

Quando le regole cambiano: criteri per la diagnosi di diabete (glicemia basale, OGTT, A1c)

Bologna 13-15 febbraio 2014



Dott. Maurizio Nizzoli
U.O. Medicina Interna
U.O. Endocrinologia e Malattie Metaboliche



**IL DIABETE MELLITO
E' FATTO DI....
NUMERI.**

**LA DIAGNOSI DI
DIABETE SI BASA SUI
NUMERIDELLA
GLICEMIA.**

**I DIABETOLOGI
SPESSO DANNO I
NUMERI.**

Come cambiano i criteri diagnostici nel tempo ?

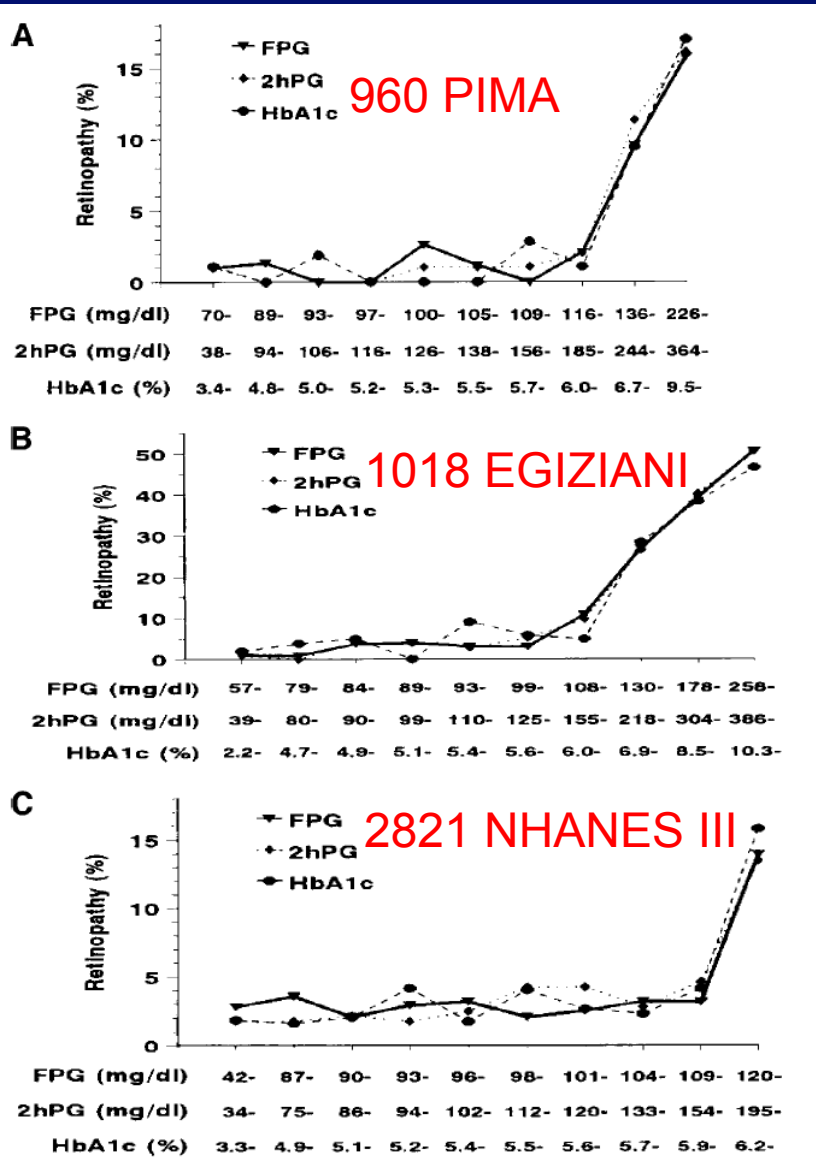
	1979 (NDDG)		1997 (ECDCDM)		2003 (ECDCDM)		2009 (IEC)	
FPG mg/dl	DM	> 140	DM	≥ 126	DM	≥ 126	DM	≥ 126
	IFG	no	IFG	<126 ≥ 110	IFG	<126 ≥ 100	IFG	<126 ≥ 100
2hOGTT mg/dl	DM	≥ 200	DM	≥ 200	DM	≥ 200	DM	≥ 200
	IGT	≥ 140 < 200	IGT	≥ 140 < 200	IGT	≥ 140 < 200	IGT	≥ 140 < 200
HbA1c %	<i>nd</i>		<i>nd</i>		<i>nd</i>		DM	> 6,5
							Rischio	> 6 < 6,5

- Glicemia
- OGTT

- Glicemia
- FPG
- IFG

- HbA1c

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



Threshold levels for the development of retinopathy are similar in all 3 populations:

FPG \geq 100 mg/dl

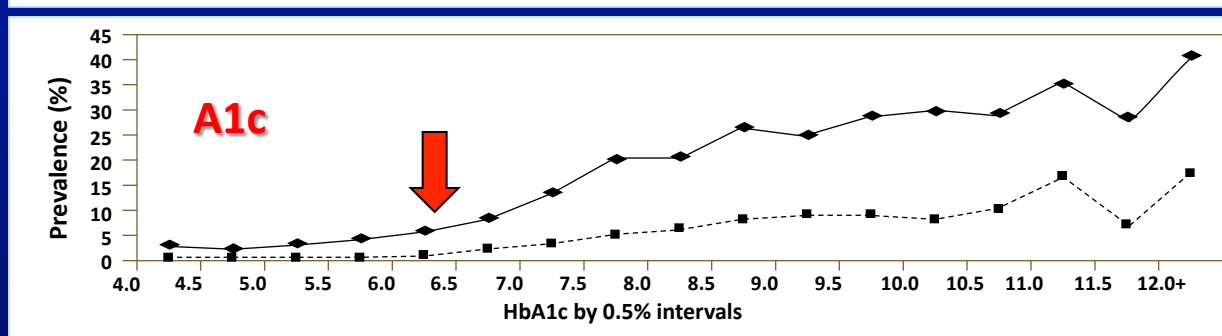
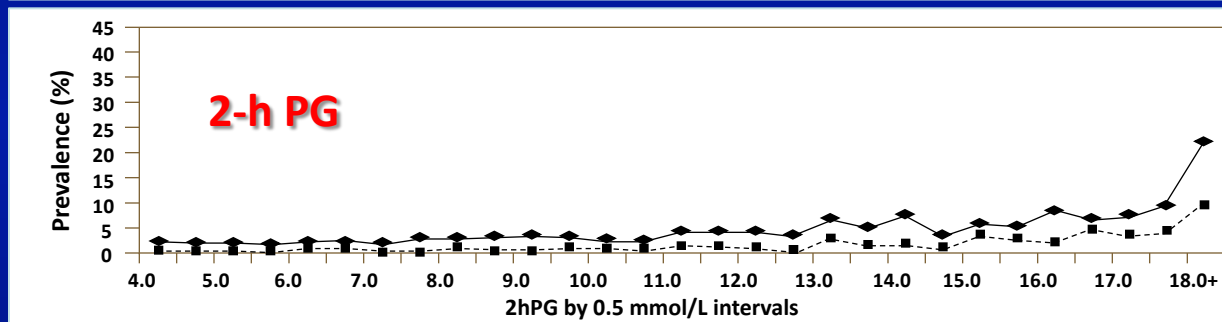
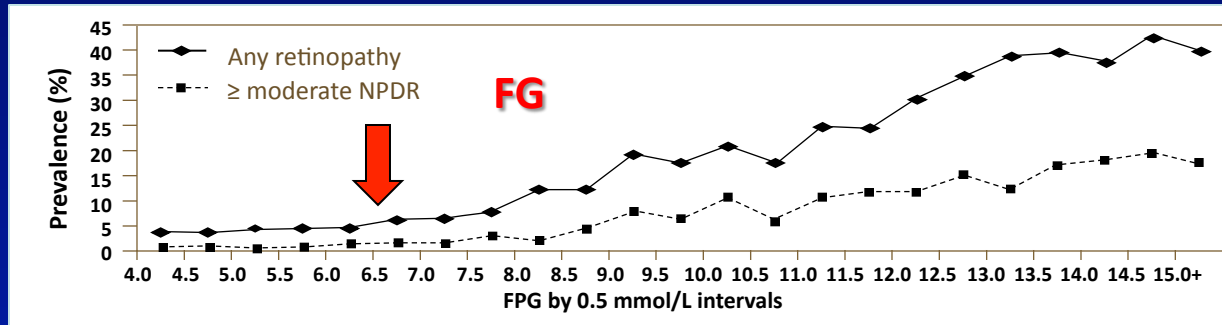
2hPG \geq 200 mg/dl

A1C \geq 6.5%

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.

Glycemic Threshold for diabetes – specific Retinopathy

44623 pz di 9 studi



È stato possibile identificare una soglia per FG e A1c, ma non per 2-h PG.

Questi dati confermano la validità diagnostica di A1c e suggeriscono che il valore soglia per FG dovrebbe essere 95 mg/dl

The Pros and Cons of Diagnosing Diabetes With A1C

ENZO BONORA, MD, PHD¹
JAAKKO TUOMILEHTO, MD, MA, PHD²

DIABETES CARE, VOLUME 34, SUPPLEMENT 2, MAY 2011

- A1c “cattura” l’iperglicemia cronica meglio di FPG e di 2h-PG
- A1c si associa meglio alle complicanze croniche della FPG
- A1c non necessita del digiuno e non risente dello stress, attività fisica, dieta, digiuno
- A1c ha una stabilità preanalitica maggiore e una variabilità biologica minore
- La suscettibilità individuale alla glicazione delle proteine non è un limite, bensì un beneficio
- Utilizzare un unico marcatore di diagnosi e compenso rappresenta un vantaggio
- L’impatto epidemiologico sarebbe minimo (non disponiamo del gold standard)
- La difficoltà della standardizzazione della metodica è eguale per entrambe

The Pros and Cons of Diagnosing Diabetes With A1C

ENZO BONORA, MD, PHD¹
JAAKKO TUOMILEHTO, MD, MA, PHD²

DIABETES CARE, VOLUME 34, SUPPLEMENT 2, MAY 2011

- Il diabete è definito dalla iperglicemia e non dalla glicazione
- A1c è marker povero delle anomalie fisiopatologiche che caratterizzano il diabete
- A1c ha poca sensibilità diagnostica e questo potrebbe cambiare l'epidemiologia del diabete
- 2h-PG e IGT sono i più importanti predittori di CVD rispetto A1c
- La suscettibilità individuale alla glicazione non dovrebbe essere rilevante per la diagnosi di diabete
- Il costo di A1c è nettamente più alto
- La standardizzazione della glicemia è più facile
- A1c non può essere utilizzata in tutti i pazienti

The Pros and Cons of Diagnosing Diabetes With A1C

ENZO BONORA, MD, PHD¹
JAAKKO TUOMILEHTO, MD, MA, PHD²

DIABETES CARE, VOLUME 34, SUPPLEMENT 2, MAY 2011

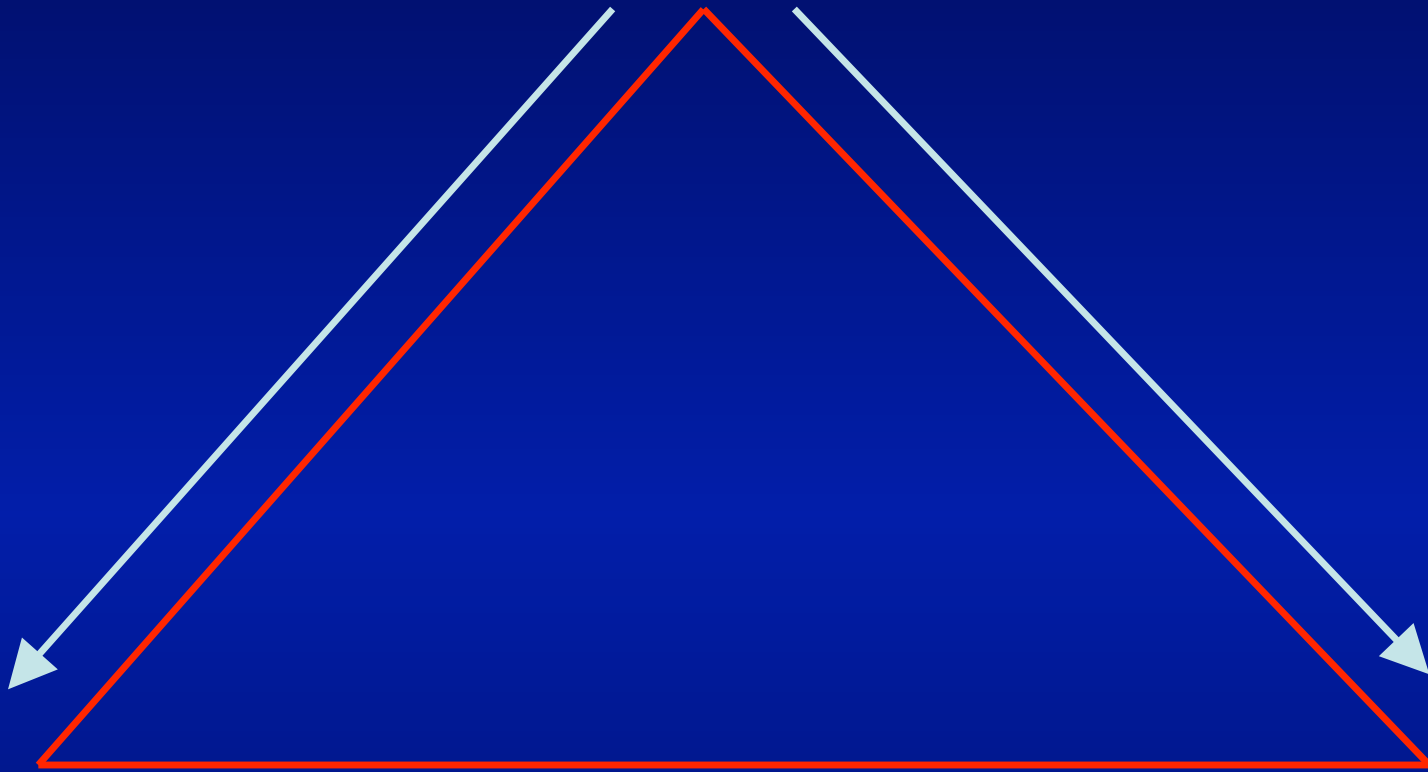
SENSIBILITA'

	NHANES 2003-2006	IRAS STUDY
A1c > 6.5%	30%	32%
FPG > 126 mg/dl	46%	45%
2h-PG > 200 mg/dl	90%	87%

VARIABILITA' BIOLOGICA

A1c	3.6%
FPG	5.7%
2h-PG	16.6%

HbA1c

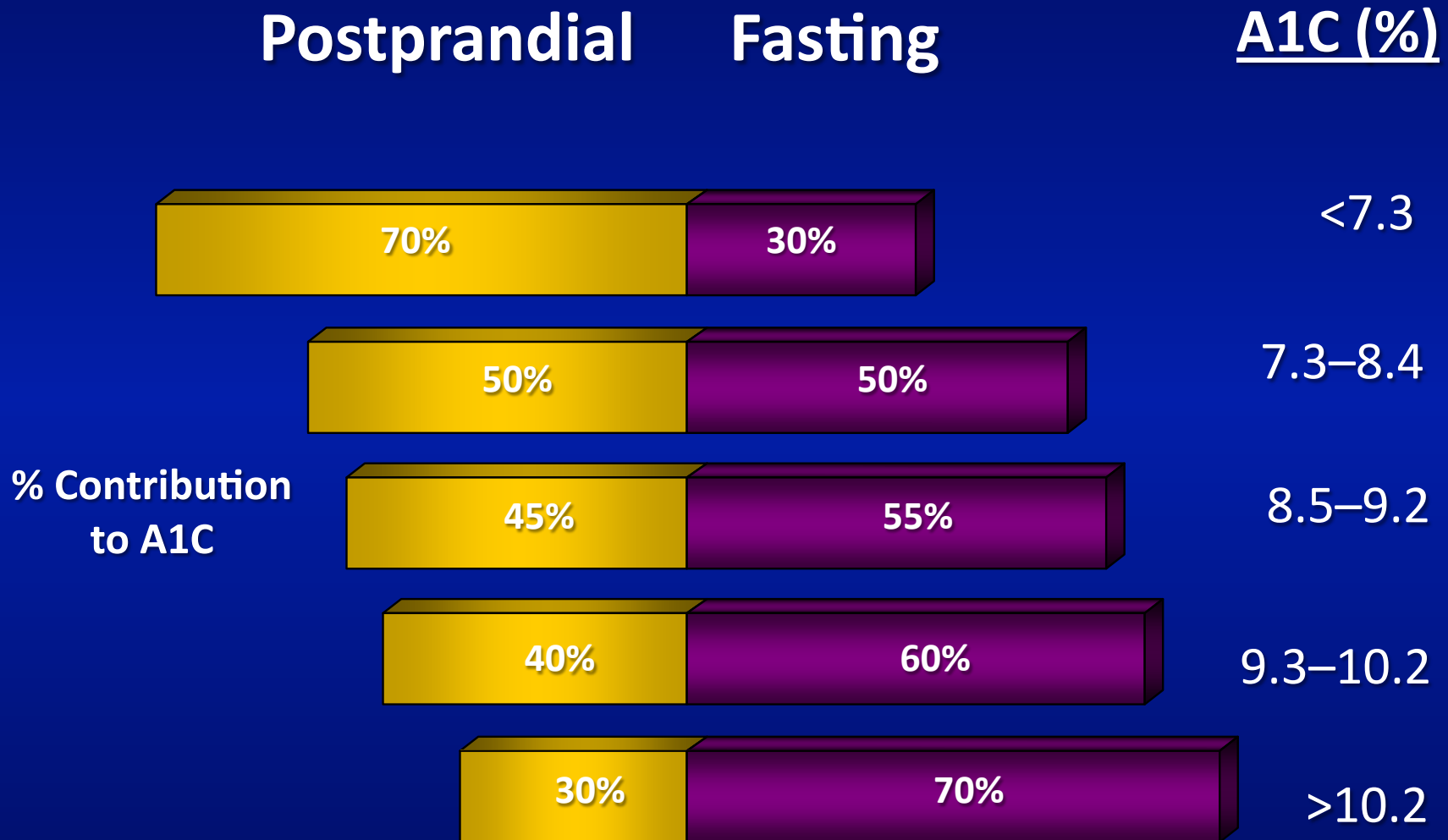


FBG

$$\text{HbA1c} = \int_0^3 \text{FDG}(t) dt + \int_0^3 \text{PPG}(t) dt$$

PPG

FPG and PPG: Contribution to A1C



Emoglobina glicosilata

- E' un **indicatore glicemico quantitativo**:
riflette l'esposizione glicemica ed è quindi
proporzionale al valore medio della glicemia
nei 120 giorni precedenti, corrispondenti
alla vita media dei globuli rossi

HbA1c



50% HbA1c del mese precedente

25% HbA1c 30-60 giorni precedente

25% HbA1c 60-120 giorni precedente

Variabili che possono interferire sul valore di HbA1c

Età	? ↑ 0.1% per ogni decade di età
Razza	?
Fattori individuali	Glicatori veloci o lenti (fenotipo nel 2-3% della popolazione)
Anemie emolitiche, trasfusioni	↓
Assunzione di Vitamina C, E, B12, Fe, eritropoietina	↓
Iperbilirubinemia, ipertrigliceridemia,	↑
Assunzione cronica di salicilati	↑↓
Insufficienza renale cronica	↑
Insufficienza epatica cronica	↓
Emoglobinopatie	↑↓
Splenectomia/splenomegalia	↑↓
Fattori stagionali	Variazioni del 5-7% rispetto il valore medio annuale

HbA1c%	IFCC mmol/mol	Glicemia media mg/dl *	DCCT
5	31	97 (76-120)	
6	42	126 (100-152)	135
7	53	154 (123-185)	170
8	64	183 (147-217)	205
9	75	212 (170-249)	240
10	86	240 (193-282)	275
11	97	269 (217-314)	310
12	106	298 (240-347)	345

DCCT: ↑ 1% HbA1c comporta ↑ 35 mg/dl della glicemia media

ADAG: ↑ 1% HbA1c comporta ↑ 29 mg/dl della glicemia media

Translating the A1C assay into estimated average glucose values, ADAG Study group, Diabetes Care 2008 *

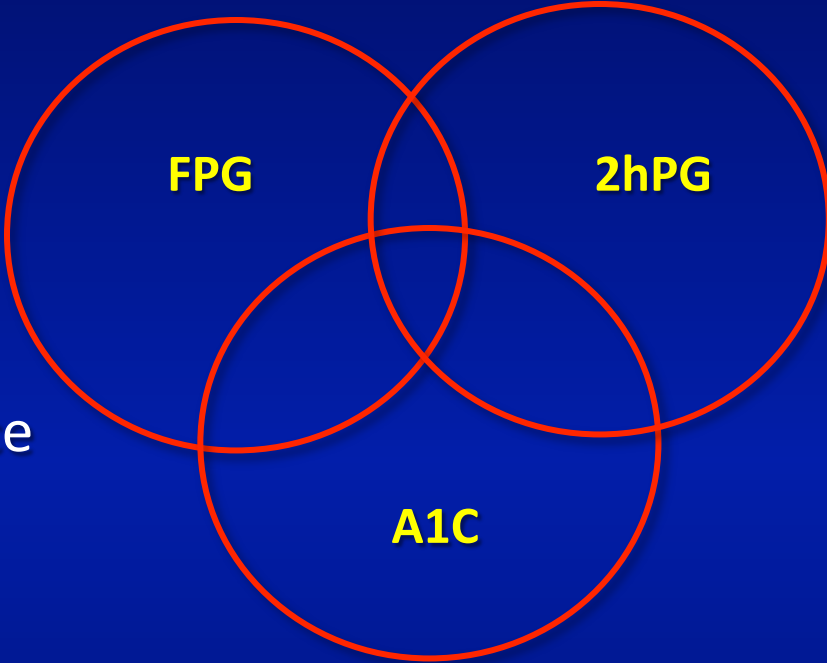
RACCOMANDAZIONE 4

- A partire dal 01.01.2010 i risultati dell'HbA1c saranno espressi sia in unità allineate al sistema DCCT(%), sia in unità standardizzate IFCC (mmol/mol).
- A partire dal 01.01.2012 i risultati dell'HbA1c saranno refertati solamente in unità IFCC (mmol/mol)

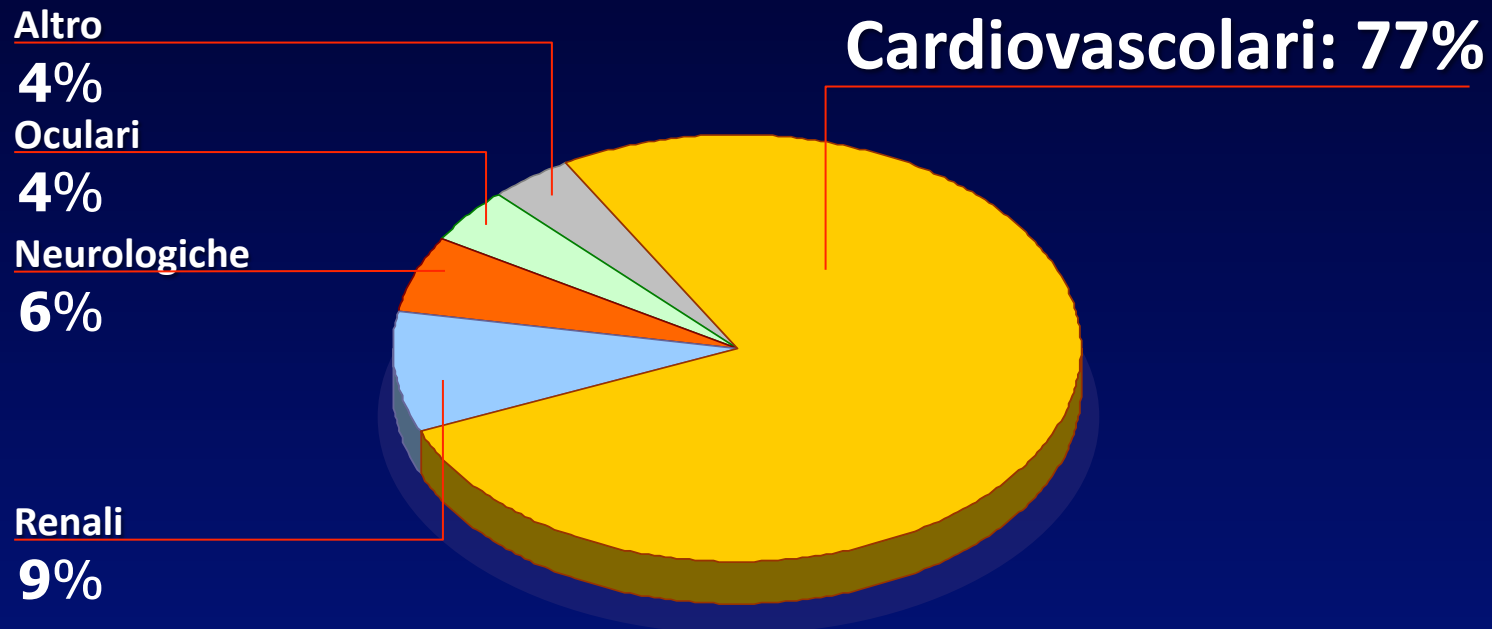
$$\text{HbA1c \%} = 0.0915 \times \text{HbA1c mmol/mol} + 2.15$$

Diagnostic Testing With 3 Different Tests

Dealing with Discordance

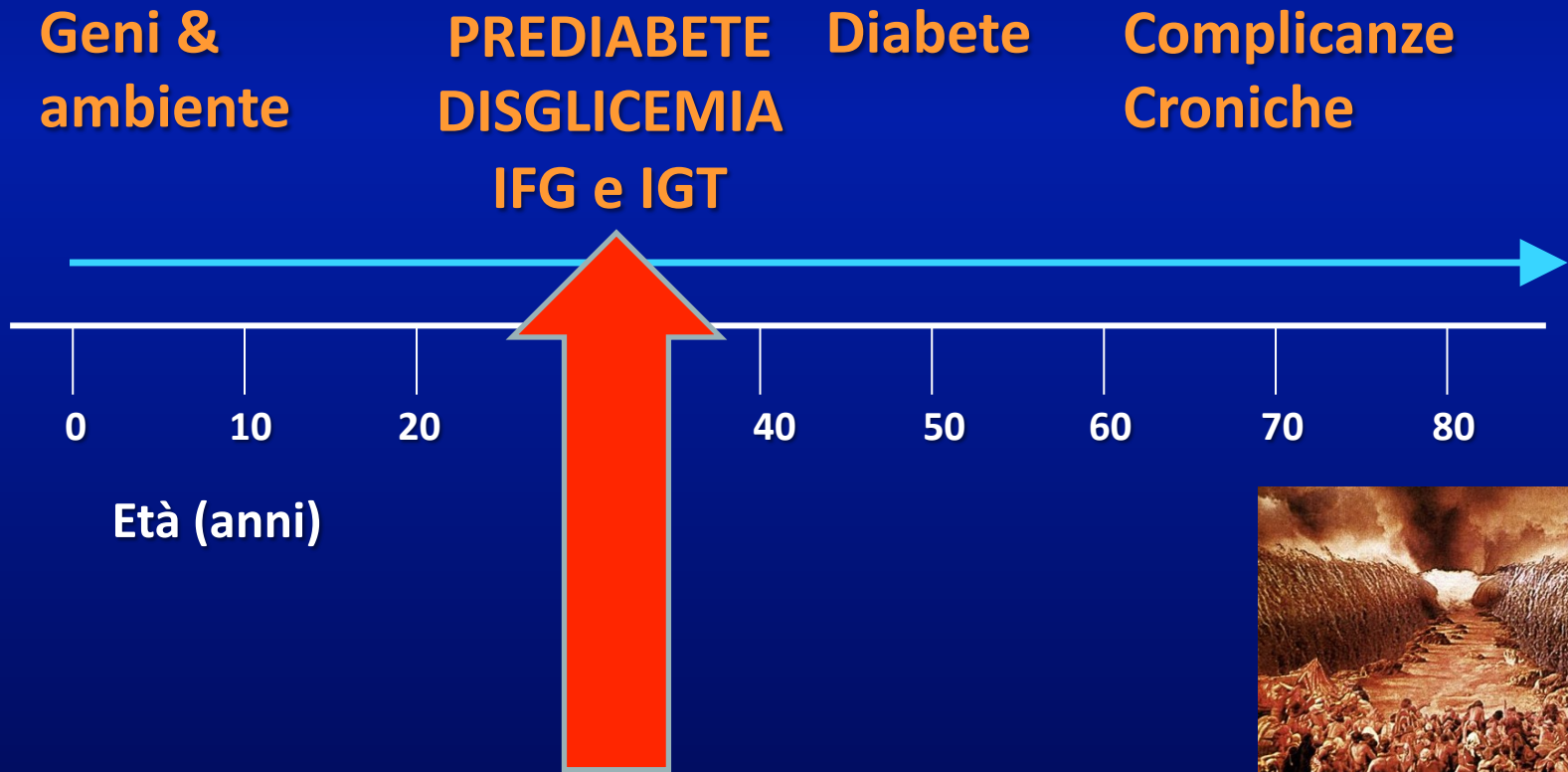
- Many people identified as having diabetes using A1C will not be identified as having diabetes by traditional glucose criteria, and vice versa.
- 
- A Venn diagram with three overlapping circles. The top-left circle is labeled 'FPG', the top-right circle is labeled '2hPG', and the bottom circle is labeled 'A1C'. The circles overlap in various combinations, illustrating the potential for discordance between the tests.
- When results of more than one test are available (amongst FPG, A1C, 2hPG in a 75-g OGTT) and the results are discordant, the test whose result is above diagnostic cut-point should be repeated, and the diagnosis made on basis of the repeat test.

Complicanze croniche del diabete mellito



Diabete: una malattia cronica

Un lungo cammino.....



Prediabetes: IFG, IGT, Increased A1C

Categories of increased risk for diabetes (prediabetes)*

FPG 100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L): IFG

OR

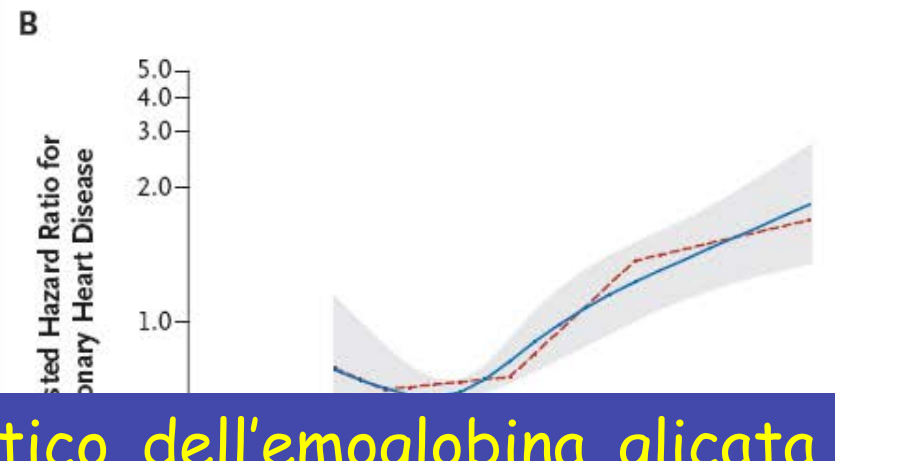
2-h plasma glucose in the 75-g OGTT
140–199 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L): IGT

OR

A1C 5.7 – 6.4%



*For all three tests, risk is continuous, extending below the lower limit of a range and becoming disproportionately greater at higher ends of the range.

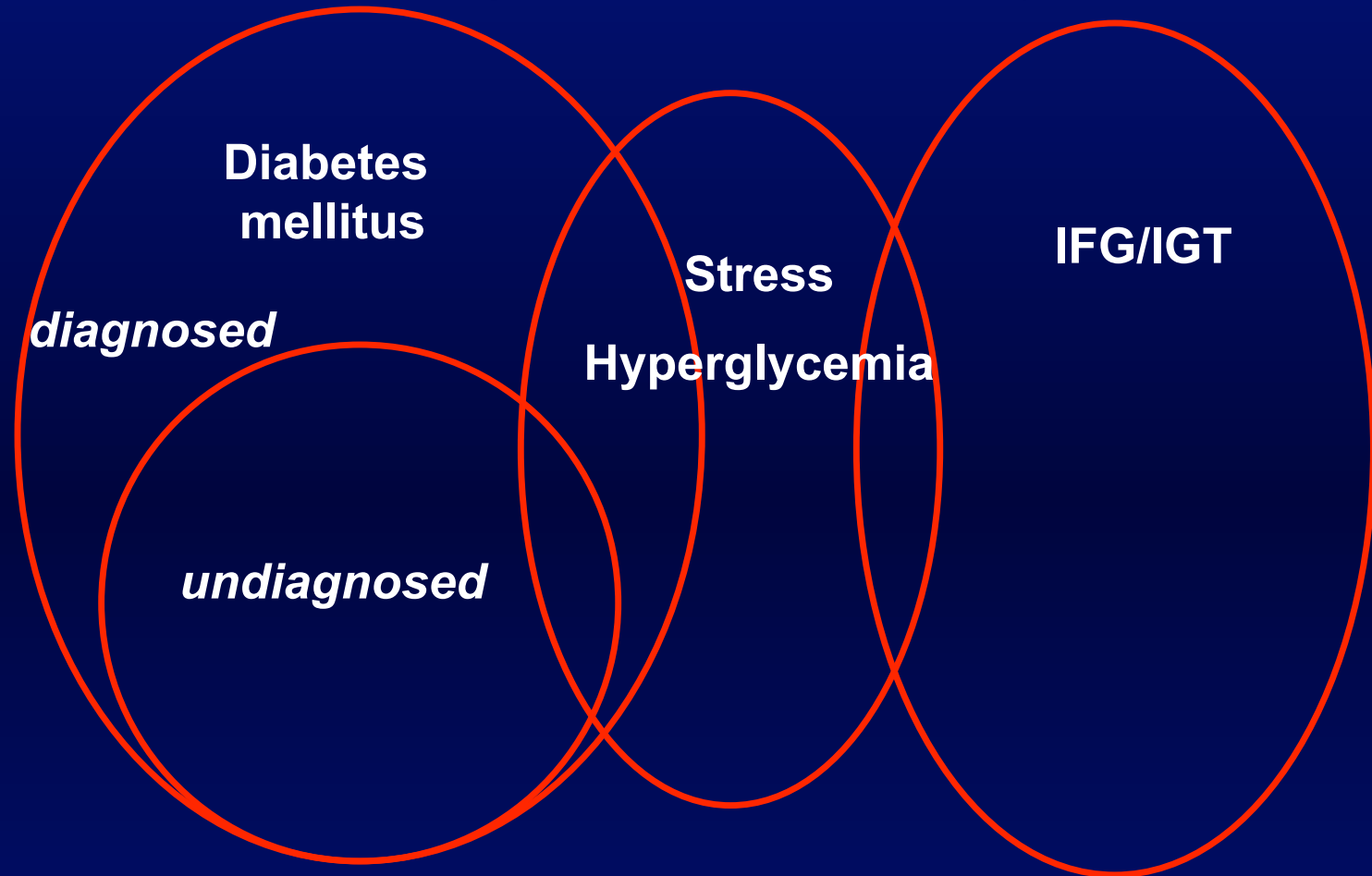


Conferma il valore diagnostico dell'emoglobina glicata nell'identificare persone a rischio di diabete al pari della glicemia basale ($HbA1c \geq 6\%$)



Figure 2. Adjusted Hazard Ratios for Self-Reported Diagnosed Diabetes and Coronary Heart Disease, Ischemic Stroke, and Death from Any Cause, According to the Baseline Glycated Hemoglobin Value.

Universo glicemico in ospedale



L'iperglicemia è presente :

- 32-38% dei ricoverati in Medicina Interna
- 41% dei pazienti con SCA
- 80% dei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva

GLICEMIA IN OSPEDALE: di cosa stiamo parlando ?

- Iperglicemia: ogni BG > 140 mg/dl
- Iperglicemia da stress: iperglicemia in paziente senza storia di diabete e HbA1c < 6.5%
- HbA1c > 6.5% in pazienti con iperglicemia suggerisce una diagnosi di diabete
- Ipoglicemia: BG < 70 mg/dl
- Severa ipoglicemia: BG < 40 mg/dl

Raccomandazione 1: al momento del ricovero tutti i pz devono essere sottoposti a un prelievo per il dosaggio della glicemia presso il laboratorio di chimica clinica, seguita il giorno dopo da un prelievo per il dosaggio della glicemia a digiuno

Raccomandazione 2: nel pz diabetico noto o in caso di riscontro di glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl o una glicemia ≥ 200 mg/dl si deve sempre richiedere il dosaggio della HbA1c

1- Paziente NON noto come diabetico: HbA1c

<6,5%

Iperglicemia da stress

$\geq 6,5\%$

Diabete di nuova diagnosi

2- Diabete noto e trattato: grado di compenso:

<7% buono

>8% scadente

PRIMO CASO

Come inquadrereste tale valore di glicemia ?

- Diagnosi di Diabete Mellito all'esordio ?
- Iperglicemia da stress ?
- Iperglicemia post-prandiale ?



Quando si può parlare di iperglicemia ospedaliera ?

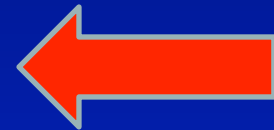
- Glicemia > 126 mg/dl ?
- Glicemia > 140 mg/dl ?
- Glicemia > 160 mg/dl ?



PRIMO CASO

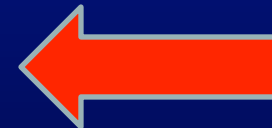
Cosa fare ?

- Nuovo controllo glicemia a digiuno ?
- OGTT con 75 g di glucosio ?
- HbA1c ?



Per formulare la diagnosi di diabete sono utili ?

- Insulinemia basale o durante OGTT ?
- C-Peptide ?
- Autoanticorpi ?
- Nessuna delle precedenti ?



PRIMO CASO

Quali condizioni possono influire e quindi modificare il reale dosaggio di HbA1c ?

- Marcata iperbilirubinemia
- Recente emotrasfusione
- Emoglobinopatie
- Tutte le precedenti





Diabete Gestazionale: premessa

- Il diabete gestazionale GDM è una condizione di alterata tolleranza al glucosio che inizia, o è riconosciuta per la prima volta, in gravidanza.
- E' una delle complicanze più frequenti della gravidanza.
- E' in aumento per: età materna avanzata, diabete e obesità
- La prevalenza del GDM è variabile in relazione ai diversi criteri diagnostici utilizzati

Diabete gestazionale: una lunga storia

- O' Sullivan Diabetes 1964
- 752 ♀ OGTT con 100 g: 0,1 h, 2 h, 3 h (sangue venoso)
- I limiti sono stati calcolati secondo il criterio statistico delle 2 Deviazioni Standard oltre la media, sulla base del loro valore predittivo nei confronti di una successiva comparsa di diabete nella madre
- Diagnosi di GDM: 2 valori \geq
- Prevalenza del GDM 2%

Diabete gestazionale: una lunga storia

- HAPO Study 2008 NEJM: studio prospettico osservazionale designato per stabilire i valori soglia glicemici con OGTT di 75 g della madre predittivi delle complicanze materne e fetali
 - **Taglio cesareo**
 - **Macrosomia fetale**
 - **Iperinsulinemia fetale**
 - **Morbilità neonatale**
 - Distocia di spalla
 - Ipoglicemia
 - Iperbilirubinemia
 - Stress respiratorio

Associazione lineare tra glicemia materna e outcomes avversi materno-fetali

Non abbiamo identificato dei cut off certi