

Gli indicatori glicemici

Olga Lamacchia, Sabina Pinnelli, Mauro Cignarelli

Unità di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Scienze Mediche e del Lavoro, Università degli Studi di Foggia

L'esposizione dell'organismo all'eccesso di glucosio circolante è ritenuta essere il fattore causale delle specifiche alterazioni tissutali del soggetto affetto da diabete mellito (DM). Pur tenendo presente l'elevata densità di fattori di rischio cardiovascolare nel DM, non vi è dubbio infatti che la severità e la diffusione delle sue complicanze croniche siano strettamente associate al grado e alla durata dell'esposizione dell'organismo all'iperglicemia. Queste premesse sottolineano l'importanza e il ruolo che ha guadagnato nel corso delle ultime decadi l'utilizzazione degli indicatori glicemici nell'elaborazione di appropriate strategie preventive e terapeutiche delle complicanze croniche del DM.

I processi patologici conseguenti all'iperglicemia sono in pratica la risposta dell'organismo:

1. sia alle sue alterazioni **quantitative** (cioè sommatoria di processi biochimici accumulatisi nel lungo periodo in alcune macromolecole e relativi al livello medio di esposizione all'iperglicemia, indipendentemente dalle sue oscillazioni)
2. sia a quelle **qualitative** (cioè processi metabolici che si attivano prontamente in risposta a rapide e abnormi oscillazioni dei valori glicemici).

Così classificati, nella pratica clinica, tali processi potremo analogamente associarli a:

- indicatori glicemici **quantitativi** o di esposizione glicemica complessiva
- indicatori **qualitativi**, cioè che riflettono altri aspetti dell'iperglicemia, quali la sua variabilità, le sue escursioni ecc. (Tabella 1). Tra questi ultimi annoveriamo anche alcuni indici statistici derivati in gran parte dai classici valori dell'automonitoraggio (*self monitoring blood glucose*, SMBG) mediante glucometri (POC, *point of care*) da cui è possibile ricavare una serie di indicatori prospettici in quanto esprimono la probabilità, quindi il rischio di sviluppare sia iper sia ipoglicemie (Tabella 1).

Tabella 1 **Indicatori glicemici quantitativi e qualitativi**

Indicatori quantitativi

1. Tissutali: AGE
2. Proteine circolanti:
 - citoplasmatiche: HbA_{1c}
 - plasmatiche: fruttosamina

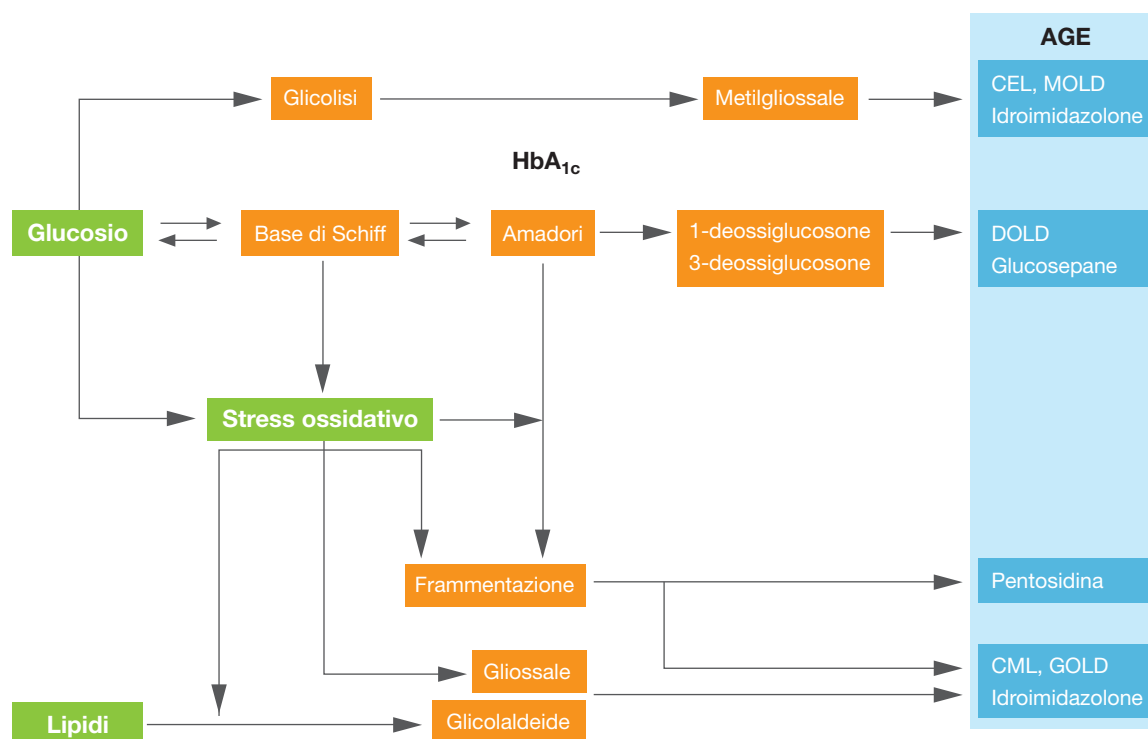
Indicatori qualitativi

1. Indici statistici di variabilità/fluttuazione:
 - numero delle ipo e iperglicemie registrate
 - deviazione standard della glicemia
 - HbA_{1c} × DS/100
 - coefficiente di variazione della glicemia
 - range medio della glicemia circadiana
 - range interquartile
 - valore M di Schlichtkrull
 - ampiezza media delle escursioni glicemiche (MAGE)
 - indice di labilità glicemica
 - LBGI (*Low Blood Glucose Index*)
 - HBGI (*High Blood Glucose Index*)
 - ADDR (*Average Daily Risk Range*)
2. Indici biologici di variabilità/fluttuazione:
 - 1,5-anidroglicotolo
 - metilglicosale

Indicatori quantitativi

Gli indicatori quantitativi testimoniano processi di glicazione che si stratificano nel lungo periodo principalmente sulle matrici proteiche (che potremmo considerare accumulatori) (Figura 1) in risposta alla loro esposizione al glucosio. La loro capacità di accumulo è funzione della loro emivita, per cui macromolecole proteiche a lento *turnover*, come quelle costituenti il tessuto

Figura 1 Schema semplificato della complessa reazione di Maillard e della formazione di alcuni prodotti della glicosilazione avanzata



CEL = carbossietillisina, MOLD = metilgliosale lisina dimero, DOLD = 3-deossiglucosone lisina dimero, CML = carbossimetillisina, GOLD = gliossalelisina dimero, Glucosepane = eterociclo di sette elementi costituiti da residui di lisina e arginina.

connettivale, registreranno per un più prolungato periodo il livello di esposizione al glucosio (valore retrospettivo a lungo termine) rispetto alle macromolecole a più rapido *turnover* (valore retrospettivo a più breve termine). I processi di glicazione non sono processi enzimatici, per cui si realizzano lentamente risentendo essenzialmente dell'effetto massa del glucosio nel tempo (livello medio di iperglicemia).

Indicatori tissutali

I prodotti finali dei processi di glicazione avanzata sono costituiti da proteine, lipidi e acidi nucleici che subiscono processi di glicazione e ossidazione in presenza di elevate concentrazioni di aldosi e che, attraverso la formazione di gruppi carbonili intermedi altamente reattivi (gliossale, metilgliossale, 3-deossiglucosone), conducono alla formazione di molecole stabili (*advanced glycation end products*, AGE). A livello pratico gli AGE costituiscono i risultati di reazioni biochi-

miche non enzimatiche tra aldosi (glucosio) e residui prevalentemente valinici delle proteine attraverso delle tappe intermedie rappresentate dalla base di Schiff (aldoimmina), dal composto stabile di Amadori (chetimmina) e dal prodotto finale AGE.

Queste molecole presentano proprietà fluorescenti per cui il loro accumulo tissutale potrebbe essere rilevato a livello cutaneo e oculare (cristallino, retina) sfruttando questa loro proprietà. È necessario però precisare che la specificità di tale indicatore è inficiata dal fatto che una quota degli AGE accumulatisi a livello cutaneo è in parte anche di origine esogena alimentare e anche dal fatto che tale quota è a sua volta influenzata dalla velocità della loro eliminazione (i livelli di AGE aumentano nell'insufficienza renale).

I danni che derivano dall'accumulo di questi prodotti sono legati da una parte alla loro capacità di formare *cross-links* a livello connettivale e dall'altra di attivare specifici recettori di membrana (RAGE) con conse-

guente attivazione di *pathways* fibrogenetiche e infiammatorie che conducono alla fibrosi d'organo (es. cardiomiopatia diabetica, insufficienza renale cronica, ecc.) (1, 2).

Proteine circolanti

Proteine citoplasmatiche (emoglobina glicata). Utilizzata fin dal 1980, l'emoglobina glicata (HbA_{1c}) è divenuta un indicatore insostituibile per la valutazione dell'esposizione dell'organismo diabetico all'eccesso di glucosio. La glicazione dell'Hb è un processo irreversibile e continuo per l'intero ciclo vitale del globulo rosso (vita media: 120 giorni; emivita: 60 giorni). I siti potenziali dell'HbA che possono essere modificati dal legame col glucosio includono i 4 residui N-terminali delle catene α e β e tutti i gruppi ϵ -amminici liberi dei 44 residui lisinici presenti nel tetramero emoglobinico. Nell'HbA_{1c} circa il 60% del glucosio è legato alle valine N terminali delle catene β e altri residui possono legarsi alle valine N-terminali delle catene α e alle lisine β 17 e β 66.

Da un punto di vista chimico la reazione si realizza in due fasi. Nella prima si forma un complesso aldoiniminico labile (base di Schiff) con un'emivita di circa 8 min; successivamente quest'ultimo si riarrangia in una forma stabile (chetoimina) con una reazione lenta caratterizzata da un'emivita di circa 5 giorni (3, 4).

Il valore percentuale dell'HbA_{1c} circolante è funzione della sua esposizione nel suo periodo vitale al livello medio di glucosio plasmatico. Pur nella variabilità interindividuale, l'HbA_{1c} testimonia in gran parte la media ponderata dei valori glicemici relativa alle 4–8 settimane precedenti il dosaggio (periodo in cui si rinnova il 25–50% della massa eritrocitaria) ed è quindi utilizzabile quale parametro retrospettivo a lungo termine del controllo metabolico. Circa il 50% dell'aumento del valore di HbA_{1c} è determinato dai livelli glicemici del mese precedente alla determinazione, il 25% dai livelli dei 30–60 giorni precedenti e il restante 25% da quelli dei 60–120 giorni precedenti alla sua misurazione.

Standardizzazione della misurazione dell'emoglobina glicata. Sulla base dei dati del *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) negli USA e di altri simili programmi in altri paesi, i metodi correnti per il dosaggio dell'HbA_{1c} sono stati finora armonizzati a metodi di riferimento che misurano una miscela di Hb glicate. Ma, al fine di ottenere un

metodo di riferimento che misuri un analita ben definito, la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) ha sviluppato una metodica che misura specificamente la concentrazione di una singola specie molecolare di HbA_{1c} (5).

Dal momento che questo metodo misura esclusivamente l'analita sintetico di una singola specie di Hb glicata (una frazione della catena β dell'Hb contenente uno stabile esoso addotto nella valina N-terminale), i valori risultano di conseguenza di 1,5–2,0 punti percentuali più bassi degli attuali valori della NGSP (6, 7) e della maggior parte dei laboratori che usano correntemente metodi equiparati a quelli del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) (8). Al fine di allineare i risultati che si ottengono con i metodi correnti con quelli ricavati con standard di riferimento della IFCC che misura un analita ben definito (utilizzato esclusivamente per la standardizzazione del dosaggio dell'HbA_{1c} e non nella routine di laboratorio!), questi risultati sono stati posti a confronto e la loro relazione può essere espressa con una semplice equazione (5):

$$\text{master equations } [\text{NGSP} = (0,915 \times \text{IFCC}) + 2,15]$$

Unità e nomenclatura. La *Committee on Nomenclature, Properties and Units* (C-NPU) della IFCC propone che si dovrebbe continuare ad usare il vecchio termine di HbA_{1c} e non A_{1c}, sebbene il termine corretto descrittivo sia *haemoglobin β -chain (blood)-N-(1-deoxyfructose-1-yl) haemoglobin β -chain; substance fraction*.

Una *consensus* è stata raggiunta in un meeting tenuosi a Milano nel maggio 2007 tra le seguenti associazioni: *American Diabetes Association*, *European Association for the Study of Diabetes*, *International Diabetes Federation* e IFCC. Gli *statements* approvati sono i seguenti (9):

- i risultati dovrebbero essere universalmente standardizzati, inclusi i sistemi di riferimento e di report
- il nuovo sistema IFCC di riferimento rappresenta l'unico valido mezzo di implementazione della standardizzazione della misura dell'HbA_{1c}
- i risultati dovranno essere riportati universalmente in unità IFCC (mmol/mol) e in unità derivate NGSP (%) usando l'equazione master IFCC-NGSP:

$$[\text{NGSP} = (0,915 \times \text{IFCC}) + 2,15]$$

- se l'*Average Plasma Glucose Study* (in corso all'epoca del meeting ma poi concluso e pubblicato) dovesse soddisfare gli specifici criteri a priori, il valore dell'*average glucose* (ADAG) derivato dal valore dell'HbA_{1c} sarà anche riportato come interpretazione dei risultati. N.B.: questo punto non è ancora stato validato!
- i target glicemici riportati nelle linee guida dovrebbero essere espressi in unità IFCC, unità derivate NGSP e come ADAG (7,10-12).

Più recentemente la IFCC ha suggerito un *timeframe* per l'implementazione della *consensus statement*:

- tutte le aziende dovrebbero implementare a livello internazionale la misurazione dell'HbA_{1c} fornendo risultati tracciabili con il sistema di riferimento IFCC
- la *deadline* per l'implementazione della tracciabilità al sistema di riferimento IFCC viene fissata al 31 dicembre 2009
- tutti i nuovi strumenti posti in vendita dopo il 1° gennaio 2010 dovranno riportare i risultati di HbA_{1c} sia nel sistema internazionale (mmol/mol) sia in unità derivate NGSP (%) (13).

Impatto della standardizzazione sulla pratica clinica.

Questa proposta del NGSP comporta (9, 14) un potenziale rischio di confusione per i pazienti e per il personale sanitario, anche per il fatto che i valori sarebbero espressi non più come percentuale della Hb totale ma in millimoli per mole di Hb e con un range di norma-

lità di 25-42 mmol/mol (Tabella 2). L'idea che tale valore di normalità possa essere reso più familiare se riportato in percentuale con un range di normalità 2,5-4,2 (più bassi all'incirca di 2 punti rispetto a quelli correntemente in uso di HbA_{1c} %) non ha trovato consenso per il fatto che i due range di valori normali non si sovrappongono esattamente e ciò potrebbe comportare il rischio di generare la sensazione (errata) che molti pazienti possano essere in buon controllo, fenomeno verificatosi in Svezia, paese che con il Giappone e gli USA ha adottato il nuovo sistema IFCC (15).

Al fine di eliminare la discrepanza tra le unità di misura della HbA_{1c} (mmol/mol) e della glicemia (mg/dL), è stato inoltre proposto dal *The A_{1c}-Derived Average Glucose (ADAG) Study Group* l'adozione del valore derivato dall'HbA_{1c} di glicemia media *A_{1c}-derived average glucose* (ADAG) ottenibile con l'equazione:

$$\text{ADAG mg/dL} = 28,7 \times A_{1c} - 46,7$$

(R² = 0,84, p < 0,0001). Questa è stata ricavata da una casistica di 507 pazienti reclutati presso 10 centri internazionali (159 diabetici tipo 2, 168 diabetici tipo 1 e 80 non diabetici) e utilizzando circa 2700 valori glicemici ottenuti per ciascun paziente nei 3 mesi precedenti. La glicemia media (*average glycemia*, AG) è stata calcolata combinando i risultati pesati del *continuous glucose monitoring* di almeno 2 giorni consecutivi per quattro volte nei tre mesi dello studio con i 7 punti di automonitoraggio capillare effettuato per 3 giorni alla settimana.

Tabella 2 Unità di misura e valori soglia per l' HbA_{1c} standardizzata IFCC e confronto con i valori attuali riferiti al sistema NGSP

	Valori attuali*	Valori riferibili al sistema di riferimento IFCC
Intervallo di riferimento (soggetti non diabetici)	4-6%	25-42 mmol/mol
Target di trattamento nei soggetti diabetici°	<7%	<53 mmol/mol
Target per il cambiamento della terapia°	>8%	>64 mmol/mol

* Riferiti a metodiche allineate al National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), ° Secondo le raccomandazioni ADA

na nello stesso periodo. Nella **Tabella 3** sono riportati i valori corrispondenti di AG per ogni punto percentuale di HbA_{1c}. Si può facilmente notare, però, l'elevata ampiezza degli intervalli di confidenza. Quest'ultimo dato rende difficile accettare la proposta che i laboratori (tra l'altro non sarebbe loro compito), al fine di rendere più comprensibile per il paziente il fenomeno dell'esposizione glicemica espresso in termini a loro più familiari (mg/dL), sostituiscano direttamente il valore di HbA_{1c} con quello dell'eAG (*estimated average glucose*, preferibile all'acronimo ADAG) espresso in mg/dL (analogamente come per il colesterolo LDL o per il *glomerular filtration rate* (GFR) stimato).

Comunque, a prescindere dalle problematiche inerenti all'implementazione del dosaggio dell'HbA_{1c}, è necessario precisare che la relazione tra eAG e valore di HbA_{1c} non è costante e risente di diversi fattori.

1. Parte dell'incongruenza tra i valori di HbA_{1c} e la glicemia media giornaliera è legata al fatto che la glicazione della Hb dipende maggiormente dalla media ponderata dei valori glicemici piuttosto che dalla loro media aritmetica, nel senso che nel periodo di monitoraggio i tempi di persistenza di ciascun valore di un profilo glicemico che partecipa alla media aritmetica possono avere una durata differente

rispetto agli altri della stessa giornata e quindi pesare differentemente nei processi di glicazione ma non nella media aritmetica (16).

2. A parità di media delle glicemie giornaliere il corrispondente valore di HbA_{1c} è differente a seconda che il paziente provenga da uno stato di mediocre compenso e progredisca verso uno di discreto o di buon compenso ovvero proceda in senso opposto (17).
3. Effetto barriera all'ingresso di glucosio della membrana eritrocitaria che è differente tra i vari individui (al contrario della fruttosamina che origina da proteine extracellulari) (18).
4. Nei soggetti con ipotestosteronemia (frequenti tra i diabetici) la vita media degli eritrociti (al contrario della fruttosamina) è più breve e di conseguenza anche il tempo della loro esposizione al glucosio circolante, con conseguente riduzione della glicosilazione dell'Hb (19).
5. Nei soggetti con insufficienza renale cronica di grado medio severo si potrebbe verificare la formazione di un eccesso di Hb carbamidata. Nei soggetti sani l'emoglobina carbamidata rappresenta lo 0,2–0,4% dell'Hb totale, ma negli uremici può salire fino al 3% e ciò potrebbe portare a un aumento dell'HbA_{1c} di circa il 3% se l'Hb carbamidata interferisce con alcune metodiche impiegate nella determinazione dell'HbA_{1c}. Anche l'attivazione dell'eritropoiesi, come dopo terapia marziale e acido folico/vitamina B₁₂, disturba il rapporto tra eAG e HbA_{1c}.

Tabella 3 Stima della glicemia media (eAG) per valore di HbA_{1c}

A _{1c} (%)	eAG mg/dL*
5	97 (76–120)
6	126 (100–152)
7	154 (123–185)
8	183 (147–217)
9	212 (170–249)
10	240 (193–282)
11	269 (217–314)
12	298 (240–347)

I dati in parentesi sono 95% CI.

*Regressione lineare eAG (mg/dL) = 87 x A_{1c} - 46,7

Applicazione clinica dell'emoglobina glicata. Dal punto di vista pratico, è stato dimostrato che nei soggetti con HbA_{1c} elevata il contributo dell'iperglicemia a digiuno o basale alla formazione dell'HbA_{1c} è maggiore rispetto a quello apportato dalla post-prandiale, mentre nei soggetti con valori di HbA_{1c} prossimi al valore target sarebbe maggiore il contributo delle iperglicemie post-prandiali. Nei soggetti con HbA_{1c} intorno ai valori di 8,0% i contributi dell'iperglicemia basale e post-prandiale sembrano equiparabili.

Per ciò che riguarda l'associazione tra un singolo valore glicemico di un profilo giornaliero con il valore dell'HbA_{1c}, è stato dimostrato che nel DMT1 la più forte associazione è espressa dalla glicemia *bed-time* (20), mentre nel DMT2 è espressa dalla glicemia pre-prandiale probabilmente perché questa riflette meglio la glicemia basale (21).

Proteine plasmatiche (fruttosamina). Il termine fruttosamina, che sta per 1-amino-1-deossifruttosio, si riferisce alle proteine glicate (da non confondere con le glicoproteine) e in gran parte all'albumina glicata. Una fruttosamina è una chetoamina che deriva dalla reazione non enzimatica tra un esoso (di solito glucosio) e una proteina (in genere albumina per il plasma) che ne subisce quindi una modificazione post-trasla-zionale.

In virtù della vita media più breve dell'albumina plasmatica (20 giorni circa) rispetto a quella dell'Hb, la fruttosamina è un indicatore retrospettivo a più breve termine del controllo glicemico ma, per lo stesso motivo, possiede una maggior prontezza a registrarne le variazioni (22). È stato riportato, infatti, che i valori di fruttosamina si riducono del 37% dopo una settimana di migliorato controllo glicemico nei soggetti con storia di scarso controllo metabolico, laddove negli stessi pazienti i valori di HbA_{1c} si riducono solo dell'8%. In ratti diabetici, in condizioni di sospensione insulinica, le variazioni della fruttosamina si registrano dopo soli 3 giorni mentre quelle dell'HbA_{1c} dopo 8 giorni. Al contrario, la reintroduzione della terapia insulinica riporta ai valori basali la fruttosamina nel giro di circa 3 giorni e l'HbA_{1c} in circa 15 giorni (23, 24). Ne deriva che una appropriata indicazione al suo dosaggio potrebbe essere, in aggiunta ad altri indicatori, il monitoraggio glicemico in gravidanza. Il dosaggio della fruttosamina non è indicato invece nelle condizioni associate ad un accelerato turnover dell'albumina (es. sindrome nefrosica) perché, in questi casi, si accorcerebbero i suoi tempi di esposizione al glucosio circolante.

Emoglobina glicata e fruttosamina indicatori incompleti del compenso metabolico

Sia l'HbA_{1c} sia la fruttosamina hanno comunque una scarsa sensibilità a registrare le rapide variazioni iperglicemiche. È stato dimostrato, infatti, che l'HbA_{1c} può persistere su valori normali in soggetti in cui si verificano variazioni rapide della glicemia post-prandiale anche al di sopra di 200 mg/dL. D'altra parte la riduzione delle iperglicemie post-prandiali, mediante l'uso di analoghi di insulina, non si associa a sostanziali variazioni dei valori dell'HbA_{1c}. Pertanto, né l'HbA_{1c} né la fruttosamina possono essere considerate indicatori completi della qualità del **compenso metabolico** della

malattia diabetica, se per **compenso metabolico** si intende il raggiungimento di una condizione di esposizione e **variabilità glicemica** il più vicino possibile a quella fisiologica.

La **variabilità glicemica** rappresenta la frequenza e l'ampiezza della fluttuazione intorno alla media dei valori glicemici.

L'**esposizione** rappresenta la media delle glicemie di un determinato periodo di tempo di osservazione.

Per questo motivo il dosaggio dell'HbA_{1c} dovrà essere accoppiato a indicatori che riflettano la variabilità o le fluttuazioni della glicemia. A questo proposito, un cambiamento importante nella gestione del paziente diabetico è avvenuto nel decennio tra il 1970 e il 1980 grazie alla disponibilità dell'automonitoraggio del glucosio ematico (SMBG) mediante glucometri. Il SMBG rivela il livello di glucosio ematico attuale che può variare nel corso della giornata fino al 50% del suo valore medio nei soggetti sani, ma fino a 10 volte nei pazienti affetti da DM. Il SMBG consente di derivare una serie di indicatori di compenso glicemico che ci permettono di valutare se il valore glicemico medio della giornata (MBG) è associato a significative escursioni glicemiche (*mean amplitude glucose excursion*, MAGE) e di conseguenza consentono di modulare e correggere l'impostazione dietetica e la relativa prescrizione farmacologica. Un altro test utilizzato negli studi clinici è la media di variabilità glicemica da giorno a giorno (*mean of daily difference*, MODD) che offre un'idea globale dell'adeguatezza del controllo metabolico.

Un pratico indicatore di variabilità glicemica, suggerito da Hirsch, è la deviazione standard (DS) che sarebbe raccomandabile mantenere a un valore inferiore alla metà della glicemia media:

$$DS < \frac{\text{glicemia media}}{2}$$

Per esempio, se la glicemia media del paziente fosse 150 mg/dL, il target dovrebbe essere DS < 75.

Il target ideale dovrebbe essere invece:

$$DS < \frac{\text{glicemia media}}{3}$$

Ma è un risultato difficile da raggiungere nei pazienti affetti da DMT1.

Un'altra modalità di esprimere la variabilità potrebbe essere il prodotto tra HbA_{1c} e DS della media glicemica diviso 100:

$$\frac{HbA_{1c} \times DS}{100}$$

maggiore è la variabilità, più elevati saranno il valore e il rischio di complicanze.

Gli indici di Kovatchev

La curva di distribuzione del SMBG non è log-normale e, pertanto, su di essa non si possono applicare molte delle formule statistiche.

Questi problemi vengono superati con l'adozione degli indici di Kovatchev (Tabella 4) che consentono di trasformare la curva dei valori dell'autocontrollo glicemico facendole assumere una distribuzione normale e permettono anche di ricavare indici predittivi di ipoglicemia o iperglicemia. Ad ogni valore della "nuova" curva viene assegnata una percentuale di rischio di ipo o iperglicemia (25).

Il *Low Blood Glucose Index* (LBGI) viene calcolato sommando i rischi ipoglicemici giornalieri e dividendo per il numero totale dei giorni considerati. L'uso di algoritmi basati sull'LBGI ha permesso di predire il

58–60% degli episodi di ipoglicemia severa.

L'*High Blood Glucose Index* (HBGI) viene calcolato sommando i rischi iperglicemici giornalieri e dividendo per il numero totale dei giorni considerati. L'uso di algoritmi basati sull'HBGI permette di predire casi di iperglicemia.

Combinati insieme, questi indici si sono dimostrati utili per l'impostazione del trattamento finalizzato a minimizzare i rischi di ipo e iperglicemie. Questi due indicatori, però, fanno riferimento alla DS che ha un valore relativo al valore della sua media e non assoluto. Al fine di superare questo limite, recentemente è stato validato il seguente indice della variabilità glicemica dotato di potere predittivo sia dell'iper sia dell'ipoglicemia: il range del rischio medio giornaliero (*Average Daily Risk Range*, ADRR), una variabile anch'essa ricavata dai dati dell'SMBG. Esso combina LBGI e HBGI fornendo un unico indice di predittività del rischio di future variazioni ipo/iperglicemiche.

I suoi valori sono stati stratificati in categorie di rischio minimo, basso, moderato, elevato.

La formula per calcolarlo si basa su un campionamento glicemico di 2–4 settimane con una frequenza di almeno 3 rilievi glicemici giornalieri e relativi ad almeno 14 giorni di valutazione.

I vantaggi clinici derivanti dall'utilizzo dell'ADRR sono:

- predittività in egual misura degli eventi futuri sia di ipoglicemia sia di iperglicemia in entrambi i tipi di diabete

Tabella 4 **Confronto dei tempi di risposta di diversi indicatori glicemici**

Parametri	HbA _{1c}	Fruttosamina	1,5-anidroglicotolo
Tempo richiesto per ottenere cambiamenti significativi	1-3 mesi	1-2 settimane	1-3 giorni
Possibilità di riflettere la glicemia media	++	++	+
Possibilità di riflettere le escursioni glicemiche/iperglicemie post-prandiali	+	+	++
Grado di variazione	Ristretto	Ristretto	Ampio
Associazione con le complicanze	++	?	?
Le maggiori variazioni si verificano nel passaggio da	Iperglicemia moderata a severa	Iperglicemia moderata a severa	Iperglicemia lieve a moderata

- possibilità di fornire dei *cut-off* ben definiti in virtù del fatto che l'ADRR è una misura assoluta
- possibilità di utilizzare i dati dell'autocontrollo eseguiti di routine dai pazienti diabetici
- possibilità di utilizzare alcuni glucometri dotati di software per calcolare direttamente questo indice.

Marker biologici di variabilità

Le variazioni improvvise della glicemia producono una serie di risposte metaboliche che possono essere valutate e quindi adottate come indicatori di fluttuazione glicemica. Questi possono essere distinti in:

- indicatori positivi (i cui livelli aumentano all'aumentare improvviso della glicemia). Tra questi il metilgliosale (il carbonile implicato nella formazione degli AGE) e il desossiglucosone (26)
- indicatori negativi (i cui livelli diminuiscono con l'aumentare dei valori glicemici).

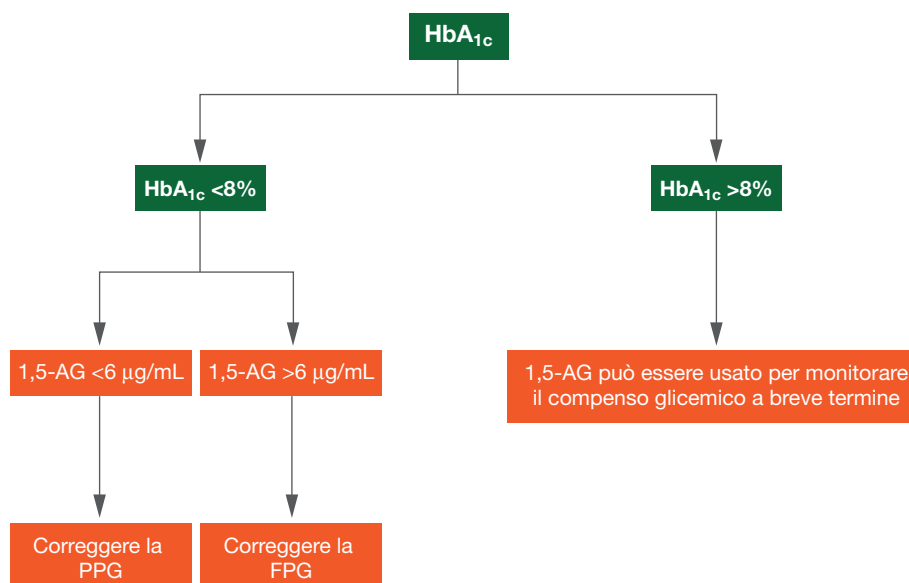
L'1,5-anidroglicitolio (1,5-AG) è un polialcool presente a livello plasmatico e per il 90% è di provenienza alimentare. Particolarmente ricca ne è la soia (22,6 µg/g), mentre riso e pasta ne contengono 1,8-3,8 µg/g. L'*intake* medio si aggira intorno a 4,4 mg/die (27). 1,5-AG e glucosio competono per lo stesso trasportatore

del riassorbimento tubulare per cui la condizione caratterizzata da una presenza eccessiva di glucosio nel filtrato glomerulare (per es. iperglicemia postprandiale) comporterà una saturazione dei trasportatori da parte del glucosio a spese della capacità di trasporto dell'1,5-AG che di conseguenza subirà un aumento della sua eliminazione urinaria. In tale situazione si assisterà, pertanto, a una riduzione dei livelli plasmatici di 1,5-AG (28, 29) (Tabella 4).

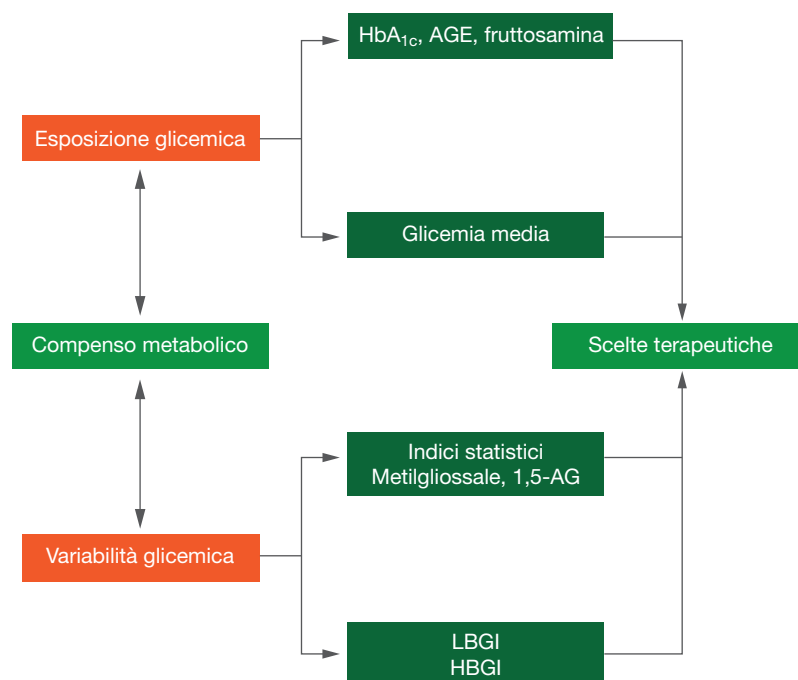
Per tale motivo la misurazione dell'1,5-AG può avere particolarmente utilità nei soggetti con HbA_{1c} non superiore all'8%, secondo la Figura 2.

In conclusione, gli indicatori glicemici in virtù delle loro specifiche caratteristiche biologiche e statistiche si inseriscono come strumenti irrinunciabili nel *management* della malattia diabetica. Il loro utilizzo permette di svelare infatti le differenti alterazioni del compenso metabolico, quali quelle relative al grado di esposizione glicemica, così come quelle associate alla sua variabilità e alle sue fluttuazioni glicemiche, caratteristiche sempre più enfatizzate nella loro importanza patogenetica delle complicanze croniche del diabete. L'impiego degli indicatori, quindi, permette di correggere e di ottimizzare l'approccio terapeutico della malattia diabetica secondo l'algoritmo riportato in Figura 3.

Figura 2 Algoritmo per l'utilizzo dell'1,5-anidroglicitolio (AG)



FPG = glicemia a digiuno; PPG = glicemia postprandiale

Figura 3 **Algoritmo per l'impiego degli indicatori glicemici**

Bibliografia

- Meerwaldt R, Lutgers HL, Links TP, et al. Skin autofluorescence is a strong predictor of cardiac mortality in diabetes. *Diabetes Care* 30: 107–112, 2007.
- Lapolla A, Piarulli F, Sartore G, et al. Advanced glycation end products and antioxidant status in type 2 diabetic patients with and without peripheral artery disease. *Diabetes Care* 30: 670–676, 2007.
- Mosca A. La determinazione dell'emoglobina glicata nel sangue umano: attualità e prospettive. *Biochimica Clinica* 32: 28–35, 2008.
- Mosca A, Paleari R. Standardization schemes for hemoglobin A1c determination In: *Monitoring Glycaemic Control in the Diabetic Patient*. John WG, Ed. London, Harcourt Health Communications, Mosby International, pp. 137–150, 2001.
- Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med* 40: 78–89, 2002.
- Sacks DB; ADA/EASD/IDF Working Group of the HbA1c Assay. Global harmonization of hemoglobin A1c. *Clin Chem* 51: 681–683, 2005.
- Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson J-O, Miedema K, Barr J, Goodall I, Hoshino T, John WG, Kobold U, Little R, Mosca A, Mauri P, Paroni R, Susanto F, Takei I, Thienpont L, Umemoto M, Wiedmeyer HM, the IFCC Working Group on HbA1c Standardization. IFCC reference system for measurement of haemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: A method-comparison study. *Clin Chem* 50: 166–174, 2004.
- Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer H-M, et al. The National Glycohemoglobin Standardization Program: A 5-year progress report. *Clin Chem* 47: 1985–1992, 2001.
- The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation Consensus Committee. Consensus Statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement. *Diabetes Care* 30: 2399–2400, 2007.
- Kobold U, Jeppsson J, Dulffer T, et al. Candidate reference methods for hemoglobin A1c based on peptide mapping. *Clin Chem* 43: 1944–1951, 1997.
- Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, Miedema K, Mosca A, Mauri P, Paroni R, Thienpont L, Umemoto M, Weykamp C; International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med* 40: 78–89, 2002.
- Nordin G, Dybkaer R. Recommendation for term and measurement unit for "HbA1c." *Clin Chem Lab Med*. In press.
- Implementation of standardization of HbA1c measurement. Summary of the meeting with manufacturers held in Milan, Italy, December 12, 2007. *Clin Chem Lab Med* 46: 573, 2008.
- Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement. *Diabetologia* 51: 1111–1114, 2008.

15. Hanas R. Psychological impact of changing the scale of reported HbA1c results affects metabolic control. *Diabetes Care* 25: 2110–2111, 2002.
16. Treviño G. The problem with ADAGE (A1c-Derived Average Glucose Equivalent). *MedGenMed* 9: 43, 2007.
17. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Variability in the relationship between mean plasma glucose and HbA1c: Implications for the assessment of glycemic control. *Clinical Chemistry* 53: 897–901, 2007.
18. Khera PK, Joiner CH, Carruthers A, et al. Evidence for interindividual heterogeneity in the glucose gradient across the human red blood cell membrane and its relationship to hemoglobin glycation. *Diabetes* 57: 2445–2452, 2008.
19. Fukui M, Tanaka M, Hasegawa G, et al. Association between serum bioavailable testosterone concentration and the ratio of glycated albumin to glycated hemoglobin in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 31: 397–401, 2008.
20. Hillman N, Herranz L, Grande C, et al. Is HbA1c influenced more strongly by preprandial or postprandial glycemia in type 1 diabetes? *Diabetes Care* 25: 1100–1101, 2002.
21. Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S, et al. Plasma glucose levels throughout the day and HbA(1c) interrelationships in type 2 diabetes: Implications for treatment and monitoring of metabolic control. *Diabetes Care* 24: 2023–2029, 2001.
22. Parfitt VJ, Clark JD, Turner GM, Hartog M. Use of fructosamine and glycated haemoglobin to verify self blood glucose monitoring data in diabetic pregnancy. *Diabet Med* 10:162–166, 1993.
23. Kennedy L, Mehl TD, Riley WJ, Merimee TJ. Non-enzymatically glycosylated serum protein in diabetes mellitus: An index of short-term glycaemia. *Diabetologia* 21: 94–98, 1981.
24. Day JF, Ingebrechtsen CG, Ingebrechtsen WE, et al. Non-enzymatic glycosylation of serum proteins and hemoglobin: Response to changes in blood glucose levels in diabetic rats. *Diabetes* 29: 524–527, 1980.
25. Kovatchev BP, Otto E, Cox D, et al. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. *Diabetes Care* 29: 2433–2438, 2006.
26. Beisswenger PJ, Howell SK, O'Dell RM, et al. Dicarbonyls increase in the postprandial period and reflect the degree of hyperglycemia. *Diabetes Care* 24: 726–732, 2001.
27. Dungan KM. 1,5-anhydroglucitol as a marker of short term glycemic control and glycemic excursions. *Exp Rev Mol Diagn* 8: 9–19, 2008.
28. Yamanouchi T, Akanuma Y, Toyota T, et al. Comparison of 1,5-anhydroglucitol, HbA1c, and fructosamine for detection of diabetes mellitus. *Diabetes* 40: 52–57, 1991.
29. Yamanouchi T, Inoue T, Ogata E, et al. Post-load glucose measurements in oral glucose tolerance tests correlate well with 1,5-anhydroglucitol, an indicator of overall glycaemic state, in subjects with impaired glucose tolerance. *Clin Sci (Lond)* 101: 227–233, 2001.

