informazioni per quanto riguarda, per esempio, gli effetti dell'esercizio fisico, il cibo, e il dosaggio di insulina : legacy effect

## Diabete

### Genetica, Epigenetica, Fattori ambientali

**Epigenetica:** cambiamenti nell'espressione genica che prendono luogo senza un cambiamento nella sequenza del DNA

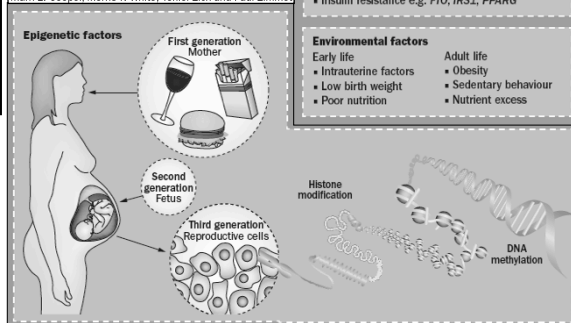
Il meccanismo epigenetico più studiato è la

**Metilazione del DNA**

L'ipermetilazione del DNA sui promotori è normalmente coinvolta nel silenziamento stabile dello stesso

### Type 2 diabetes mellitus

Mark E. Cooper, Morris F. White, Yehiel Zick and Paul Zimmet



La metilazione di promotori normalmente non metilati porterebbe al **Silenziamento di un gene normalmente espresso.**

## Diabete *Epigenetica*

**Per la prima volta si è dimostrato che iperglicemia transitoria e modifiche epigenetiche vascolari determinano:**

Published September 22, 2008  
JEM

ARTICLE

Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia

Assam El-Osta,<sup>1</sup> Daniela Brasacchio,<sup>1</sup> Dachun Yao,<sup>2</sup> Alessandro Poci,<sup>1</sup> Peter L. Jones,<sup>3</sup> Robert G. Roeder,<sup>4</sup> Mark E. Cooper,<sup>2,5</sup> and Michael Brownlee<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Diabetes and Metabolism Division, Baker Epigenetics in Human Health and Disease, and <sup>2</sup>Diabetes and Metabolism Division, Juvenile Diabetes Research Foundation Danielle Alberti Memorial Centre for Diabetic Complications, Baker IDI Heart and Diabetes Institute, the Alfred Medical Research and Education Precinct, Commercial Road, Melbourne, Victoria 3004, Australia  
<sup>3</sup>Juvenile Diabetes Research Foundation International Center for Diabetic Complications Research  
<sup>4</sup>Department of Medicine and Diabetes Research Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY 10461  
<sup>5</sup>Department of Cell and Structural Biology University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, IL 61802  
<sup>6</sup>Laboratory of Biochemistry and Molecular Biology, The Rockefeller University, New York, NY 10021

**persistente aumento dell' espressione genica pro-aterogena durante la successiva normoglicemia, inducendo il rimodellamento della cromatina**

**La metilazione del DNA può giocare un ruolo nel controllo dell' espressione genica dell' adulto**

## **Fattori genetici e epigenetici interagiscono nel conferire suscettibilità età-dipendente all' insulina-resistenza.**

Diabetologia (2008) 51:615–622  
DOI 10.1007/s00125-007-0916-5



ARTICLE

Epigenetic regulation of *PPARGCIA* in human type 2 diabetic islets and effect on insulin secretion

C. Ling · S. Del Guerra · R. Lupi · T. Rönn · C. Granhall · H. Luthman · P. Masiello · P. Marchetti · L. Groop<sup>a</sup> · S. Del Prato<sup>a</sup>

Received: 24 October 2007 / Accepted: 10 December 2007 / Published online: 13 February 2008  
© The Author(s) 2008

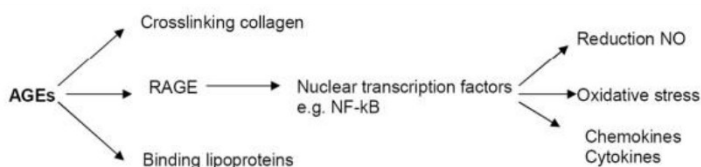
**Modifiche aterosclerotiche non presenti alla fine dello studio sono apparse successivamente nel gruppo di pazienti che aveva avuto una HbA1c precocemente più elevata, seguiti da aumento significativo di eventi di ischemia cardiaca, stroke e morte cardiovascolare (legacy).**

## STRESS OSSIDATIVO E DIABETE

ROS ➤ Reactive Oxygen Species

In condizioni ossidative e in presenza di ROS questi prodotti precoci subiscono lenti riarrangiamenti che portano alla formazione di **prodotti avanzati della glicazione (AGEs)**, che tendono ad accumularsi nei tessuti di pz diabetici.

Gli AGEs possono inoltre generare



## AGE

(Advanced Glycation Endproducts)

- Vi è una precisa correlazione tra livelli di HbA1c e Vi è correlazione comprovata tra i livelli alterati di HbA1c nel sangue e l' aumentato rischio cardiovascolare nel diabete.
- L' accumulo di prodotti di glicazione non-enzimatica in presenza di elevati
- livelli di glucosio per periodi prolungati è responsabile di alcune delle complicanze vascolari del diabete mellito.
- Accumuli di AGE sono stati dimostrati nella nefropatia diabetica ed in varie patologie degenerative (aterosclerosi, malattia di Alzheimer, insufficienza renale cronica)

**l'HbA1c è il gold standard come parametro per il controllo delle complicanze vascolari del diabete mellito.**

## GDM

### Diabete Mellito Gestazionale

#### Definizione

**GDM:** qualsiasi grado di intolleranza al glucosio con insorgenza o primo riconoscimento in corso di gravidanza.

*Essa non esclude la possibilità che l'intolleranza al glucosio non riconosciuta sia insorta prima della gravidanza o contemporaneamente ad essa.*

*Approssimativamente il 7% di tutte le gravidanze è complicato da GDM, cioè più di 200.000 casi l'anno.*

*La prevalenza può andare dall'1 al 14% di tutte le gravidanze e dipende dalla popolazione oggetto di studio e dai test diagnostici impiegati.*

*Sebbene la maggior parte dei casi si risolve con il parto, l'intolleranza al glucosio può mantenersi successivamente portando al diabete di tipo 2.*

## GDM

### Diabete Mellito Gestazionale

Diabetes Care. 2012 Aug;35(8):1648-53.

#### Hemoglobin A<sub>1c</sub> Versus Oral Glucose Tolerance Test in Postpartum Diabetes Screening

María José Picón, MD, PHD<sup>1,2</sup>, Mora Murri, PHD<sup>2,3,4</sup>, Araceli Muñoz, MD<sup>1</sup>, José Carlos Fernández-García, MD<sup>1</sup>, Ricardo Gomez-Huelgas, MD<sup>4</sup> and Francisco J. Tinahones, MD, PHD<sup>1,3</sup>

**L' HbA<sub>1c</sub> sottodiagnostica l' alterato metabolismo glucidico in donne che hanno avuto GDM.**

#### Una grande percentuale delle donne dopo il parto con storia di GDM:

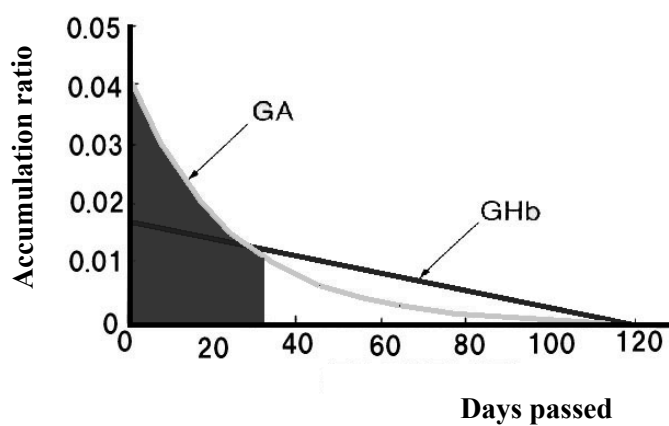
- con il test HbA<sub>1c</sub> hanno mostrato avere un normale stato metabolico.
- al successivo test dell' OGTT, hanno mostrato alterato metabolismo dei carboidrati.

I dati di questo studio sembrano indicare che i criteri di test HbA<sub>1c</sub>, da solo o in combinazione con il controllo glicemico a digiuno, non fornisce una diagnosi sufficientemente sensibile e specifica dell' IGT nelle donne che hanno avuto GDM.

## Albumina glicata (GA)

- utilizzo pratico
  - presenza emoglobinopatie
  - pazienti trasfusi
  - pazienti nefropatici
- metodologie analitiche automatizzate
  - test colorimetrici
  - test enzimatici (maggiore specificità)

## Period of hemoglobin A1C and GA

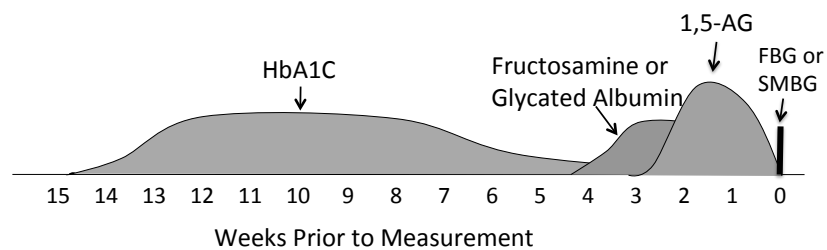


### Relative value of HbA1c and GA

<u>HbA1c</u>		<u>GA</u>
4.0		11.5
5.0		14.3
6.0	↔	17.0
7.0	↔	19.8
8.0		22.5
9.0		25.3
10.0		28.0

### Glycemic Blood Marker Comparison

- 1,5-Anhydroglucitol reflects *recent* glycemic variability not detected by A<sub>1</sub>C
  - Measures therapy change effectiveness in 2-4 weeks
  - Detects glycemic deterioration or improvement earlier

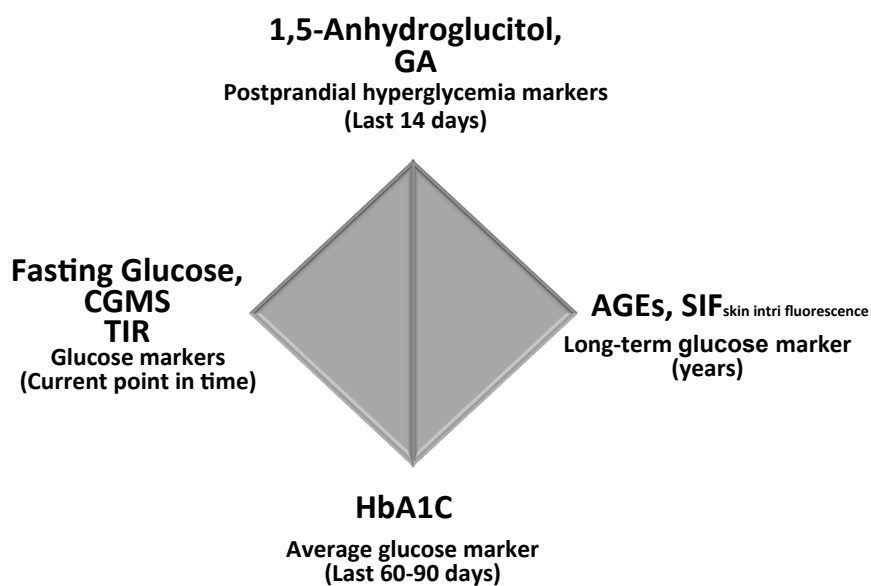


## 1,5-AG Assay Summary

- Clinically proven two week measure of glucose spikes<sup>1,2,3</sup>
  - Detects recent deterioration in glucose control missed by A1C
  - Assesses therapy effectiveness after change<sup>4</sup>
  - Reinforces positive adherence to therapy and lifestyle changes<sup>4</sup>
- Guides selection of the right medication to improve A1Cs while potentially reducing risk of hypoglycemia
  - Fasting vs. prandial glucose
  - Identify patients who need more frequent SBGM or CGM
  - Appropriate selection of more costly prandial or injectable drugs

1 Wang, et al., *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28: 357–362.  
 2 Dungan, K., Buse, J. et al. *Diabetes Care*, June 2006  
 3 Yamanouchi, et al. *Clin Sci (Lond)* 2001 Sep;101(3):227-33.  
 4 McGill, et al, *Diabetes Care*, Vol 27, No. 8, August 2004

## The Current Glycemic Control Diabetes Panel





## **Current Use of HbA1c?**

- **Diabetes screening to confirm a diagnosis based on FPG or OGTT.**
- **Sole criterion for diagnosis of Diabetes.**
- **Predictor of risk (micro and macro ).**
- **Identification of people with a more advanced metabolic defect than does IGT alone or IFG alone.**
- **Will require total error <2% (allowing a difference between consecutive results of 0.5% HbA1c for clinical significance).**

*Mc Queen, IFCC General Conference, 2004*



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

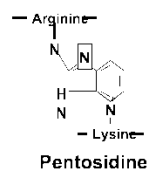
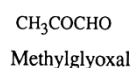
Perspective  
FEBRUARY 9, 2006

**Facing the Diabetes Epidemic — Mandatory Reporting  
of Glycosylated Hemoglobin Values in New York City**

Robert Steinbrook, M.D.

## Future clinical glycemetic metabolic control markers

- Test for glycometabolic control
  - “early glycation”
    - Glycated albumin
    - HbA<sub>1c</sub>
  - “intermediate glycation”
    - Methyl-glyoxal
- Test for tissue modification in relationship to complicances
  - AGE total, SIF
  - Free pentosidine
- Test for functional evaluation



## Conclusioni

**Nonostante gli enormi progressi in entrambi i campi (farmaci e dispositivi per il trattamento del diabete) non siamo ancora vicini al raggiungimento del nostro obiettivo : ridurre al minimo l' iperglicemia e evitare l'esposizione ipoglicemica ed alle complicanze**

**Migliorare la QoL**  
**Ridurre Morbilità e Mortalità**