

Il laboratorio nella malattia diabetica: update

M. Carta

Laboratorio di Chimica Clinica ed Ematologia, Ospedale "S. Bortolo", Vicenza

Riassunto

Nel 2010 l'American Diabetes Association ha inserito tra i criteri diagnostici per diabete l'emoglobina glicata. Tale dosaggio sembra avere innegabili vantaggi rispetto alla determinazione della glicemia (minor sensibilità alle variabili pre-analitiche, minor variabilità biologica intraindividuale) ma sono ben note condizioni che ne possono inficiare il valore (pazienti anziani, presenza di varianti emoglobiniche, sideropenia, ecc.). Il suo impiego in questo ambito è quindi oggetto di discussione.

Anche lo screening per il diabete mellito gestazionale è stato recentemente modificato: la procedura a 2 step con minicarico e successiva curva con somministrazione di 100 grammi di glucosio per os nei pazienti con minicarico alterato va sostituita da una procedura a step unico con somministrazione di 75 gr di glucosio e prelievi basale, dopo 1 ora e dopo 2 ore e cut off diagnostici specifici.

Summary

The laboratory in diabetes: update

In a recent report, an international expert committee recommended the use of HbA1c test to diagnose diabetes and the American Diabetes Association approved the decision. HbA1c has several advantages to fasting plasma glucose, such as greater preanalytical stability, less day-to-day perturbation during periods of stress and illness. Nevertheless, this test has limitations: the presence of hemoglobin variants or any condition that may change red cell turnover will lead to spurious results.

Another important change on diabetes management is related to the screening of gestational diabetes. The recent Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study, a large multicenter multinational blinded trial, described a strong continuous association between maternal glucose concentration and increasing birth weight and markers of perinatal complications. The HAPO study used a 2-hour 75 g glucose load with no preliminary screening based on either risk factors or a challenge test. These results have led to careful reconsideration of the diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus (GDM).

Key-words: HbA1c, diabetes, diagnosis, gestational diabetes mellitus.

Storicamente la diagnosi di diabete si è sempre basata sul dosaggio della glicemia plasmatica a digiuno (FPG) o dopo curva da carico orale di glucosio (OGTT). Nel 1997 i criteri diagnostici sono stati rivisti e sono stati indicati nuovi cut off; inoltre è stato identificato un sottogruppo di pazienti ad aumentato rischio di sviluppare il diabete negli anni successivi, e precisamente coloro che presentano una glicemia a digiuno compresa tra 100 e 126 mg/dL (IFG)^{1,2}.

Recentemente l'American Diabetes Association (ADA) ha indicato tra i criteri diagnostici l'emoglobina glicata (HbA1c)³: un valore superiore o uguale a 6.5% (ripetuto e confermato) è diagnostico per diabete mellito. Infatti è

stato dimostrato che, nonostante vi sia un rischio continuo tra livelli glicemici, valori di HbA1c e retinopatia, tuttavia l'incremento della prevalenza di retinopatia moderata avviene per valori di HbA1c superiori a 6.4%.

Il nuovo ruolo dell'emoglobina glicata nel diabete si basa su un presupposto fondamentale: la standardizzazione della misura secondo il sistema IFCC che nel giro di 1-2 anni dovrebbe (il condizionale è d'obbligo) aver coinvolto la maggior parte dei laboratori⁴.

Fino ad oggi era proprio la mancanza di standardizzazione ad aver limitato l'impiego della metodica ai fini diagnostici. Tuttavia le perplessità per un utilizzo più ampio di

questo dosaggio non mancano e sono legate principalmente al rischio di ottenere un dosaggio inaccurato in molte condizioni (anziani, anemia sideropenica, insufficienza renale, aumentato turnover eritrocitario, presenza di varianti emoglobiniche)⁵.

Il 2010 ha anche modificato in maniera radicale lo screening per il diabete mellito gestazionale (GDM).

Nonostante siano stati sollevati alcuni dubbi sul costo-efficacia del trattamento del GDM, una serie di studi clinici ha messo in evidenza come il trattamento intensivo di questa condizione determini outcomes materni e fetali simili a quelli delle donne gravide non diabetiche, e recentemente uno studio di costo-efficacia dell'UK National Institute for Health and Clinical Excellence ha concluso che lo screening, la diagnosi ed il trattamento del GDM sono efficaci in termini di costo-benefici⁶.

Fino ad oggi lo screening poteva essere eseguito con due diverse strategie: da un lato la proposta di O'Sullivan di più di 40 anni fa⁷, poi riadattata da Carpenter e Coustan⁸, che prevedeva l'esecuzione dello screening in 2 step, minicarico con 50 gr di glucosio e prelievo dopo 1 h seguito da curva con 100 gr di glucosio nelle gravide risultate positive allo screening (glicemia >140 mg/dL); dall'altro quella proposta dall'OMS nel 1985 con l'esecuzione di una unica curva da carico o con 75 gr di glucosio come per l'adulto con determinazione della glicemia a digiuno e dopo 2 h o con 100 gr di glucosio e prelievi prolungati fino alla terza ora con i cut off diagnostici di Carpenter.

Al di là dell'eterogeneità dell'approccio e di altri svantaggi come ad esempio l'inevitabile ritardo diagnostico dovuto alla procedura in due step, si deve sottolineare come i criteri utilizzati per diagnosticare il diabete derivavano da studi rivolti a valutare il rischio di sviluppare il diabete dopo il parto nelle donne affette da GDM e non sull'outcome materno e fetale.

Nel 1998 viene disegnato lo studio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome)⁹ che si propone di individuare i livelli glicemici associati ad outcomes materni e fetali avversi: 25000 donne in tutto il mondo vengono sottoposte a carico orale di glucosio (OGTT) con 75 gr di glucosio in un periodo compreso tra la 24^a e la 32^a settimana di gravidanza. Gli outcomes primari dello studio erano il peso fetale alla nascita maggiore al 90° percentile, il taglio cesareo primario, i valori di C-peptide del cordone ombelicale superiori al 90° centile, l'ipoglicemia neonatale; gli outcomes secondari erano la preeclampsia, il parto pretermine, la distocia di spalla, l'iperbilirubinemia e il ricovero del neonato in unità di cura intensiva.

Lo studio ha evidenziato la presenza di una relazione lineare tra l'aumento dei livelli di glicemia a digiuno e dopo 1h e 2h dal carico orale di glucosio e l'aumento della frequenza degli outcomes primari e secondari avversi. Sulla base di questo studio e dei Workshop successivi sono state emanate le seguenti raccomandazioni condivise poi anche dalle principali associazioni diabetologiche italiane¹⁰:

- Alla prima visita in gravidanza deve essere valutata la glicemia plasmatica: valori compresi tra 92 e 125 mg/dL consentono di porre diagnosi di diabete mellito gestazionale.
- Tutte le gestanti con valori glicemici < 92 mg/dL dovranno eseguire un carico orale di glucosio tra la 24 e la

Tabella I. Criteri diagnostici per diabete gestazionale dopo OGTT (FPG, fasting plasma glucose; PG, plasma glucose).

Glicemia	Valori soglia	
	mg/dL	mmol/L
FPG	92	5.1
1 h PG	180	10
2 h PG	153	8.5

28 settimana di gestazione

- L'OGTT dovrà essere eseguito con 75 gr di glucosio e prelievi venosi ai tempi 0', 60', 120'.
- Si può porre diagnosi di diabete con uno o più valori uguali o superiori a quelli soglia (Tab. I).

E' evidente come il laboratorio svolga una parte fondamentale in questo contesto diagnostico: per quanto riguarda l'emoglobina glicata è necessario garantire al clinico un dato standardizzato secondo il metodo IFCC. Inoltre è importante fare in modo che il clinico conosca tutte le situazioni che potrebbero interferire con il risultato e che possono anche essere diverse a seconda della metodica utilizzata.

Più complesso è il discorso per quanto riguarda lo screening del diabete mellito gestazionale, che coinvolge necessariamente più figure professionali, dal medico di base al ginecologo e al diabetologo.

Anche in questo caso comunque si deve porre particolare attenzione al dato di laboratorio fornito, dal momento che un solo valore glicemico consente di porre diagnosi di diabete gestazionale. E' quindi fondamentale garantire l'azzeramento di tutte le variabili preanalitiche che potrebbero inficiare l'esame.

Bibliografia

1. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-97.
2. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160-7.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes, 2010. *Diabetes Care* 2010; 33(Suppl 1):S11-61.
4. Hanas R, John G; International HbA1c Consensus Committee. 2010 Consensus Statement on the Worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurements. *Clin Chem* 2010; 56:1362-4.
5. Lippi G, Targher G. Glycated hemoglobin (HbA1c): old dogmas, a new perspective? *Clin Chem Lab Med* 2010; 48:609-14.
6. Moss JR, Crowther CA, Hiller JE, Willson KJ, Robinson JS. Costs and consequences of treatment for mild gestational diabetes mellitus- evaluation from the ACHOIS randomised trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2007; 7:27-34.
7. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13:278-85.
8. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obst Gynecol* 1982; 144:768-73.
9. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358:1991-2002.
10. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33:676-82.