

Dalla Letteratura

Luci e ombre nella diagnosi di “prediabete”: OGTT o HbA_{1c}?

Meccanismi patogenetici e rischio cardiovascolare. Differenze nella diagnosi di tolleranza glucidica tra HbA_{1c} e test orale di tolleranza glucidica

Diabetes Care 2012;35:2607-12

Bianchi C¹, Miccoli R, Bonadonna RC, Giorgino F, Frontoni S, Faloia E, Marchesini G, Dolci MA, Cavalot F, Cavallo GM, Leonetti F, Del Prato S; GENFIEV Investigators

¹Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Sezione di Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Università di Pisa, Pisa

Obiettivi. Verificare se emoglobina glicata (HbA_{1c}) e test di tolleranza al glucosio orale (*oral glucose tolerance test*, OGTT) usati per la diagnosi di tolleranza al glucosio identificano individui con diversi meccanismi patogenetici e con diversi profili di rischio cardiovascolare.

Materiale e metodi. Sono stati studiati 844 soggetti (44% uomini; età 49,5 ± 11 anni; BMI 29 ± 5 kg/m²). I parametri della funzione β-cellulare sono stati derivati dalla concentrazione plasmatica di C-peptide dopo un OGTT 75 g e la sensibilità insulinica è stata valutata con indice HOMA-R (IR). Il profilo di rischio cardiovascolare è stato basato sui livelli di lipidi plasmatici, sul peso corporeo, sulla circonferenza vita e sui valori di pressione arteriosa. Le categorie di tolleranza glucidica ottenute con OGTT e i valori di HbA_{1c} sono stati quindi confrontati in relazione ai parametri di sensibilità insulinica, di secrezione di insulina e del profilo di rischio cardiovascolare.

Risultati. I risultati dell'OGTT dimostrano che il 42% dei soggetti aveva diagnosi di prediabete e il 15% di diabete mellito di tipo 2 (DM2), mentre i dati corrispondenti ai valori di HbA_{1c} erano 38% e l'11%, con un rispettivo tasso di concordanza del 54 e 44%. I soggetti che soddisfano entrambi i criteri diagnostici per il prediabete presentato una maggiore IR e compromissione della secrezione di insulina e un profilo di rischio cardiovascolare peggiore rispetto a quelli con normale tolleranza al glucosio valutati con entrambi i metodi diagnostici. In un'analisi di regressione logistica aggiustata per età, sesso e indice di massa corporea, i soggetti prediabetici, e ancora di più i soggetti diabetici di tipo 2 diagnosticati con OGTT, avevano maggiori probabilità di essere insulino-resistenti e di avere una secrezione insulinica compromessa.

Conclusioni. HbA_{1c} è in grado di identificare una percentuale minore di individui con prediabete e con diabete di tipo 2 rispetto all'OGTT, senza alcuna differenza in termini di IR, di secrezione insulinica e di profilo di rischio cardiovascolare. I soggetti che soddisfano entrambi i metodi diagnostici per prediabete o diabete di tipo 2 sono caratterizzati da un profilo metabolico peggiore.

Lo screening con HbA_{1c} identifica solo un individuo su due con diagnosi di prediabete all'OGTT: risultati di uno studio su popolazione generale caucasica

Acta Diabetol 2014;51:875-82

Chilelli NC¹, Cosma C, Ragazzi E, Burlina S, Zaninotto M, Plebani M, Lapolla A

¹UOC di Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Università di Padova, Padova

Obiettivi. La discordanza nella diagnosi di prediabete con HbA_{1c} o OGTT può verificarsi a causa di mancanza di standardizzazione del laboratorio, la presenza di distinti processi fisiopatologici o per differente etnia. Abbiamo quindi valutato l'efficacia di HbA_{1c} nello screening per le condizioni di alterata glicemia a digiuno (*impaired fasting glucose*, IFG) e alterata tolleranza glucidica (*impaired glucose tolerance*, IGT) definiti con OGTT in un'ampia popolazione caucasica utilizzando il protocollo revisionato IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine).

Materiale e metodi. Cinquecentouno soggetti consecutivi sono stati sottoposti a screening per prediabete con OGTT con 75 g di glucosio. È stata anche eseguita valutazione della HbA_{1c}, del profilo lipidico e dei livelli di insulina a digiuno. Per rilevare le differenze fra le variabili continue, è stato utilizzato il test di ANOVA seguito dal test post hoc di Tukey (HSD). La regressione logistica e l'analisi delle curve ROC sono state eseguite per valutare l'efficacia di screening dell'HbA_{1c}.

Risultati. L'analisi della curva ROC ha dimostrato che il cut-off ottimale di HbA_{1c} per la rilevazione di IFG è di 5,6% (sensibilità del 78% e specificità del 63%), mentre per IGT, il cut-off ottimale è di 5,9% (sensibilità del 46% e specificità dell'84%), con le AUC < 0,8.

Lo screening con HbA_{1c} ha identificato il 53,4% dei 193 pazienti con IFG e/o IGT diagnosticati con OGTT. Per quanto riguarda i marker surrogati di insulino-resistenza, abbiamo osservato una tendenza verso valori più elevati di HOMA-IR e valori QUICKI inferiori nei soggetti con IFG rispetto a quelli con IGT. I pazienti con prediabete in entrambi i test avevano valori simili di HOMA e QUICKI, rispetto a quelli con solo OGTT alterato.

Conclusioni. L'HbA_{1c} IFCC standardizzata si è dimostrata poco efficace nel rilevare IFG e/o IGT in una popolazione caucasica, individuando solo la metà dei pazienti con alterazioni all'OGTT. Inoltre, l'aggiunta di HbA_{1c} all'OGTT nello screening sembra di scarso beneficio per identificare i soggetti con un profilo metabolico peggiore.

HbA_{1c} da sola è uno scarso indicatore di rischio cardiometabolico in soggetti di mezza età con prediabete, ma è adatto per i pazienti con diagnosi di diabete di tipo 2: uno studio cross-sectional

PloS One 2015;10:e0134154

Millar SR, Perry IJ, Philips CM

HRB Centre for Health and Diet Research, Department of Epidemiology and Public Health, University College Cork, Cork, Ireland

Obiettivi. La determinazione dell'emoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) è raccomandata come alternativa alla glicemia a digiuno (*fasting plasma glucose*, FPG) per la diagnosi di prediabete e diabete di tipo 2. Tuttavia, le evidenze suggeriscono discordanze tra HbA_{1c} e FPG. In questo studio si esaminano diverse caratteristiche di rischio metabolico, citochine proinfiammatorie, proteine di risposta della fase acuta, fattori della coagulazione e la conta dei globuli bianchi per determinare quale metodo diagnostico individua con maggiore precisione gli individui a maggiore rischio cardiometabolico.

Materiale e metodi. Si tratta di uno studio trasversale che coinvolge un campione di 2047 uomini e donne, di età compresa tra 46 e 73 anni. Il metodo della regressione logistica binaria e multinomiale sono stati impiegati per esaminare le associazioni tra le caratteristiche di rischio con prediabete (o livelli di HbA_{1c} 5,7-6,4% [39-46 mmol/mol] o livelli di FPG alterata 5,6-6,9 mmol/l) e diabete di tipo 2 (o livelli di HbA_{1c} > 6,5% [> 48 mmol/mol] o livelli di FPG > 7,0 mmol/l). L'analisi della curva ROC è stata utilizzata per valutare la capacità di HbA_{1c} di discriminare prediabete e diabete definito dai valori di FPG.

Risultati. Nei soggetti prediabetici diagnosticati da FPG, rispetto a quelli diagnosticati con HbA_{1c}, sono state osservate le associazioni più forti con fenotipi di rischio di diabete. I soggetti con diabete di tipo 2 diagnosticati con FPG o HbA_{1c} hanno mostrato profili cardiometabolici sostanzialmente sovrapponibili. I pazienti classificati da entrambi i test come prediabetici hanno mostrato un profilo metabolico più insulino-resistente, più proinfiammatorio e più proaterogeno. Per questi pazienti (classificati come prediabetici con entrambi i test), inoltre, l'odds ratio di avere tre o più caratteristiche della sindrome metabolica è risultato significativamente aumentato (OR: 4,0, IC al 95%: 2,8-5,8) rispetto ai soggetti diagnosticati solo con HbA_{1c} (OR: 1,4, IC al 95%: 1,2-1,8) o solo con FPG (OR: 3,0, IC al 95%: 1,7-5,1).

Conclusioni. In pazienti caucasici di mezza età la determinazione di HbA_{1c} da sola è uno scarso indicatore del rischio cardiometabolico, ma è utile per la diagnosi di diabete. L'uso combinato di HbA_{1c} e FPG può essere di beneficio aggiuntivo per il rilevamento di individui a più alta probabilità di sviluppo di diabete di tipo 2.

Commento alla rassegna: “Luci e ombre nella diagnosi di ‘prediabete’: OGTT o HbA_{1c}?”

S. Burlina, A. Lapolla

UOC Diabetologia e Dietetica, ULSS 16 Padova

Dall'ADA (American Diabetes Association), per indicare le condizioni di alterata glicemia a digiuno (*impaired fasting glucose*, IFG) e alterata tolleranza ai carboidrati (*impaired glucose tolerance*, IGT), è stato suggerito il termine di prediabete. È noto che i pazienti con prediabete hanno un elevato rischio di insorgenza di diabete di tipo 2 e di malattia cardiovascolare ed è quindi molto importante riuscire a identificare tale condizione di alterato metabolismo glucidico. In presenza di tale condizione viene infatti raccomandata la valutazione della coesistenza di altri fattori di rischio per diabete o di rischio cardiovascolare quali obesità, dislipidemia, ipertensione arteriosa.

Fino al 2009 le diagnosi di IFG e IGT erano basate sui valori ottenuti con test da carico orale di glucosio (OGTT), valutando la glicemia a digiuno e 2 ore dopo il carico di glucosio rispettivamente. Nel 2009 l'International Expert Committee ha modificato

tali indicazioni, definendo la determinazione dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}) come marker alternativo di prediabete. Nel 2010 quindi l'ADA ha recepito tale indicazione, definendo il range di HbA_{1c} tra 5,7 e 6,4% (39-46 mmol/mol) come diagnostico per prediabete, sottolineando i vantaggi legati alla diagnosi con HbA_{1c} rispetto alla determinazione della glicemia, quali la maggiore stabilità pre-analitica, la minore variabilità biologica e il fatto che non è necessario il digiuno per la sua determinazione.

Anche le linee guida italiane SID-AMD del 2014 hanno recepito tale raccomandazione definendo, tra le condizioni di disglucemia, oltre ai pazienti con IFG e IGT, i pazienti con HbA_{1c} compresa tra 6 e 6,4% (42-46 mmol/mol), sottolineando però la necessità di utilizzo di dosaggi di HbA_{1c} allineati IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine).

Negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi studi clinici che hanno valutato la concordanza tra la diagnosi ottenuta con i valori di glicemia a digiuno e dopo carico di glucosio e con i valori di HbA_{1c}, e i risultati dimostrano come non vi sia concordanza nella maggior parte dei casi e delle popolazioni. Questo può essere in parte dovuto alla variabilità di laboratorio, ma anche al fatto che i tre parametri riflettono processi biologici molto differenti tra loro.

I dati pubblicati in letteratura in questo ambito hanno inoltre suggerito come la diagnosi delle condizioni di disglucemia ottenuta con i due diversi metodi (OGTT e HbA_{1c}) sia in grado di identificare individui con diversi meccanismi patogenetici prevalenti (insulino-resistenza o deficit di secrezione insulinica) e con diversi profili di rischio cardiovascolare.

Tutte queste premesse vanno tenute in considerazione nella valutazione dei lavori più recentemente pubblicati in questo ambito, in particolare è stato dato spazio ai lavori che prendevano in considerazione la popolazione caucasica e mediterranea, ovvero la nostra popolazione di riferimento.

Un primo lavoro, pubblicato nel 2012, ha studiato 844 soggetti dello studio GENFIEV (44% uomini e 56% donne), studio italiano, multicentrico che ha reclutato soggetti a rischio di diabete di tipo 2 nel tentativo di definire le caratteristiche genotipiche e fenotipiche dei pazienti più ad alto rischio. Il primo dato riguarda la diagnosi di prediabete con OGTT vs diagnosi di prediabete con HbA_{1c}: 42% con OGTT vs 38% con HbA_{1c} con una concordanza del 54%. Questo studio ha poi verificato se i due metodi sono in grado di identificare pazienti con diversi meccanismi patogenetici o con diversi profili di rischio cardiovascolare. In questo contesto non è stata dimostrata nessuna differenza tra i pazienti diagnosticati come prediabetici con OGTT o HbA_{1c} in termini di insulino-resistenza (valutata con HOMA-IR), di secrezione insulinica (valutata con indice insulinogenico) e di profilo di rischio cardiovascolare (valutato con valori pressori, indice di massa corporea, circonferenza vita, profilo lipidico). D'altro canto, i pazienti con diagnosi di prediabete concorde con i due metodi, presentavano maggiore insulino-resistenza, aumentato difetto di secrezione insulinica e rischio cardiovascolare peggiore rispetto ai pazienti con normale tolleranza glucidica. Questi dati hanno quindi evidenziano come l'HbA_{1c} sia in grado di identificare percentuali minori di soggetti con prediabete rispetto all'OGTT, ma ha anche dimostrato come l'utilizzo nello screening di HbA_{1c} associato a esecuzione di OGTT possa identificare pazienti a più alto rischio di sviluppo di diabete e con peggiore profilo di rischio cardiovascolare.

La netta discordanza tra la capacità diagnostica della condizione di prediabete dell'OGTT rispetto a HbA_{1c} è stata confermata anche in un lavoro del nostro gruppo di ricerca pubblicato nel 2014. Trattasi di uno studio su 501 pazienti italiani sottoposti a screening con HbA_{1c} e OGTT. Basandosi sui dati dell'OGTT il 27,1% aveva diagnosi di IFG, il 6,8% di IGT e il 4,6% di IFG + IGT, mentre la determinazione dell'HbA_{1c} è riuscita a indentificare solo il 53,4% di questi pazienti con prediabete confermando i dati precedentemente descritti nello studio di Bianchi et al. su una popolazione molto simile. Anche il nostro gruppo di ricerca ha poi voluto verificare la possibile capacità dei due diversi metodi di identificare pazienti differenti dal punto di vista metabolico. I pazienti con OGTT e HbA_{1c} diagnostici per prediabete avevano indici di insulino-resistenza (valutata con indice HOMA e indice QUICKI) simili rispetto ai pazienti diagnosticati con solo OGTT e non con HbA_{1c}, ma il trend dimostrava un peggioramento dell'insulino-resistenza nei pazienti con concordanza tra i due metodi diagnostici. Anche i nostri dati hanno dimostrato quindi come, sebbene il dosaggio di HbA_{1c} sia in grado di identificare solo circa la metà dei pazienti con prediabete, può essere di utilità clinica, se associato all'esecuzione dell'OGTT, per identificare i pazienti con un profilo metabolico peggiore e quindi più a rischio di insorgenza di diabete o di malattia cardiovascolare. Molto più recentemente anche Millar et al. hanno pubblicato i dati di uno studio cross-sectional su una popolazione di 2047 soggetti caucasici. Scopo di questo lavoro è stato verificare quale metodo diagnostico tra range di HbA_{1c} 5,7-6,4% e range di glicemia a digiuno (FPG) 5,6-6,9 mmol/l, nella diagnosi di prediabete, sia in grado di individuare con maggiore precisione i soggetti a maggior rischio cardiometabolico. I dati di questo studio dimostrano come vi sia un rischio, valutato con odds ratio, quattro volte superiore di avere 3 o più criteri diagnostici della sindrome metabolica nei pazienti con HbA_{1c} e FPG diagnostici per diabete rispetto ad avere solo HbA_{1c} diagnostica (OR 1,4) o solo FPG diagnostica (OR 3,0). Inoltre i soggetti diagnosticati come prediabetici da entrambi i metodi diagnostici avevano livelli significativamente maggiori di marker infiammatori quali PCR, IL-6, TNF-alfa. Nelle conclusioni gli autori suggeriscono quindi come l'utilizzo di entrambi i metodi diagnostici sia in grado di identificare non solo i pazienti a più alto rischio di diabete, ma anche a più alto rischio cardiovascolare predicendo il rischio cardiometabolico dei soggetti sottoposti a screening.

In conclusione, l'analisi di questi lavori pubblicati negli ultimi 3 anni mette in luce come tutti i dati siano concordi nel dimostrare che la capacità di HbA_{1c} di identificare i pazienti con prediabete è nettamente inferiore rispetto all'esecuzione dell'OGTT. I due test infatti riflettono condizioni molto diverse fornendo quindi al clinico informazioni molto diverse: l'OGTT correla con la funzione pancreatica residua e con la sensibilità insulinica periferica, mentre l'HbA_{1c}, per definizione, fornisce informazioni sul controllo glicemico pregresso. Lo screening combinato con HbA_{1c} e OGTT però riesce a individuare, tra i pazienti con diagnosi di prediabete, i pazienti con maggior rischio di diabete, ma soprattutto i pazienti a più alto rischio cardiovascolare. La possibilità di identificare questi pazienti potrà quindi permettere di agire su tutti i fattori di rischio cardiometabolico al fine di prevenire da un lato l'insorgenza di diabete e dall'altra gli eventi cardiovascolari.