

Opinioni a confronto

A cura di Stefano Del Prato

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

Dibattito: uso dell'emoglobina glicata per la diagnosi di diabete, i pro e i contro

Partecipanti

Enzo Bonora, Corinna Brangani

Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Università e Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Olga Vaccaro

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università "Federico II" di Napoli

Recentemente un comitato internazionale di esperti, designati dall'American Diabetes Association (ADA), dalla European Association for the Study of Diabetes (EASD) e dall'International Diabetes Federation (IDF), ha preso in considerazione la possibilità di utilizzare l'emoglobina glicata (HbA_{1c}) per la diagnosi di diabete. Il comitato, dopo aver esaminato la letteratura disponibile sui vantaggi e i limiti del mantenimento della diagnosi con la sola glicemia o dell'uso alternativo della HbA_{1c} , è giunto alla conclusione che, con l'eccezione della gravidanza e di alcune situazioni cliniche (emoglobinopatie, emolisi, emorragia recente, ecc.), l' HbA_{1c} possa essere utilizzata per la diagnosi di diabete e per la stratificazione del rischio di diabete e, anzi, dovrebbe essere preferita alla glicemia (1). Tale conclusione è diventata una raccomandazione clinica da parte dall'ADA (2) ed è stata accolta anche negli Standard di Cura per il diabete redatti recentemente dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e dalla Società Italiana di Diabetologia (SID) che prevedono, però, un uso alternativo dei due parametri glicemici (3).

La decisione di utilizzare la HbA_{1c} per la diagnosi di diabete, tuttavia, è ancora al centro del dibattito ed è oggetto di critiche a livello sia nazionale sia internazionale, tanto che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS o WHO) ancora non ha assunto decisioni definitive. In questo articolo sono brevemente riassunti gli argomenti a favore e quelli contrari all'uso della HbA_{1c} . Enzo Bonora e Corinna Brangani hanno redatto la parte dell'articolo riguardante i pro e Olga Vaccaro ha elaborato la parte relativa ai contro.

1) La HbA_{1c} coglie l'iperglicemia cronica meglio di una singola determinazione della glicemia a digiuno o 2 ore dopo carico orale di glucosio

» **Enzo Bonora, Corinna Brangani:** l'iperglicemia è l'alterazione biochimica che caratterizza il diabete ma la misura della glicemia a digiuno oppure 2 ore dopo carico orale di glucosio (OGTT) fornisce una valutazione relativa a un singolo momento della giornata. Al contrario, il dosaggio della HbA_{1c} equivale alla determinazione di centinaia (virtualmente migliaia) di misurazioni glicemiche nella giornata e rileva anche i picchi glicemici post-pran-

diali. Pertanto, la HbA_{1c} è più affidabile e valida di quanto non sia il dosaggio della glicemia a digiuno o dopo OGTT. Ciò è particolarmente utile quando la glicemia a digiuno presenta dei valori che oscillano in prossimità del valore soglia di 126 mg/dL o quando la glicemia misurata dopo OGTT oscilla attorno al valore soglia di 200 mg/dL. È noto inoltre che la glicemia dopo OGTT ha una scarsa riproducibilità (vedi oltre). Da un punto di vista clinico il riscontro di una glicemia a digiuno di 120 mg/dL o di 130 mg/dL oppure di una glicemia 2 ore dopo OGTT di 185 mg/dL o 215 mg/dL è virtualmente la stessa cosa, ma non lo è dal punto di vista del paziente (percezione dello stato di malattia, benessere psicologico, assicurazione sanitaria, riconoscimento di particolari benefici o imposizione di certe limitazioni, ecc.). Va ricordato, infatti, che la diagnosi di diabete comporta notevoli conseguenze psicologiche e ha forti implicazioni legali. Pertanto, stabilire la presenza di iperglicemia cronica (diabete) richiede un metodo valido e affidabile.

🔊 **Olga Vaccaro:** l'HbA_{1c} è il migliore indicatore di iperglicemia cronica di cui disponiamo al momento. Tuttavia, relativamente alla diagnosi di diabete, è utile ricordare che nelle persone con sintomatologia clinica l'iperglicemia è piuttosto marcata e quindi una singola misurazione di glicemia, fatta in qualsiasi momento della giornata, è sufficiente e accurata per fare la diagnosi (4). Il problema delle oscillazioni glicemiche è invece importante per la diagnosi nei soggetti asintomatici. L'OMS, infatti, raccomanda che la diagnosi di diabete nei soggetti asintomatici venga fatta sulla base di due valori patologici di glicemia (a digiuno o dopo OGTT) ottenuti in occasioni diverse, in assenza di condizioni che possano influire sulla omeostasi glucidica (4).

Non sono disponibili studi che abbiano confrontato la "validità" della diagnosi fatta secondo queste indicazioni con quella della diagnosi fatta mediante misurazione della HbA_{1c}. Il bilancio costo/efficacia del cambio dei criteri diagnostici rimane, pertanto, largamente inesplorato. Due misurazioni di glicemia costano sensibilmente meno di una sola determinazione di HbA_{1c}. Inoltre, proprio perché come già detto dai colleghi la diagnosi di diabete comporta notevoli conseguenze per l'individuo e per il sistema sanitario, viene raccomandato che in assenza di sintomi, anche nel caso si utilizzi l'HbA_{1c}, un valore patologico venga confermato da una seconda misurazione prima di emettere la diagnosi (2, 3). La sostituzione della glicemia con l'HbA_{1c} come test diagnostico avrebbe come effetto immediato un notevole aumento dei costi della diagnosi, ma il beneficio rimane dubbio.

2) Le complicanze microangiopatiche del diabete sono associate alla HbA_{1c} tanto quanto la glicemia a digiuno ma quelle macroangiopatiche sono maggiormente correlate alla HbA_{1c}

🔊 **Enzo Bonora, Corinna Branganì:** numerosi studi osservazionali hanno documentato un incremento della prevalenza della retinopatia diabetica non proliferante in corrispondenza di valori di glicemia a digiuno intorno a 7 mmol/L (126 mg/dL) e di valori di glicemia 2 ore dopo OGTT intorno a 11,1 mmol/L (200 mg/dL). Questo ha portato a definire le attuali soglie glicemiche diagnostiche di diabete. È interessante notare che gli stessi studi hanno dimostrato un incremento della prevalenza di retinopatia in corrispondenza di valori di HbA_{1c} intorno a 6,5% (5). Quindi, l'informazione sulla relazione fra HbA_{1c} e retinopatia e sul valore di HbA_{1c} in presenza del quale aumenta la prevalenza della più specifica delle complicanze croniche del diabete, è disponibile da molti anni. Tali osservazioni sono state confermate in maniera ancora più convincente da studi recenti (6). Da questo punto di vista, quindi, non c'è un vantaggio della HbA_{1c} rispetto alla glicemia a digiuno o dopo OGTT per identificare il diabete. Tuttavia, la glicemia a digiuno ha un basso valore predittivo di malattia cardiovascolare mentre la glicemia 2 ore dopo OGTT e la HbA_{1c} hanno un più alto valore predittivo di questa ben più frequente, ancorché aspecifica, complicanza cronica del diabete (7, 8). Il fatto che i risultati dell'OGTT siano poco riproducibili e che il test sia poco utilizzato per la sua maggiore complessità rende la HbA_{1c} preferibile.

🔊 **Olga Vaccaro:** gli studi che hanno valutato la relazione tra glicemia a digiuno (o dopo OGTT) e le complicanze croniche del diabete si basano su una singola misurazione di glicemia. Poiché l'HbA_{1c} coglie l'iperglicemia

cronica meglio della misurazione puntuale della glicemia, è atteso che la relazione della HbA_{1c} con le complicanze del diabete sia almeno altrettanto forte, se non più forte, che per la glicemia. Tuttavia, per quanto riguarda la retinopatia, la complicanza più specifica del diabete, la glicemia a digiuno, la glicemia dopo carico e l'HbA_{1c} presentano tutte un valore soglia al di sopra del quale il rischio di retinopatia aumenta in maniera significativa, mentre è quasi inesistente a valori più bassi (5, 6, 9). È sulla base di queste evidenze - e non della relazione con gli eventi cardiovascolari o con la mortalità - che sono stati definiti i valori glicemici attualmente utilizzati per la diagnosi di diabete (i.e. 126 e 200 mg/dL rispettivamente per la glicemia a digiuno o 2 ore dopo carico di glucosio). Sempre in base a queste evidenze, più recentemente, è stato proposto il valore di 6,5% di HbA_{1c} come test alternativo alla glicemia per la diagnosi di diabete (1) anche se, da questo punto di vista, l'HbA_{1c} non presenta vantaggi significativi rispetto alla glicemia.

La relazione con le complicanze macrovascolari è più complessa e non può essere discussa in dettaglio in questa sede. Basti ricordare che molti autori, anche se non tutti, hanno documentato un aumento significativo dell'incidenza di eventi cardiovascolari per valori di glicemia o di HbA_{1c} sostanzialmente più bassi di quelli usati per la diagnosi di diabete (8, 10, 11). Inoltre, le complicanze cardiovascolari non sono specifiche del diabete e altri fattori (i.e. lipidi, pressione arteriosa, fumo) hanno un ruolo più forte della glicemia.

Per tutti questi motivi la relazione dei parametri di esposizione glicemica con le complicanze cardiovascolari non può avere implicazioni per la diagnosi del diabete.

3) La HbA_{1c} non è influenzata da eventi acuti intercorrenti (stress, alimentazione, attività fisica, fumo ecc.) e la sua misurazione non richiede il digiuno

🗣️ **Enzo Bonora, Corinna Brangani:** nonostante la maggior parte ritenga che i valori glicemici a digiuno siano molto riproducibili, questo non è vero. Infatti, eventi stressanti possono aumentare significativamente la produzione endogena di glucosio e alterare l'utilizzo del substrato. Di conseguenza, può essere riscontrato un incremento della glicemia a digiuno nei pazienti che sono stati esposti a situazioni stressanti nelle ore precedenti il prelievo ematico o in quelli preoccupati per l'esecuzione del prelievo. Anche una significativa attività fisica la sera precedente il prelievo o la mattina del medesimo può ridurre la glicemia a digiuno. Inoltre, i valori della glicemia possono essere alterati qualora non siano stati introdotti con l'alimentazione almeno 200 g di carboidrati nei 3 giorni precedenti il prelievo o qualora la condizione di digiuno non sia stata rispettata per almeno 8 ore. Infine, anche il fumo o l'assunzione di alcuni farmaci possono modificare significativamente la glicemia a digiuno. Al contrario, i livelli ematici di HbA_{1c} non sono influenzati da variazioni acute della glicemia, dall'inosservanza del digiuno e dagli altri fattori citati qui sopra. È interessante sottolineare che l'HbA_{1c} può essere misurata in qualsiasi momento del giorno, indipendentemente dall'assunzione o meno di cibo.

🗣️ **Olga Vaccaro:** è vero, ma diverse condizioni cliniche interferiscono con il dosaggio della HbA_{1c}, inducendo un errore talvolta random, talvolta sistematico (12). L'iperbilirubinemia, l'ipertrigliceridemia, un aumento dei globuli bianchi e la presenza di alcune varianti emoglobiniche (HbE, HbD, HbS) interferiscono con molti metodi comunemente usati per il dosaggio della HbA_{1c} (12, 13). Se queste condizioni sono note (e spesso non lo sono) il problema può essere superato con opportuni accorgimenti nel dosaggio. Altre situazioni che influenzano il turnover dei globuli rossi e la loro emivita (i.e. anemia sideropenica, anemie emolitiche, malaria, recenti perdite ematiche, insufficienza renale, splenectomia ecc.) alterano la relazione tra esposizione glicemica e livelli di HbA_{1c}, inducendo un errore che non può essere corretto nel dosaggio. Ad esempio, l'anemia (anche modesta) e il deficit di ferro sono condizioni frequenti, spesso misconosciute e associate a una sistematica sovrastima dei livelli di HbA_{1c} (12, 14, 15). In realtà, per avere un risultato affidabile si dovrebbe procedere, contestualmente alla misurazione della HbA_{1c}, anche al dosaggio di altri parametri atti a escludere almeno le più frequenti tra le condizioni sopraelencate.

Inoltre, la relazione tra esposizione glicemica e HbA_{1c} è influenzata dall'età e dall'etnia. A parità di livelli glicemici, l'HbA_{1c} aumenta di circa 0,1% per ogni decade di età dopo i 40 anni (12). Valori sistematicamente più elevati

rispetto ai caucasici sono stati riportati negli afro-caraibici, indipendentemente dalla glicemia; la differenza è in media dello 0,4% e aumenta con il peggiorare della tolleranza glucidica (16, 17). Anche se meno studiate, sono documentate differenze con altri gruppi etnici (18). Occorre anche sottolineare che la relazione tra HbA_{1c} e complicanze del diabete è poco indagata nelle popolazioni non caucasiche e non è da escludere che debbano essere utilizzati valori diagnostici specifici per etnia (19).

4) La HbA_{1c} ha una stabilità pre-analitica superiore alla glicemia

►) **Enzo Bonora, Corinna Brangani:** anche quando la preparazione al prelievo di sangue è ottimale i valori di glicemia possono essere poco affidabili per un'instabilità pre-analitica. Infatti, la provetta dove viene raccolto il sangue per il dosaggio della glicemia non sempre contiene il reagente anti-glicolitico e anche in sua presenza avviene un significativo consumo di glucosio da parte delle cellule del sangue nelle prime 2 ore dopo il prelievo. Fino al momento in cui il campione di sangue non viene trattato, separando per centrifugazione la parte corpuscolata da plasma o siero, si verifica un significativo calo della concentrazione del glucosio nella provetta dove il sangue prelevato è stato raccolto. La concentrazione del glucosio si riduce del 5-7% all'ora (in media 0,5 mmol/L) e il calo è maggiore e più rapido in presenza di alte temperature ambientali (20). A tale proposito, va sottolineato che spesso i campioni ematici vengono portati in laboratorio e trattati a distanza di diverse ore dal prelievo. In questi casi i livelli di glucosio possono risultare erroneamente più bassi di quelli reali e ciò può portare a una mancata diagnosi di diabete. Nel complesso si stima che la variabilità pre-analitica della glicemia a digiuno sia il 5-10% mentre quella della HbA_{1c} sia trascurabile. Quanto alla variabilità analitica, essa è uguale a circa il 2% ed è sovrapponibile per glicemia e HbA_{1c}.

►) **Olga Vaccaro:** questa è una delle più forti motivazioni a favore dell'uso della HbA_{1c} per la diagnosi di diabete. La variabilità pre-analitica della glicemia è dovuta al fatto che la glicolisi continua nelle cellule del sangue anche dopo il prelievo, determinando una caduta dei livelli di glucosio nel plasma. Il decremento è tanto più marcato quanto più a lungo il campione risiede sul banco prima di essere lavorato e può essere anche di 10-15 mg/dL in condizioni particolarmente avverse di temperatura (20). Il problema viene completamente risolto, tuttavia, centrifugando il campione subito dopo il prelievo, separando così il plasma dalla parte corpuscolata e può essere notevolmente ridotto tenendo il campione in ghiaccio fino al momento della centrifugazione.

5) La standardizzazione della misura di HbA_{1c} non è inferiore a quella della glicemia

►) **Enzo Bonora, Corinna Brangani:** uno dei principali argomenti di critica concernenti l'uso della HbA_{1c} per la diagnosi di diabete riguarda la scarsa standardizzazione del metodo di laboratorio. Tuttavia, non solo negli USA e in altri paesi occidentali, ma anche in Italia, è stato avviato da tempo un programma per rendere il dosaggio della HbA_{1c} riproducibile in gran parte e, possibilmente, nella totalità dei laboratori di analisi, pubblici e privati (21). Il programma prevede un'armonizzazione delle metodiche di analisi e l'allineamento allo standard DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*). Tale programma è in fase di avanzata implementazione ed è prevedibile che esso proceda ancora più speditamente se la HbA_{1c} verrà usata anche per la diagnosi di diabete. A proposito di standardizzazione, una recente indagine condotta in 6000 laboratori negli USA ha chiaramente documentato un significativo errore nella determinazione della glicemia fino al 41% dei casi. Lo studio ha evidenziato un'erronea classificazione della tolleranza glucidica nel 12% dei soggetti (22). Quindi, sebbene sia generalmente considerato che il dosaggio della glicemia sia altamente riproducibile tra i vari laboratori, questo non corrisponde al vero.

►) **Olga Vaccaro:** esistono in commercio circa 70 kit diversi per il dosaggio della HbA_{1c}. Alcuni dei metodi in uso sono meno accurati di quelli per il dosaggio della glicemia e soffrono della interferenza con condizioni cliniche non rare (12, 15). In Italia è stato avviato un programma nazionale di standardizzazione, ma non tutti i laboratori sono allineati. In molti casi il clinico non ha informazioni sul metodo di dosaggio e non sa se il laboratorio è allineato. Alcuni di questi problemi saranno superati in un futuro non lontano ma, per il momento, limitano l'uso della HbA_{1c} per la diagnosi di diabete. È anche utile ricordare che il dosaggio della HbA_{1c} è più costoso di quello della glicemia (circa 4 volte), che non è disponibile in una larga parte del mondo e che, al di là dei programmi di standardizzazione avviati in molti paesi, c'è ancora molta strada da fare per arrivare a una standardizzazione globale (23).

6) La variabilità biologica della HbA_{1c} è più bassa di quella della glicemia a digiuno

►) **Enzo Bonora, Corinna Brangani:** in uno stesso individuo la correlazione tra 2 misure della HbA_{1c} è più stretta di quella tra 2 misurazioni della glicemia a digiuno o della glicemia 2 ore dopo OGTT. I coefficienti di variazione della HbA_{1c}, della glicemia a digiuno e della glicemia 2 ore dopo OGTT sono, rispettivamente, 3,6, 5,7 e 16,6% (24). Questi coefficienti, ovviamente, riflettono sia la variabilità biologica sia quella analitica. Tuttavia, come detto sopra, la variabilità analitica è simile per la HbA_{1c} e per la glicemia a digiuno e quindi le differenze fra i vari parametri glicemici rispecchiano essenzialmente la variabilità biologica. Quella della HbA_{1c} è nettamente inferiore a quella della glicemia a digiuno (<1% vs ~4%) (25).

►) **Olga Vaccaro:** la variabilità biologica è elevata per la glicemia dopo carico di glucosio, ma per la glicemia a digiuno è molto più contenuta e più simile a quella della HbA_{1c}. L'unico studio che ha valutato la riproducibilità dei tre parametri nella stessa popolazione dimostra che il coefficiente di variazione di due misure ripetute nella stessa persona entro due settimane è 16,7% (LC 15,0%–18,3%) vs 5,7% (LC 5,3%–6,1%) vs 3,6% (LC 3,2%–4,0%) (24), rispettivamente per la glicemia dopo carico, la glicemia a digiuno e l'HbA_{1c}. Tuttavia, quando la glicemia a digiuno o l'HbA_{1c} vengono utilizzate come variabili categoriche, come richiesto ai fini diagnostici, si osserva che una glicemia a digiuno ≥126mg/dL ripetuta dopo circa due settimane si riconferma nel 70% dei casi (LC 50%–86%) e un valore di HbA_{1c} ≥6,5% si riconferma nell'80% dei casi (LC 61%–92%). L'ampia sovrapposizione dei limiti di confidenza suggerisce una differenza marginale e non statisticamente significativa tra i due test per quanto riguarda la riproducibilità della diagnosi (26).

7) L'utilizzo dello stesso parametro per la diagnosi e per il monitoraggio del diabete è vantaggioso

►) **Enzo Bonora, Corinna Brangani:** uno dei vantaggi dell'utilizzo della HbA_{1c} per la diagnosi della malattia è che si tratta dello stesso parametro usato per il monitoraggio glico-metabolico. Ciò comporta che nei soggetti in cui durante lo screening del diabete si trova una HbA_{1c} ≥6,5% (soglia diagnostica di diabete) è già disponibile il parametro iniziale per il monitoraggio, senza che si renda indispensabile un secondo accesso al laboratorio come sarebbe nel caso di screening positivo con la glicemia. Inoltre, nei soggetti con HbA_{1c} compresa tra 6,00 e 6,49% (cioè quelli ad alto rischio di diabete) può essere immediatamente intrapresa una strategia di prevenzione del diabete con la consapevolezza che una singola misura di HbA_{1c} è molto più affidabile di una singola determinazione della glicemia a digiuno (in questi casi non è richiesto un secondo dosaggio per la conferma della diagnosi, come invece per una diagnosi di diabete).

►) **Olga Vaccaro:** per quanto riguarda questo punto occorre non dimenticare che, come già detto al punto 1,

per i soggetti asintomatici, identificati in corso di screening, un singolo valore di HbA_{1c} >6,5% non è diagnostico. In questi casi viene, infatti, raccomandata la conferma del dato per porre la diagnosi (2, 3). Pertanto, sia nel caso si utilizzi la glicemia, sia nel caso si usi l'HbA_{1c}, è inevitabile un secondo accesso al laboratorio. Il costo dei due accessi, tuttavia, è significativamente più basso se si utilizza la glicemia.

Per i soggetti ad alto rischio, cioè con glicemia compresa tra 100 e 125 mg/dL, non è richiesta la conferma del dato per fare diagnosi e per intraprendere misure di prevenzione. Infatti, il riscontro di iperglicemia, anche in una sola occasione, conferisce un aumento del rischio di diabete e di malattie cardiovascolari (27, 28). Inoltre, le misure di prevenzione raccomandate consistono in modifiche dello stile di vita che non espongono, quindi, a effetti indesiderati: riduzione del peso corporeo, se in eccesso; riduzione del contenuto di grassi della dieta, in particolare quelli di origine animale; aumento del consumo di fibre alimentari, esercizio fisico regolare.

Alla luce di queste considerazioni è piuttosto discutibile il vantaggio di usare, al posto della glicemia, l'HbA_{1c} perché "più affidabile", nel senso che, avendo una minore variabilità biologica, riduce un po' la proporzione di persone per le quali il valore anomalo non si conferma a un eventuale secondo test.

8) Impatto sulla prevalenza e classificazione degli individui

«») **Enzo Bonora, Corinna Brangani:** diverse pubblicazioni hanno mostrato che usando la HbA_{1c} al posto della glicemia (a digiuno; OGTT) si identificano gruppi di soggetti diabetici non coincidenti e, in genere, si arriva a definire una prevalenza di diabete precedentemente non diagnosticato lievemente inferiore. Va tuttavia precisato che, al momento attuale, non è noto quale sia l'esito in persone che hanno una discrepanza fra HbA_{1c} e glicemia (diagnosi di diabete con uno dei due parametri ma assenza di diabete con l'altro). Va anche sottolineato che l'affermazione che la HbA_{1c} è meno sensibile e/o meno specifica della glicemia è impropria in quanto quest'ultima non è il *gold standard*. Il *gold standard* non è disponibile. Va accettato che i test possano individuare i diabetici in maniera diversa e che, con le informazioni attualmente disponibili, non si possa concludere che, in termini prognostici, uno sia migliore dell'altro. È tuttavia ragionevole pensare che nel corso del tempo nel singolo individuo questa discrepanza tenda a ridursi e che, nella popolazione generale, essa sarebbe minore in caso di puntuale ripetizione dei test. A tale proposito va ricordato che gran parte della discrepanza è attribuibile ai casi in cui la glicemia è alta solo dopo OGTT (una condizione che influenza poco la HbA_{1c}) e che l'OGTT è un test poco riproducibile e mai ripetuto, come andrebbe invece fatto.

«») **Olga Vaccaro:** molti lavori hanno confrontato l'impatto sulla prevalenza del diabete e sulla classificazione degli individui dell'uso della HbA_{1c} o della glicemia a digiuno o dopo carico di glucosio per la diagnosi di diabete. Evidentemente i test non sono intercambiabili e la prevalenza varia a seconda del test utilizzato. In particolare, nella maggior parte degli studi l'HbA_{1c} è un test più specifico e meno sensibile della glicemia. In altre parole, una percentuale variabile (ma rilevante) di persone con livelli di glicemia a digiuno o dopo OGTT diagnostici per diabete o IFG/IGT presenta valori di HbA_{1c} normali e quindi non viene classificata come affetta da diabete o a rischio di diabete (29, 30). Il punto centrale è se queste persone hanno lo stesso rischio - oppure un rischio più alto o più basso - di esiti sfavorevoli (i.e. sviluppo di complicanze per i diabetici, sviluppo di diabete e malattia cardiovascolare per i soggetti con IFG/IGT) rispetto alle persone diagnosticate sulla base della HbA_{1c}. Le informazioni in merito sono praticamente inesistenti. Uno studio recentissimo ha dimostrato che le persone con glicemia ≥ 126 mg/dL e HbA_{1c} <6,5% presentano lo stesso sfavorevole profilo di rischio cardiovascolare delle persone con HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ (31). Ulteriori studi, che osservino l'incidenza di eventi, sono necessari per poter valutare le conseguenze della proposta di cambio dei criteri diagnostici.

9) Conclusioni

«») **Enzo Bonora, Corinna Brangani:** per tutte le ragioni sopra esposte (riassunte nella Tabella 1) la misura

della HbA_{1c} sembra essere un approccio diagnostico affidabile e, anzi, migliore della glicemia a digiuno. Il fatto che con la HbA_{1c} ci siano alcune differenze nell'epidemiologia della malattia, peraltro molto limitate (16), non deve essere una giustificazione al mantenimento di un approccio diagnostico che presenta una lunga serie di limiti biologici e analitici. Tuttavia, la diagnosi basata sulla glicemia resta valida per tutte le condizioni cliniche in cui il dosaggio della HbA_{1c} non è affidabile per motivi biologici (es. gravidanza) o analitici (alcune emoglobinopatie).

►) **Olga Vaccaro:** per tutti i motivi qui discussi l'uso della HbA_{1c} per la diagnosi di diabete e l'identificazione delle persone a rischio di diabete (IFG/IGT) elimina alcuni problemi relativi all'uso della glicemia ma ne introduce altri. Il bilancio costo/beneficio della sostituzione della glicemia con l'HbA_{1c} ai fini diagnostici è incerto ed è necessario acquisire ulteriori informazioni. Al momento gli svantaggi sembrano superare i vantaggi.

Tabella 1 **Pro e contro nell'uso della HbA_{1c} per la diagnosi di diabete**

Pro

1. La HbA_{1c} coglie l'iperglicemia cronica meglio di una singola determinazione della glicemia a digiuno o 2 ore dopo carico orale di glucosio
2. Le complicanze microangiopatiche del diabete sono associate alla HbA_{1c} tanto quanto la glicemia a digiuno ma quelle macroangiopatiche sono maggiormente correlate alla HbA_{1c}
3. La HbA_{1c} non è influenzata da eventi acuti intercorrenti (stress, alimentazione, attività fisica, fumo ecc.) e la sua misurazione non richiede il digiuno
4. La HbA_{1c} ha una stabilità pre-analitica superiore alla glicemia e una stabilità analitica simile
5. La standardizzazione della misura di HbA_{1c} non è inferiore a quella della glicemia
6. La variabilità biologica della HbA_{1c} è più bassa di quella della glicemia a digiuno
7. L'utilizzo dello stesso parametro per la diagnosi e per il monitoraggio del diabete è vantaggioso

Contro

1. Ai fini diagnostici la HbA_{1c} non offre vantaggi rispetto alla glicemia nelle persone con sintomi, nelle persone asintomatiche un test anormale deve essere comunque riconfermato da una seconda misurazione
2. Per quanto riguarda la relazione con le complicanze microvascolari la HbA_{1c} non offre vantaggi rispetto alla glicemia. La relazione con le complicanze macrovascolari non è caratterizzante per la diagnosi di diabete
3. La misurazione e l'interpretazione della HbA_{1c} sono influenzate da condizioni cliniche frequenti e non sempre note, dall'età e dall'etnia
4. L'instabilità pre-analitica della glicemia può essere facilmente eliminata, o notevolmente ridotta, con semplici accorgimenti e una spesa inferiore a quella necessaria per sostituire questo test con la HbA_{1c}
5. Il dosaggio della HbA_{1c} non è disponibile, o è insufficientemente standardizzato, in molti paesi ed è molto più costoso della glicemia
6. La HbA_{1c} è un test più specifico e meno sensibile della glicemia, quindi non identifica molte persone con valori di glicemia diagnostici per diabete o per IFG/IGT
7. Non conosciamo il profilo di rischio e la prognosi delle persone con diabete o IFG/IGT sulla base della glicemia e normale HbA_{1c}

Bibliografia

1. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 32: 1327-1334, 2009.
2. American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes 2010. *Diabetes Care* 33 (Suppl 1): 11-61, 2010.
3. AMD, SID, Diabete Italia. Standard italiani per la cura del diabete mellito. Linee Guida e Raccomandazioni. Infomedica ed, 2009.
4. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO

- consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, WHO: 1–59, 1999.
5. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, et al. Comparison of tests for glycated hemoglobin and fasting and 2-hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 308: 1323–1328, 1994.
 6. Colagiuri S, Borch-Johnsen K. DETECT-2: Early detection of type 2 diabetes and IGT. *Diabetes Voice* 48: 11–13, 2003.
 7. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-h diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 161: 397–404, 2001.
 8. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: The European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 141: 413–420, 2004.
 9. Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K; DETECT-2 Collaboration Writing Group. Glycemic thresholds for diabetes specific retinopathy: Implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care* 34: 145–150, 2011.
 10. DECODE study group, European diabetes epidemiology study group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and non cardiovascular diseases? *Diabetes Care* 26: 688–696, 2003.
 11. Barr EL, Boyko EJ, Zimmet PZ, et al. Continuous relationship between non-diabetic hyperglycemia and both cardiovascular disease and all cause mortality: The Australian diabetes, obesity, and life style (AusDiab). *Diabetologia* 52: 415–424, 2009.
 12. Herman WH, Cohen RM. Hemoglobin A1c: Teaching a new dog old tricks. *Ann Intern Med* 152: 815–817, 2010.
 13. Little RR, Rohlfing CL, Hanson S, et al. Effects of emoglobin (Hb) E and HbD traits on measurement of glycated Hb by 23 methods. *Clin Chem* 54: 1277–1282, 2008.
 14. Koga M, Saito H, Mukai M, et al. Influence of iron metabolism indices on glycated haemoglobin but not glycated albumin levels in premenopausal women. *Acta Diabetol* 47 (Suppl 1): 65–69, 2010.
 15. Kim C, Bullard KM, Herman WH, Beckless GL. Association between iron deficiency and A1c levels among adults without diabetes in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 33: 780–785, 2010.
 16. Carson AP, Reynolds K, Fonseca VA, Muntner P. Comparison of A1C and fasting glucose criteria to diagnose diabetes among U.S. adults. *Diabetes Care* 33: 95–97, 2010.
 17. Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, et al. Glucose independent, black-white differences in haemoglobin A1c levels: A cross-sectional analysis of two studies. *Ann Intern Med* 152: 770–777, 2010.
 18. Christensen DL, Witte DR, Kaduka L, et al. Moving to an A1c-based diagnosis of diabetes has a different impact on prevalence in different ethnic groups. *Diabetes Care* 33: 580–582, 2010.
 19. Jorgensen ME, Bjerregaard P, Borch Johnsen K, Witte D. New criteria for diabetes: Is the change from glucose to HbA1c possible in all populations? *J Clin Endocrinol Metab* 95: E333–336, 2010.
 20. Mikesch LM, Bruns DE. Stabilization of glucose in blood specimens: Mechanism of delay in fluoride inhibition of glycolysis. *Clin Chem* 54: 930–932, 2008.
 21. Consensus Committee. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care* 30: 2399–2400, 2007.
 22. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, et al. State of the art in trueness and interlaboratory harmonization for 10 analytes in general clinical chemistry. *Arch Pathol Lab Med* 132: 838–846, 2008.
 23. Marshall MS. Standardization of HbA1c: Good or bad? *Nat Rev Endocrinol* 6: 408–411, 2010.
 24. Selvin E, Crainiceanu CM, Brancati FL, Coresh J. Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. *Arch Intern Med* 167: 1545–1551, 2007.
 25. Rohlfing C, Wiedmeyer HM, Little R, et al. Biological variation of glycohemoglobin. *Clin Chem* 48: 1116–1118, 2002.
 26. Selvin E, Steffes MW, Gregg E, et al. Performance of glycated haemoglobin for the classification and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 34: 84–89, 2011.
 27. Vaccaro O, Ruth KJ, Stamler J. Relationship of postload plasma glucose to mortality with 19-yr follow-up. Comparison of one versus two plasma glucose measurements in the Chicago Gas Company Study. *Diabetes Care* 15: 1328–1334, 1992.
 28. Vaccaro O, Ruffa G, Imperatore G, et al. Risk of diabetes in the new diagnostic category of impaired fasting glucose: a prospective analysis. *Diabetes Care* 22: 1490–1493, 1999.
 29. Cowie C, Rust K, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1c criteria in the US population in 1988–2006. *Diabetes Care* 33: 562–568, 2010.
 30. Mann DM, Carson AP, Shimbo D, et al. Impact of HbA1c screening criteria on the diagnosis of pre-diabetes among US adults. *Diabetes Care* 33: 2190–2195, 2010.
 31. Borg R, Vistisen D, Witte DR, Borch-Johnsen K. Comparing risk profiles of individuals diagnosed with diabetes by OGTT and HbA1c. The Danish Inter99 Study. *Diabet Med* 27: 906–910, 2010.

