

Importanza della HbA1c per la diagnosi di diabete

Cesare Tosetti

Medico di medicina generale
Porretta Terme (BO)

Un comitato internazionale di esperti sulla diagnosi e classificazione del diabete propone di utilizzare l'emoglobina glicosilata non solo per il monitoraggio del diabete, ma anche per la formulazione della diagnosi. La soglia diagnostica proposta è 6.5% e viene suggerito il livello del 6.0% se risultano associate altre condizioni di rischio cardiovascolare

La diagnosi di diabete è tradizionalmente effettuata sulla base della determinazione dei livelli plasmatici di glucosio.

Le prime standardizzazioni diagnostiche sono state eseguite sulle glicemie a digiuno, successivamente si è tenuta in considerazione la distribuzione dei livelli glicemici attraverso il dosaggio della glicemia postprandiale e della curva da carico di glucosio, al fine di riconoscere soggetti con alterato metabolismo glucidico, ma con valori glicemici basali rientranti nel range definito di normalità.

■ Criteri diagnostici standard

Stante le difficoltà di riconoscere un livello glicemico basale di cut-off correlabile alle complicanze microvascolari, nel 1997 il "Comitato di esperti sulla diagnosi e classificazione del diabete mellito", creato da American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes e International Diabetes Federation, riesaminò i criteri diagnostici.

Basandosi sui dati disponibili, provenienti da studi sui rapporti tra livelli glicemici e retinopatia, il Comitato suggerì di abbassare a 126 mg/dl (dai precedenti 140 mg/dl) il livello glicemico per la diagnosi di diabete, considerando la soglia precedente troppo vicina alla presenza di complicanze oculari.

Inoltre confermò la scarsa concordanza diagnostica tra valori di glicemia a digiuno e postprandiale, suggerendo comunque l'utilizzo della glicemia a digiuno, perché di più semplice esecuzione.

Il Comitato introdusse il concetto di "impaired fasting glucose" (IFG,

alterata glicemia a digiuno) per distinguere lo stato metabolico tra normalità (attualmente <100 mg/dl) e diabete (≥ 126 mg/dl).

Veniva confermata la definizione di "impaired glucose tolerance" (IGT, ridotta tolleranza glucidica) legata a valori oltre 140 mg/dl, ma inferiori a 200 mg/dl, nella curva da carico glucidica a due ore dall'inizio del test. Queste raccomandazioni sono state accettate da tutte le maggiori organizzazioni scientifiche e tuttora costituiscono i criteri diagnostici standard per la malattia diabetica.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità suggerisce, in aggiunta a queste raccomandazioni, di sottoporre a curva da carico di glucosio il soggetto con IFG, al fine di non sottodiagnosticare la presenza di diabete.

■ Emoglobina glicosilata

La disponibilità di test diagnostici quali l'HbA1c (emoglobina glicosilata) che misurano l'esposizione glicemica cronica ha sollevato il dubbio se tali test possano rappresentare criteri diagnostici migliori rispetto al dosaggio della glicemia.

L'HbA1c ha dimostrato migliore correlazione con le complicanze retiniche piuttosto che con la misurazione della glicemia a digiuno, ma i principali argomenti contro una sua utilizzazione diagnostica sono sempre state soprattutto le difficoltà di standardizzazione, tanto che anche il National Glycohemoglobin Standardization Program del 2003 si pronunciava contro l'uso diagnostico.

Attualmente però, secondo il "Comitato di esperti sulla diagnosi e classificazione del diabete mellito", riunito

appositamente nel 2008, le tecnologie disponibili rendono l'HbA1c più affidabile dal punto di vista biochimico rispetto alla glicemia, che risulta dotata di maggiore variabilità intraosservatore e interlaboratoristica.

A questi vantaggi tecnici si associa a favore dell'HbA1c la non necessità di digiuno per il prelievo e la relativa stabilità in corso di situazioni particolari (patologie acute, stress, eccetera).

■ Proposta di utilizzo diagnostico dell'HbA1c

In base ai citati motivi il Comitato propone di utilizzare l'HbA1c non solo per il monitoraggio del diabete, ma anche a livello diagnostico.

Sorge a questo punto il problema del cut-off diagnostico. Sempre basandosi sul riconoscimento di complicanze retiniche il Comitato afferma che vi sono sufficienti evidenze per dimostrare che livelli <6.5% sono associati complicanze retiniche lievi, e questo livello può essere giudicato sufficientemente specifico al fine di individuare complicanze microvascolari. È pertanto 6.5% la soglia diagnostica proposta dal Comitato, al fine di individuare soggetti con complicanze diabetiche.

Se la soglia di specificità per la presenza di complicanze rilevanti è sufficientemente stabilita, diverso è il discorso della sensibilità, ovvero se esiste una soglia minima per considerare l'individuo ad alto rischio per lo sviluppo di complicanze.

In questo caso i dati disponibili non depongono per un valore soglia di HbA1c, ma per un continuum di rischio, che rende sostanzialmente superfluo, per il Comitato, il mantenimento della definizione di IFG e IGT.

Tabella 1

Raccomandazioni dell'International Expert Committee

Per la diagnosi di diabete

- HbA1c rappresenta un'accurata e precisa misura dei livelli glicemici cronici e correla bene col rischio di complicanze diabetiche.
- Il dosaggio di HbA1c presenta diversi vantaggi rispetto al dosaggio laboratoristico del glucosio.
- Il diabete dovrebbe essere diagnosticato se HbA1c è $\geq 6.5\%$. La diagnosi dovrebbe essere confermata dalla ripetizione del test HbA1c. Una conferma non è richiesta in un soggetto sintomatico con livelli plasmatici di glucosio >200 mg/dl.
- Se la misurazione di HbA1c non è possibile, i metodi diagnostici precedentemente raccomandati (glicemia a digiuno e postprandiale, con conferma) sono accettabili.
- La misurazione di HbA1c è indicata nei bambini nei quali è sospettato il diabete, ma nei quali non sono rilevati sintomi classici o livelli glicemici >200 mg/dl indipendentemente dai pasti.

Per l'identificazione di soggetti ad alto rischio di diabete

- Il rischio di diabete basato sui livelli glicemici è un continuum, pertanto non vi è una soglia glicemica alla quale il rischio inizia con chiarezza.
- Le categorie cliniche pre-diabete, IFG e IGT, non permettono di evidenziare il continuum di rischio e saranno eliminate dall'uso quando la misurazione di HbA1c sostituirà il dosaggio glicemico.
- Come per la diagnosi di diabete, il dosaggio di HbA1c ha diversi vantaggi rispetto alla diagnosi di laboratorio nell'identificare individui ad alto rischio di sviluppare diabete.
- Coloro che presentano valori di HbA1c inferiori alla soglia di diabete ma $>6.0\%$ dovrebbero ricevere interventi preventivi di dimostrata efficacia. Anche soggetti con HbA1c inferiore a questo valore possono essere a rischio di diabete e, in funzione della presenza di altri fattori di rischio diabetico, possono beneficiare di interventi preventivi.
- Livelli di HbA1c per iniziare interventi preventivi rivolti alla popolazione dovrebbero essere basati sul tipo di interventi, le risorse disponibili e le dimensioni della popolazione interessata.

International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 1327-1334

Pertanto è suggerito che dovrebbe essere avviata l'applicazione di interventi di dimostrata efficacia nel migliorare il metabolismo glucidico a partire da 6.0% o anche meno, se associate condizioni patologiche di rischio cardiovascolare.

La *tabella 1* riassume le indicazioni fornite dal Comitato, mentre nella *tabella 2* sono poste a confronto le definizioni per la diagnosi di diabete secondo le più recenti raccomandazioni dell'American Diabetes Association (2009) e le nuove proposte.

Ovviamente l'utilizzo dell'HbA1c deve essere attentamente considerato in presenza di alcune condizioni e patologie, nelle quali è possibile un'interferenza sul test, quali per esempio gravidanza, emoglobinopatie, patologie ematologiche.

Sicuramente età e razza influiscono sui valori, tuttavia il Comitato non suggerisce di differenziare ulteriormente i livelli diagnostici. Inoltre, l'utilizzo dell'HbA1c presenta difficoltà in certe fasi del diabete di tipo 1, caratterizzate da rapide variazioni glicemiche. In tutti questi casi la tradizionale glicemia risulta insostituibile.

Tabella 2

Criteri per la diagnosi di diabete

American Diabetes Association, 2009

Glucosio plasmatico a digiuno (da almeno 8 ore) ≥ 126 mg/dl

oppure

Sintomi di iperglicemia (poliuria, polidipsia, perdita di peso non spiegabile) e un riscontro casuale (ad ogni ora del giorno, indipendentemente dal pasto) di glucosio plasmatico >200 mg/dl

oppure

Glucosio plasmatico >200 mg/dl alla seconda ora di curva da carico glicemico effettuata con 75 g di glucosio

Standards of Medical Care in Diabetes. 2009 Diabetes Care 2009; 32 (suppl 1): S13-S61

Proposta dell'International Expert Committee, 2009

HbA1c $\geq 6.5\%$ confermato da un secondo test (inutile se presenti sintomi di iperglicemia e un riscontro casuale di glucosio plasmatico ≥ 200 mg/dl)

oppure

usare criteri precedenti se HbA1c indisponibile o potenzialmente ininterpretabile (evitare comunque di usare un test tradizionale quale confermativo di HbA1c e viceversa)

International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 1327-1334

Ricadute nella pratica clinica

Quali sono le prospettive di questa presa di posizione? Le ricadute possono essere molteplici. Se accolte, queste novità porteranno probabilmente a un ulteriore aumento di diabetici conosciuti, con rilevanti implicazioni socio-economiche e organizzative. Dal punto di vista operativo è evidente che dovremo comunque utilizzare la "semplice" glicemia in molti casi pratici di sorveglianza clinica, soprattutto per facilità d'uso, rapidità di risposta e sensibilità alle modificazioni rapide.