

Partecipazione e Iscrizione

Con il patrocinio di

ASLBA

Chimica Clinica)
di Laboratorio)
Diagnostica Clinica)
di Grotte (BA)
di Rotondo (FG)

Diagnostica di Laboratorio del Diabete di tipo 1 e 2... quasi un'intervista fra Clinico e Medico di Laboratorio

lia
ca,
ne,
ria

Segreteria Scientifica

Dr. Antonio De Santis
U.O.C. Laboratorio di Analisi Cliniche
e Microbiologiche
P.O. San Paolo – Bari

Dr. Franco Magliene
Laboratorio Analisi
Ospedale di Venosa
Tel. 0972.39231

C. Ottomano

Laboratorio Analisi

A.O. Ospedali Riuniti di Bergamo

R. Trevisan

Diabetologia

O 2010
Palace

Per il supporto organizzativo si ringrazia

Abbott, Beckman, Biorad, Dasit, Dia Sorin, Ortho Clinical Diagnostic, Phadia,
Roche Diagnostics, Siemens, Teknolab, Tosoh



E.C.M.

Educazione Continua in Medicina

Le principali forme di diabete



Tipo 1

5 - 10%

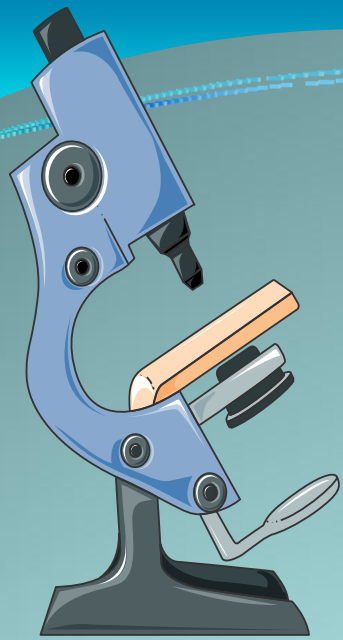


Tipo 2

90 - 95%

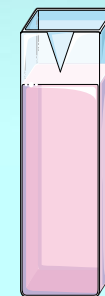
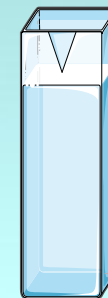
LADA (NIRAD)

- **LADA: Latent Autoimmune Diabetes of the Adult**
- **NIRAD: Non-Insulin Requiring Autoimmune Diabetes**
- Insorge nell'adulto, inizialmente assomiglia al diabete di tipo 2, ma poi richiede, nella maggioranza dei pazienti, l'uso di insulina
- Magro o normopeso
- Età > 40 anni
- Fam per Diabete.



Diagnostica del diabete di tipo 1

Laboratorio



Tests principali per la diagnosi di diabete di tipo 1

● GENETICI

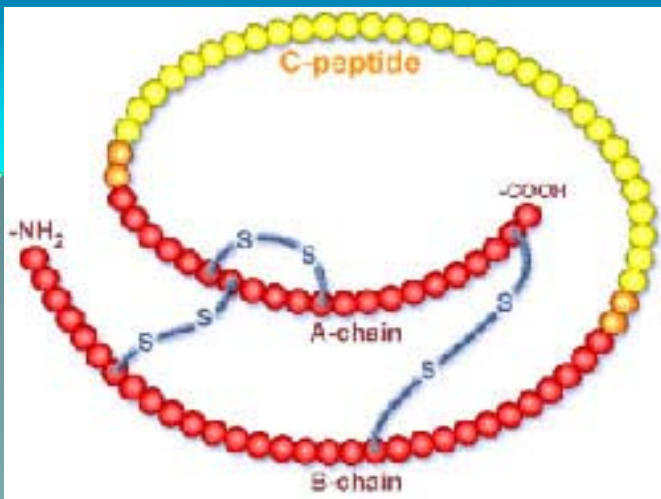
- HLA (DR3/DR4)
- Altri geni

● IMMUNOLOGICI

- Autoanticorpi (GAD, IA2, Insulina, ICA)

● METABOLICI

- Glicemia
- Chetonuria
- C-peptide basale e dopo stimolo



C-peptide

Cos'è: Il C-peptide è una frazione proteica immessa dal pancreas nel sangue in quantità pari all'insulina. Attraverso il dosaggio di questa sostanza si può avere una valutazione precisa della quantità di insulina prodotta dal pancreas.

Utilità diagnostica

Il dosaggio di questo peptide è utile per la diagnosi di:

- diabete insulino dipendente
- Riserva endogena di insulina
- Cause di ipoglicemia
- Sindromi con insulino-resistenza (NASH, POCS)
- Follow-up trapianto di pancreas

Reviews/Commentaries/ADA Statements

ADA WORKGROUP REPORT

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

THE INTERNATIONAL EXPERT COMMITTEE*

DIABETES CARE, VOLUME 32, NUMBER 7, JULY 2009

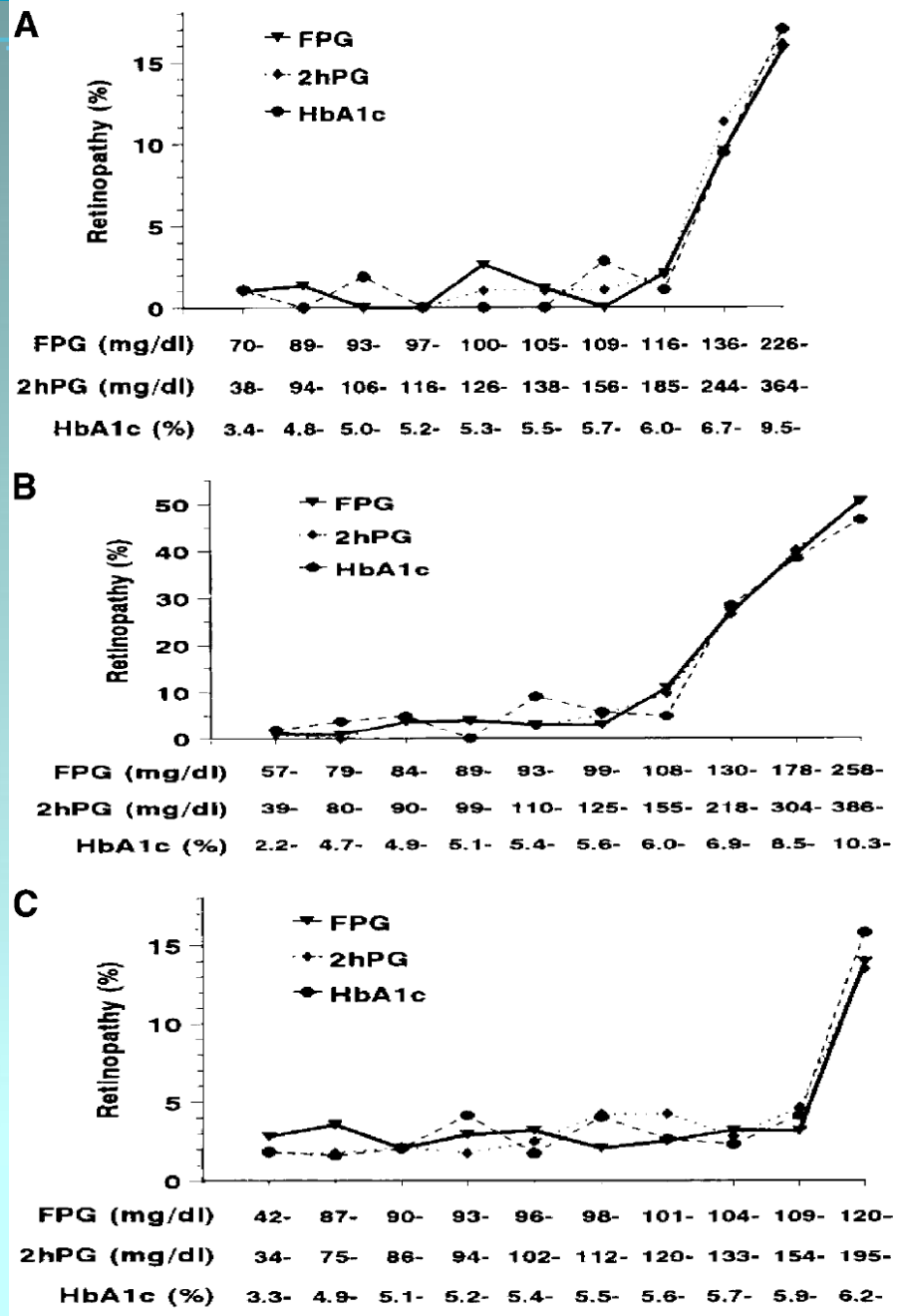


Figure 1—Prevalence of retinopathy by deciles of the distribution of FPG, 2HPG, and A1C in Pima Indians (A), Egyptians (B), and 40- to 74-year-old participants in NHANES III (C). Adapted with permission from ref. 17.



STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO

2009-2010

Edizioni

infomedica
FARMACI E PRATICHE MEDICHE

A. CRITERI DIAGNOSTICI

RACCOMANDAZIONI

▶ In *assenza* dei sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale), la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro, confermato in almeno due diverse occasioni di:

- glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (con dosaggio su prelievo eseguito al mattino, alle ore 8 circa, dopo almeno 8 ore di digiuno)

oppure

- glicemia ≥ 200 mg/dl 2 ore dopo carico orale di glucosio (eseguito con 75 g)

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

oppure

- HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ (solo con dosaggio standardizzato secondo raccomandazioni di cui a pag. 30)

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A*)

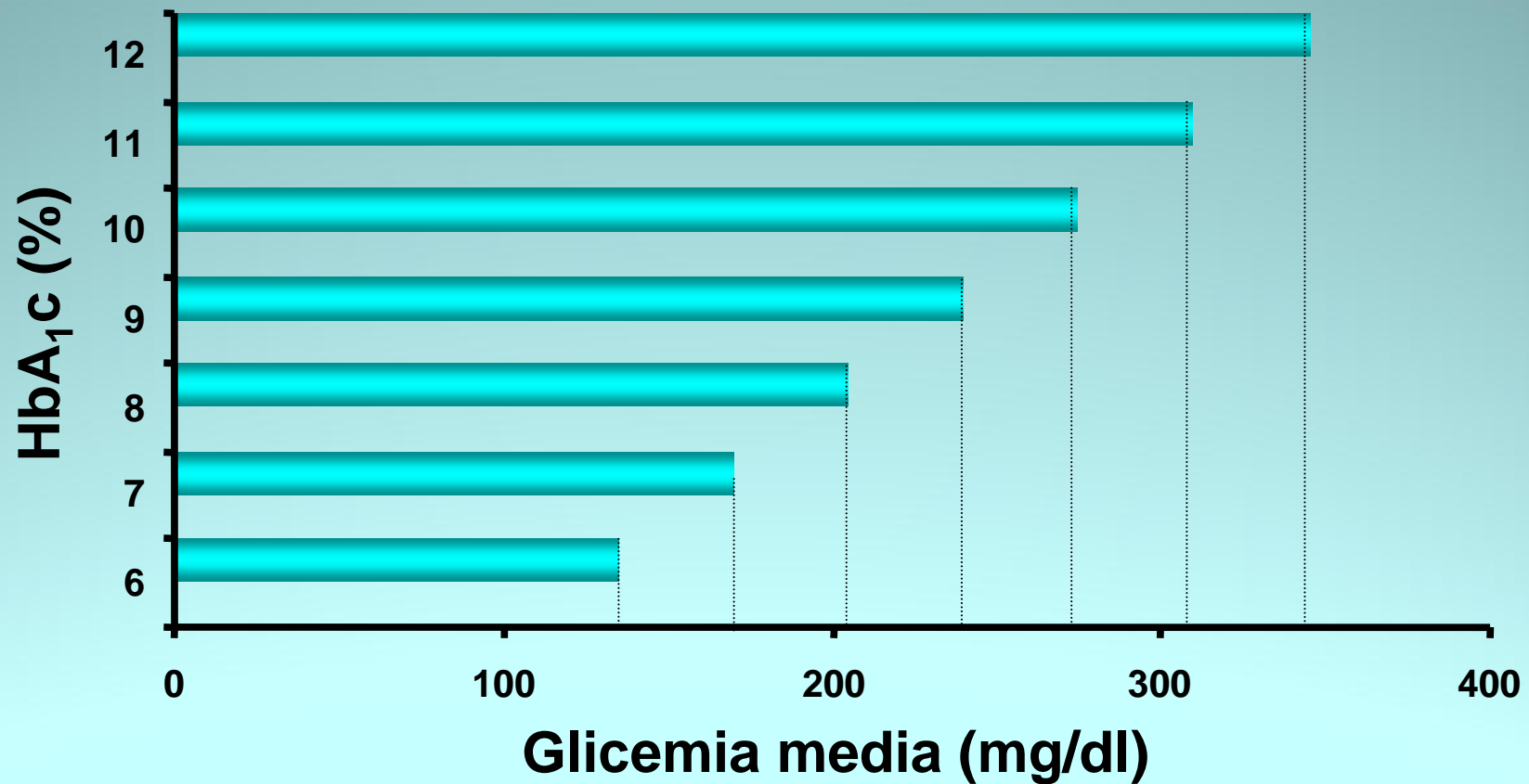
* A condizione che il dosaggio dell'HbA_{1c} sia standardizzato, allineato a IFCC e che si tenga conto dei fattori che possono interferire con il dosaggio della glicata.

▶ I seguenti valori dei principali parametri glicemici sono considerati meritevoli di attenzione in quanto identificano soggetti a rischio di diabete e di malattia cardiovascolare, per i quali, comunque, dovrebbe essere evitato l'uso del termine pre-diabete:

- glicemia a digiuno 100-125 mg/dl (condizione nota anche come alterata glicemia a digiuno o *impaired fasting glucose* o IFG)
- glicemia 2 ore dopo carico orale di glucosio 140-199 mg/dl (condizione nota come ridotta tolleranza ai carboidrati o *impaired glucose tolerance* o IGT).
- HbA_{1c} 6,00-6,49% (solo con dosaggio allineato con il metodo DCCT/UKPDS)

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Rapporto tra Glicemia Media e HbA_{1c} nello Studio DCCT



DETERMINAZIONE DI HbA_{1c}

PRINCIPIO	TECNICHE ANALITICHE
Carica elettrica	cromatografia scambio ionico (HPLC, microcolonnine)
Glucosio	cromatografia di affinità (HPLC, microcolonnine)
Epitopi	immunochimiche

**LA FRAZIONE
EMOGLOBINICA
MISURATA
DIPENDE DALLA
TECNICA USATA!**

- **PROGRAMMI NAZIONALI DI ARMONIZZAZIONE**
 - Stati Uniti: “National Glycohemoglobin Standardization Program”
 - Svezia
 - Giappone
- **PROGRAMMA INTERNAZIONALE DI STANDARDIZZAZIONE**
 - Definizione misurando (HbA_{1c})
 - Sistema Metrologico di Riferimento
“International Federation of Clinical Chemistry” (IFCC)

Opinione del Gruppo di studio del Diabete sulla refertazione dell'HBA1c standardizzata: cause di ambiguità diagnostica
(approvata di Direttivo SIBioC Marzo 2010)

- Diabete di tipo I in rapida evoluzione
- Gravidanza
- HB varianti e talassemia major
- Malaria
- Anemia emolitica e anemia sideropenica
- Emorragia recente, trasfusione recente
- Splenectomia
- Uremia
- Pazienti HIV positivi in terapia anti-retrovirale
- Farmaci (Eritropoietina ed altri farmaci che interagiscono con l'eritropoiesi)

Opinione del Gruppo di studio del Diabete sulla refertazione dell'HBA1c standardizzata : cause di ambiguità diagnostica
(approvata di Direttivo SIBioC Marzo 2010)

- Iperbilirubinemia
- Ipertrigliceridemia
- Leucocitosi

In questi casi è necessario effettuare il dosaggio, in HPLC, dopo lavaggio delle emazie

Variabilità biologica

- **Intraindividuale (CV_I)**
 - Ampiezza delle oscillazioni di una grandezza di un individuo attorno ad un punto omeostatico.
- **Interindividuale (CV_G)**
 - Variabilità dei valori assunti dal punto omeostatico nei diversi individui.

Variabilità Biologica e relativi traguardi analitici

Analita	CVi	CVg	I%	B%	ET%
Glucosio	5,7	6,9	2,9	2,2	6,9
HBA _{1c}	?	?	?	?	6,7

CVi : Variabilità Biologica Intraindividuale

CVg : Variabilità Biologica Interindividuale

I(%): Traguardo di Imprecisione ($0,5 \text{ CVi}$)

B(%): Traguardo di Inesattezza ($(0,25 \text{ CVi}^2 + \text{CVg}^2)^{1/2}$)

ET(%): Errore Totale Accettabile ($B + 1,65 \text{ I}$)

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, Mariarosa Carta³, Maria Ludovica Genna⁴, Carlo B. Giorda⁵, Rosangela Ghidelli⁶, 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, INRCA 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

Obiettivi del Gruppo di lavoro GLAD

- Definire l'errore totale accettabile per la misura della HBA_{1c}
- 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
- Decidere quale unità di misura adottare per la refertazione della HBA_{1c}
- Decidere le fasi e la tempistica del processo di implementazione della standardizzazione a livello nazionale
- Definire le strategie per avviare la campagna di informazione

Errore totale accettabile per la misura della HBA1c

- Non si può far ricorso alla Variabilità Biologica per la definizione dei traguardi Analitici
- Il traguardo è fissato partendo dagli esiti dello studio DCCT
- Il traguardo dell'errore totale non dovrebbe eccedere lo $(+/-)0,5\%$ di HBA1c
- Questo consente di non etichettare mai come negativi i soggetti che abbiano $ABA1c = 7,5\%$ essendo sotto scadente controllo glicemico un soggetto con $ABA1c > 8,0\%$
- Esempi di performance desiderabili: $CV\%=3$ e $Bias\%=1,8$ oppure $CV\%=1,0$ e $Bias\%=5,1$

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.

Unità di misura da utilizzare

Correlazione tra i valori dell'HbA_{1c} in unità derivate % e in unità mmol/mol

HbA _{1c} VALORI ATTUALI (ALLINEATI AL DCCT) %	HbA _{1c} VALORI NUOVI (ALLINEATI ALL'IFCC) mmol/mol
4,0	20
5,0	31
6,0	42
7,0	53
8,0	64
9,0	75
10,0	86

- Intervallo di riferimento per soggetti non diabetici (allineato al DCCT): 4,0-6,0%.
- Intervallo di riferimento per soggetti non diabetici (allineato all'IFCC): 20-42 mmol/mol.

La relazione tra le due unità di misura, ricavata dalla pubblicazione citata è la seguente:

$$\begin{aligned} \text{HbA}_{1c} \text{ "allineata DCCT" (\%)} &= \\ &= (0,0915 \times \text{HbA}_{1c} \text{ "allineata IFCC" [mmol/mol]}) + 2,15 \end{aligned}$$

eAG calcolato tramite l'equazione dello studio ADAG: limiti

1) Mancata inclusione di

- Adolescenti
- Donne in gravidanza
- Pazienti nefropatici
- Soggetti di origine asiatica

2) Limiti fiduciali troppo ampi

3) Nessun valore aggiunto nell'espressione dell'eAG attraverso un'equazione che non include altri parametri ma solo valori numerici

Tempistica e strategia di implementazione

- A partire dall' **1 gennaio 2010** i risultati dell'HBA_{1c} saranno espressi sia in unità allineate al sistema DCCT (%), che in unità standardizzate IFCC (mmol/mol)
- A partire dall' **1 gennaio 2012** i risultati dell'HBA_{1c} saranno refertati solo in unità standardizzate IFCC (mmol/mol)
- Coinvolgeretutti i Medici Specialisti e non che siano chiamati a curare i Diabetici e persino i Pazienti stessi
- Coinvolgere tutte le Società Scientifiche comunque coinvolte nella diagnosi e nella cura del Diabete

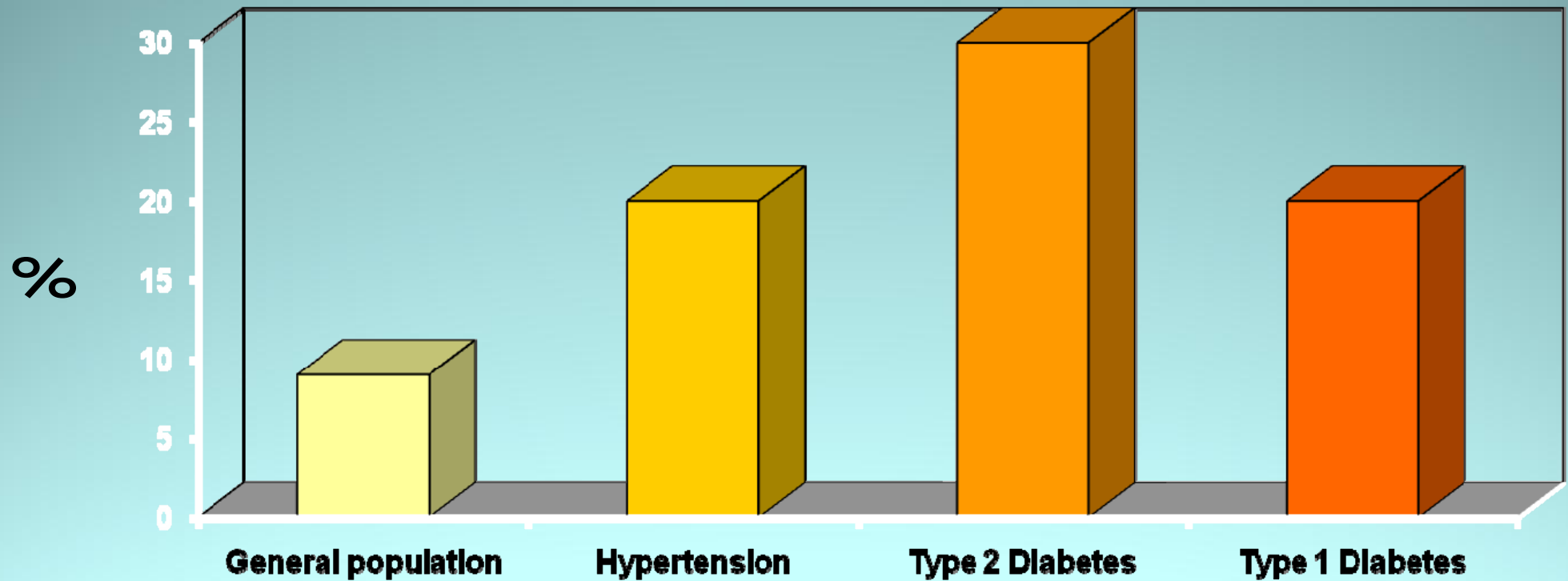
- ▶ Nei soggetti con IFG, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio di diabete, può essere utile l'esecuzione del test con carico orale di glucosio per una migliore definizione diagnostica e prognostica del disturbo metabolico. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)**

OGTT CLASSICO (75 gr di glucosio)

NOME PROFILO	LA-10160 PROF-OGTT CLASSICO				
ESAME	COD. INTERNO	DESC. ESAME	COD. NOMENCLATORE	DESC. NOMENCLATORE	COSTO
Prelievo	LA-1000	PRELIEVO DI SANGUE VENOSO	91.49.2	PRELIEVO DI SANGUE VENOSO	2,60
Glicemia a 0' Glicemia a 60' Glicemia a 120'	LA-1191	CURVA GLICEMICA DA CARICO (3 prel)	90.26.4	GLUCOSIO (Curva da carico 3 det.)	2,45

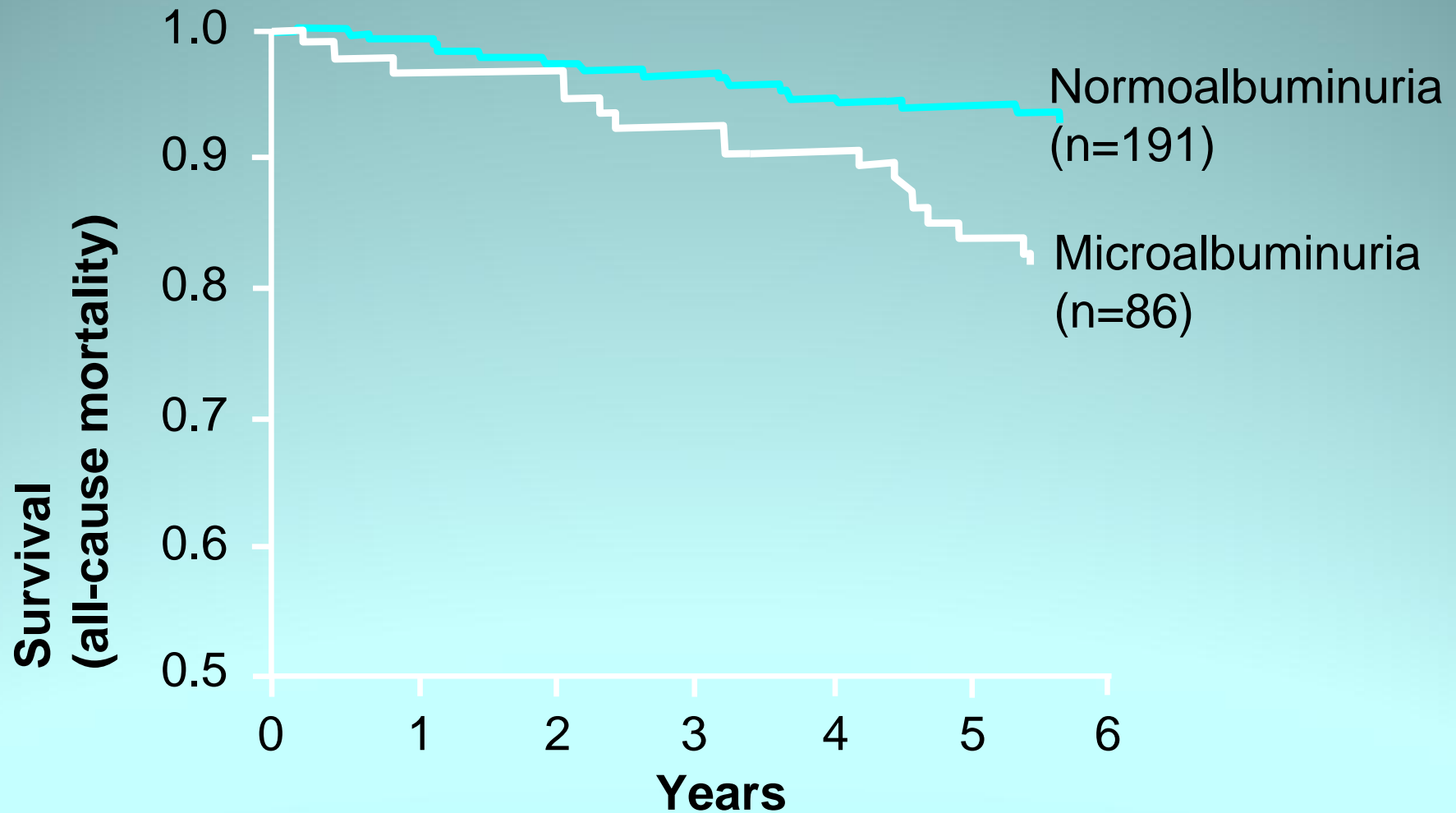
- **Per cui l'OGTT va essere limitato a due ore (0, 60', 120')**
- **Il dosaggio della Insulinemia è utile solo nel sospetto di ipoglicemia organica o funzionale (Insulinoma, ecc.)**
- **L'OGTT viene eseguito a digiuno e non si procede se il valore di glicemia a digiuno è > 126 mg/dl**

Prevalence of microalbuminuria

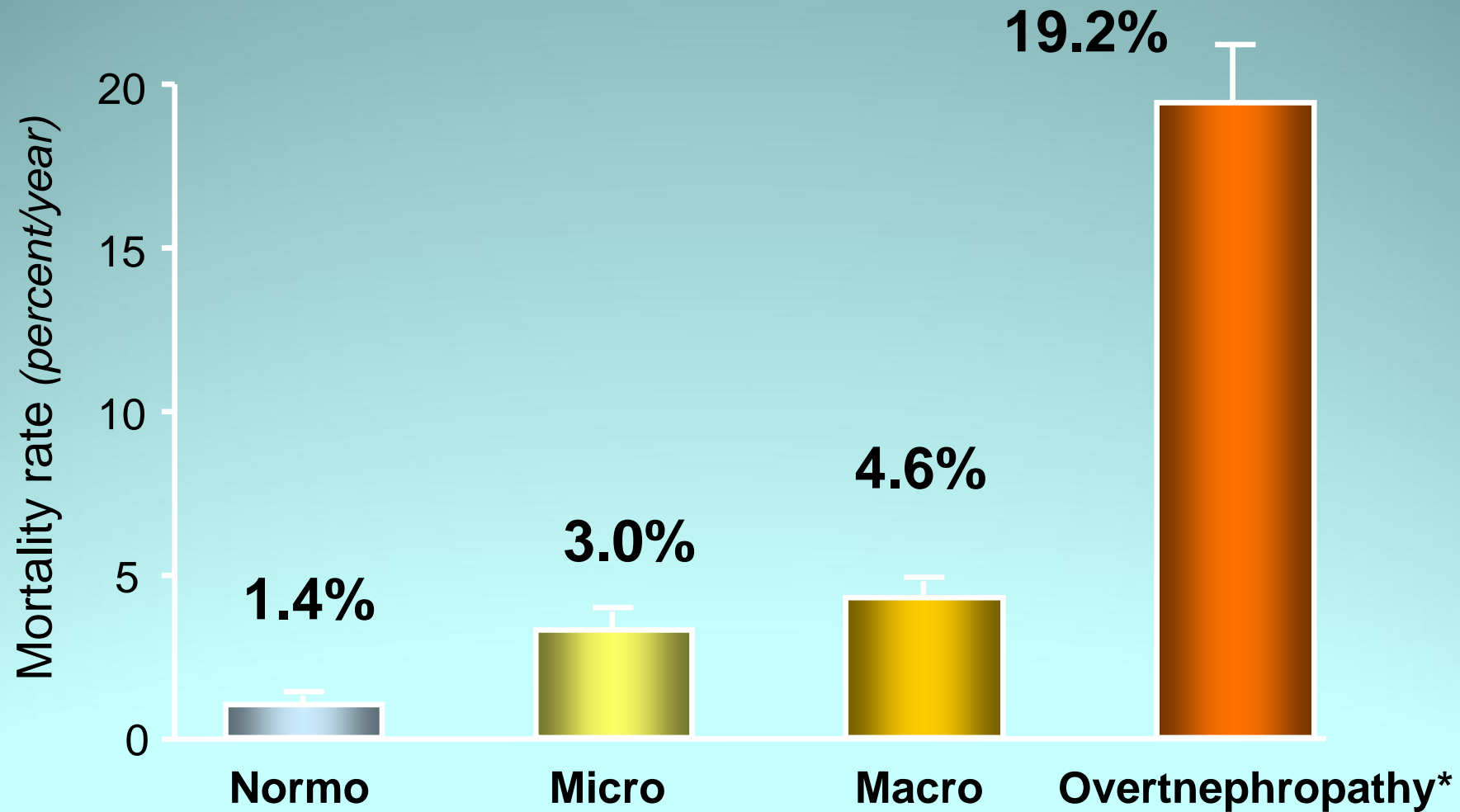


Mod daDiercks et al Can J Cardiol 2002; 18: 525-35
Trevisan 2006

Microalbuminuria associated with all cause mortality in type 2 diabetes



UKPDS 64: STAGE OF NEPHROPATHY AND MORTALITY IN CAUCASIANS WITH TYPE 2 DIABETES

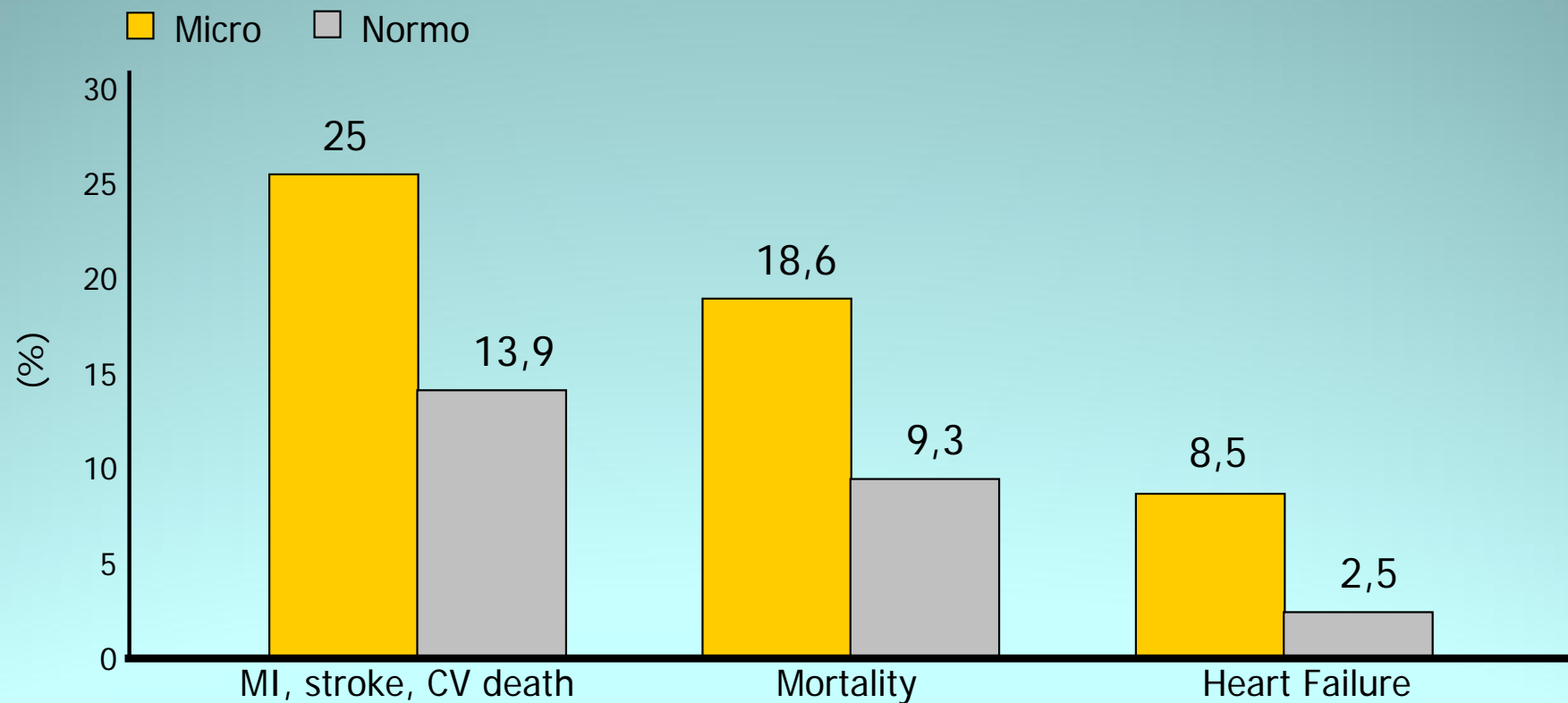


* s. creatinine > 1.7 mg/dl

Adler et al., *Kidney Int*, 2003

Incidence of Cardiovascular events in the HOPE study

in Type 2 diabetic patients with and without microalbuminuria





Misura della albumina nelle urine per l'accertamento della nefropatia diabetica (*“microalbuminuria”*)

Raccomandazioni del Gruppo di Studio intersocietario
Diabete Mellito.

Approvato dai Gruppi di Studio Proteine SIBioC e SIMeL

approvato il 6 marzo 2009

CONTROINDICAZIONI

L'esame NON va eseguito se

- ▶ è in corso una infezione urinaria.
- ▶ è presente ematuria (micro- o macro-)
- ▶ il paziente ha svolto attività fisica intensa nei due-tre giorni prima dell'esame.

CAMPIONE

- ▶ campione raccomandato: urine fresche (meglio se il primo del mattino) sul quale eseguire la misura di albumina e creatinina e calcolare il rapporto
- ▶ possono essere utilizzati altri tipi di campioni quali quello delle 24 ore od il campione temporizzato notturno
- ▶ il campione può essere conservato a +4 °C per qualche giorno; non congelare a -20 °C

METODO

- ▶ nefelometria/turbidimetria; caratteristiche analitiche: CV <15%, limite di rilevabilità ~ 2 mg/L
- ▶ il laboratorio deve assicurare adeguate procedure di controllo di qualità interno (ad ogni seduta analitica) ed esterno (partecipazione a programmi di VEQ)
- ▶ i metodi in chimica secca possono essere utilizzati come screening dopo verifica delle loro caratteristiche analitiche e purché i risultati positivi siano sottoposti a test di conferma in laboratorio. L'uso dei test qualitativi in POCT è ragionevole solo quando sia dimostrabile una consistente riduzione dei dosaggi quantitativi e per garantire l'individuazione dei pazienti ad uno stadio precoce di insufficienza renale



Misura della albumina
nelle urine per
l'accertamento della
nefropatia diabetica
(*microalbuminuria)

Raccomandazioni del Gruppo di Studio Interdisciplinare
Diabete Mellito:
Approvato dai Gruppi di Studio Proteine GID e SIMEL

approvato il 6 marzo 2009

approvato il 6 marzo 2009

Misura della albumina nelle urine per l'accertamento della nefropatia diabetica ("microalbuminuria")

Raccomandazioni del Gruppo di Studio Internazionale Diabete Mellito. Approvato dai Gruppi di Studio Proteine IDIUC e SIML.

ottobre 20 marzo 2009

INTERPRETAZIONE

Campione fresco

	$\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina	mg/mmol creatinina
normoalbuminuria	<30	<3.4
microalbuminuria	30-300	3.4-34
macroalbuminuria	>300	>34

ALTRI TIPI di CAMPIONI

Campione 24 h

	$\text{mg}/24\text{h}$
normoalbuminuria	<30
microalbuminuria	30-300
macroalbuminuria	>300

Campione temporizzato

	$\mu\text{g}/\text{min}$
normoalbuminuria	<20
microalbuminuria	20-200
macroalbuminuria	>200