

# Prediabete: criteri diagnostici e rischio cardiovascolare

Di Pino A, Urbano F, Piro S, Purrello F, Rabuazzo AM

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Ospedale Garibaldi, Università di Catania, Catania

## RIASSUNTO

Il prediabete è una condizione clinica caratterizzata da livelli di glucosio plasmatico superiori a quelli considerati normali, ma non così elevati da permettere la diagnosi di diabete di tipo 2. Sono definiti "prediabetici" i soggetti che rispondono ai seguenti criteri diagnostici: alterata glicemia a digiuno (*impaired fasting glucose*, IFG), alterata glicemia dopo carico orale di glucosio (*impaired glucose tolerance*, IGT), emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) compresa tra 5,7 e 6,4% (39-46 mmol/mol). Diversi studi clinici hanno più volte evidenziato come soggetti con prediabete presentino un incrementato rischio di sviluppare malattie cardiovascolari rispetto ai soggetti normoglicemici, indipendentemente da altri fattori di rischio. Da queste considerazioni, si evince l'importanza di eseguire una precoce diagnosi di prediabete al fine di attuare strategie mirate per la prevenzione del rischio di sviluppo di diabete e malattie cardiovascolari; tuttavia, gli studi clinici hanno sempre mostrato che la concordanza tra i tre criteri diagnostici citati è scarsa e che inoltre, a oggi, non esiste un preciso consenso su quale di questi criteri sia il migliore predittore di malattia cardiovascolare.

Questa rassegna si concentrerà sugli studi più recenti e su quelle che sono le tematiche ancora non chiarite riguardanti la diagnosi di prediabete e l'associato rischio cardiovascolare. In considerazione di un crescente utilizzo dell'HbA<sub>1c</sub> per diagnosticare disturbi dell'omeostasi glicemica, saranno approfondite le evidenze riguardanti proprio l'HbA<sub>1c</sub> sia come mezzo diagnostico di prediabete sia come marker utile nell'identificare pazienti con aumentato rischio cardiovascolare. Infine, saranno brevemente passati in rassegna alcuni nuovi marcatori di omeostasi glicemica che in futuro potrebbero diventare alternativi o complementari a quelli tradizionali.

## SUMMARY

### Prediabetes: diagnostic criteria and cardiovascular risk

*Prediabetes, which is usually defined as blood glucose concentrations higher than normal but lower than the threshold for diabetes, is a high-risk state for diabetes and cardiovascular disease. It affects three groups of individuals: those with impaired fasting glucose (IFG), those with impaired glucose tolerance (IGT) and those with glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) between 39-46 mmol/mol. Clinical trials have shown the importance of IFG, IGT and HbA<sub>1c</sub>-prediabetes in predicting the risk of type 2 diabetes. Moreover, with regard to cardiovascular disease, prediabetes is associated with more advanced vascular damage than normoglycemia, independently of confounding factors. It is therefore clearly mandatory to diagnose prediabetes promptly in order to prevent or delay the full development of the disease and its complications. However, prediabetes diagnoses by IFG, IGT or HbA<sub>1c</sub> are not always concordant and there are conflicting data as to which of these methods best predicts cardiovascular disease.*

*This review looks at recent studies and current controversies in the field. In view of the expected increased use of HbA<sub>1c</sub> as a screening tool to identify individuals with altered glycemic homeostasis, we focused on the utility of HbA<sub>1c</sub> as a diagnostic tool for prediabetes and as a marker for identifying patients who have an increased risk of cardiovascular disease. We also review current evidence about non-traditional glycemic biomarkers and their use as alternative or complementary to traditional ones.*

**Corrispondenza:** prof. Francesco Purrello, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Ospedale Garibaldi-Nesima, Medicina Interna, via Palermo 636, 95122 Catania – e-mail: fpurrell@unict.it

**Pervenuto il** 02-07-2016 • **Accettato l'**11-07-2016

**Parole chiave:** prediabete, criteri diagnostici, HbA<sub>1c</sub>, rischio cardiovascolare, nuovi biomarker glicemici • **Key words:** prediabetes, diagnostic criteria, HbA<sub>1c</sub>, cardiovascular risk, non-traditional glycemic markers

**Abbreviazioni:** ADA, American Diabetes Association; 1,5-AG, 1,5-anidroglicitolo; AGE, *advanced glycation end-products*, prodotti di glicosilazione avanzata; ARIC Study, Atherosclerosis Risk in Communities Study; DCCT, Diabetes Control and Complication Trial; eSRAGE, *endogenous secretory receptor for advanced glycation end-products*, recettore secretorio endogeno dei prodotti di glicosilazione avanzata; HbA<sub>1c</sub>, emoglobina glicata; IFG, *impaired fasting glucose*, alterata glicemia a digiuno; IGT, *impaired glucose tolerance*, alterata tolleranza al glucosio; IMT, *intima media thickness*, spessore medio-intimale; NFG, *normal fasting glucose*, normale glicemia a digiuno; NGSP, National Glycohemoglobin Standardisation Program; NGT, *normal glucose tolerance*, normale glicemia dopo carico di glucosio; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; OGTT, *oral glucose tolerance test*, test da carico orale di glucosio; RAGE, *receptor for advanced glycation end-products*, recettore dei prodotti di glicosilazione avanzata; TIA, *transient ischemic attack*, attacco ischemico transitorio.

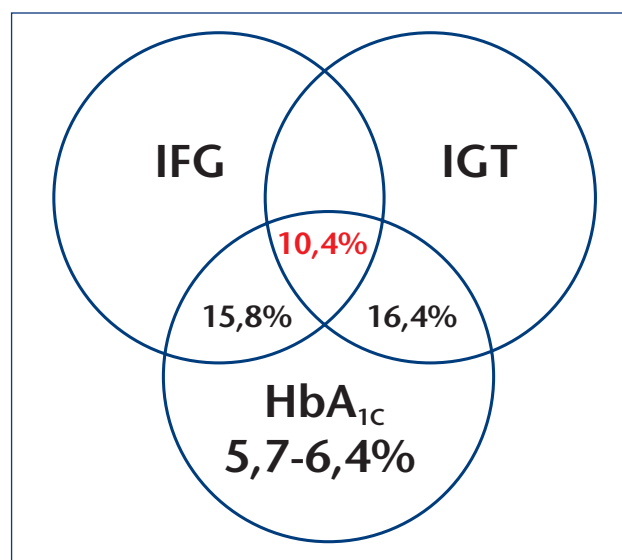
## Introduzione

Il prediabete è una condizione clinica caratterizzata da livelli di glucosio plasmatici superiori alla norma, ma non così elevati da permettere la diagnosi di diabete di tipo 2; tale condizione si associa a un elevato rischio di sviluppare diabete e patologie cardiovascolari. Sono definiti “prediabetici” i soggetti che rispondono ai seguenti criteri diagnostici: alterata glicemia a digiuno (*impaired fasting glucose*, IFG), alterata glicemia (*impaired glucose tolerance*, IGT) dopo il carico orale di glucosio (*oral glucose tolerance test*, OGTT), emoglobina glicata ( $HbA_{1c}$ ) compresa tra 5,7 e 6,4% (39-46 mmol/mol) (Tab. 1)<sup>(1)</sup>. Il criterio diagnostico per la diagnosi di prediabete e diabete di tipo 2 basato sul dosaggio dell' $HbA_{1c}$  è stato aggiunto dall'American Diabetes Association (ADA) solo di recente, precisamente nel 2011, in aggiunta agli altri criteri “classici”, basati sulla glicemia a digiuno e sull'OGTT. Fino al 2011, l' $HbA_{1c}$  rappresentava “solo” il gold standard per il monitoraggio del compenso glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2, in quanto il suo dosaggio riflette un'accurata, precisa e riproducibile misura dei livelli di glicemia dei tre mesi precedenti e correla significativamente con il rischio di complicanze della malattia<sup>(2)</sup>. L'ADA sottolinea, comunque, la necessità che il dosaggio dell' $HbA_{1c}$  venga effettuato con analizzatore certificato National Glycohaemoglobin Standardisation Program (NGSP) standardizzato secondo l'International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine con valori allineati al Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)<sup>(3)</sup>. Diversi studi hanno dimostrato l'importante ruolo di questi tre criteri diagnostici nel predire la futura insorgenza di diabete di tipo 2 in soggetti prediabetici<sup>(2,4)</sup>. Inoltre, gli studi clinici hanno più volte evidenziato come soggetti con prediabete presentino un incrementato rischio di sviluppare malattie cardiovascolari rispetto ai soggetti normoglicemici, indipendentemente dagli altri fattori di rischio<sup>(5)</sup>. Da queste considerazioni si evince l'importanza di una precoce diagnosi di prediabete al fine di attuare strategie mirate alla prevenzione dello sviluppo di diabete e malattie cardiovascolari. Tuttavia, gli studi clinici hanno sempre evidenziato che la concordanza tra i tre criteri diagnostici citati è scarsa e che, a oggi, non esiste un preciso consenso su quale di questi criteri sia il mi-

gliore predittore di malattia cardiovascolare<sup>(1)</sup>. Un recente studio condotto su un'ampia popolazione di Caucasi adulti ha infatti dimostrato che i tre criteri diagnostici sono concordanti solo nel 10,4% dei casi (Fig. 1)<sup>(6)</sup>. La discordanza tra i tre criteri diagnostici nell'identificare soggetti con prediabete non è del tutto inaspettata considerando che IFG, IGT e  $HbA_{1c}$  riflettono tre differenti aspetti del metabolismo del glucosio e una diagnosi di prediabete basata su uno o sull'altro criterio potrebbe essere rappresentativa di diversi aspetti fisiopatologici dell'omeostasi glicemica; nella fattispecie insulino-resistenza e disfunzione  $\beta$ -cellulare<sup>(7)</sup>. L'insulino-resistenza epatica è significativamente aumentata nei soggetti con IFG rispetto a pazienti con normale glicemia a digiuno; di contro, l'insulino-resistenza periferica è una caratteristica tipica dei soggetti IGT; infatti, in studi condotti mediante clamp euglicemico iperinsulinemico, metodica gold standard per lo studio dell'insulino-resistenza, l'utilizzo periferico del glucosio (*blood glucose disposal*) è significativamente più basso in soggetti IGT rispetto a soggetti normotolleranti e IFG; tale dato indica proprio un'aumentata insulino-resistenza muscolare in questi soggetti<sup>(7,8)</sup>. Anche la disfunzione  $\beta$ -cellulare, e di conseguenza la secrezione insulinica, si presenta con alterazioni non omogenee nei vari tipi di prediabete. De Fronzo et al., in studi clinici condotti con OGTT, hanno dimostrato che nei soggetti IFG la fase precoce della secrezione insulinica è significativamente ridotta rispetto a soggetti con normale glicemia a digiuno. D'altra parte, nei soggetti IGT è la fase tardiva della secrezione a essere compromessa, mentre la fase precoce sembra essere conservata<sup>(8-10)</sup>. A oggi, rimane poco chiaro quanto questi aspetti, strettamente legati alla fisiopatologia del prediabete, abbiano

**Tabella 1** Criteri diagnostici per categorie di pazienti a incrementato rischio di diabete.

Categoria	Marker	Range
IFG	Glicemia a digiuno	$\geq 100$ mg/dl < 126 mg/dl
IGT	Glicemia 2 h dopo OGTT	$\geq 140$ mg/dl < 200 mg/dl
$HbA_{1c}$ -prediabete	$HbA_{1c}$	$\geq 5,7\%$ (39 mmol/mol) < 6,5% (47 mmol/mol)



**Figura 1** Concordanza tra glicemia a digiuno, glicemia dopo carico di glucosio e  $HbA_{1c}$  nella diagnosi di prediabete<sup>(6)</sup>.

una rilevanza clinica ai fini di un possibile intervento terapeutico. Sulla base di queste premesse fisiopatologiche, è infatti possibile che un intervento terapeutico negli stadi di prediabete o nelle prime fasi di diabete di tipo 2 possa essere più efficace dal punto di vista clinico se questo viene eseguito sulla base del fenotipo del paziente caratterizzato da insulino-resistenza epatica/periferica o da disfunzione β-cellulare. È necessario sottolineare che, a oggi, non esistono evidenze cliniche in questo senso. Questa rassegna si concentrerà su recenti evidenze e tematiche ancora aperte riguardanti la diagnosi di prediabete e il rischio cardiovascolare a esso associato. In considerazione di un crescente utilizzo dell'HbA<sub>1c</sub> per diagnosticare disturbi dell'omeostasi glicemica, saranno approfondite le evidenze riguardanti l'HbA<sub>1c</sub> sia come mezzo diagnostico di prediabete sia come marker utile nell'identificare pazienti con aumentato rischio cardiovascolare. Infine, saranno passati in rassegna altri marker di omeostasi glicemica che in futuro potrebbero diventare alternativi o complementari a quelli tradizionali.

### IFG vs IGT vs HbA<sub>1c</sub>: predittori di futura insorgenza di diabete di tipo 2

Il prediabete è una condizione clinica che può essere collocata in un continuum che pone il paziente a un livello di rischio elevato per la futura comparsa di diabete di tipo 2 conclamato<sup>(11)</sup>. Soggetti con un'alterazione isolata dell'omeostasi glicemica (IFG, IGT o HbA<sub>1c</sub> 5,7-6,4%) hanno un'incidenza di diabete di tipo 2 di circa il 6% per anno, valore che è significativamente più alto rispetto a quello di soggetti con normoglicemia (0,5% per anno)<sup>(12)</sup>. Il tasso di conversione a diabete di tipo 2 è di circa il 45% a 10 anni, con ulteriore aumento del 10% quando sono presenti due alterazioni dell'omeostasi glicemica (per esempio IFG + IGT)<sup>(11)</sup>.

Grande importanza pratica hanno i criteri diagnostici per prediabete: infatti, il criterio diagnostico che decidiamo di utilizzare nella pratica clinica determina il numero e le caratteristiche dei pazienti in cui viene diagnosticato il prediabete e di conseguenza ha un enorme impatto sulla popolazione che verrà presa in considerazione per possibili interventi preventivi e/o terapeutici. Tuttavia, a oggi, le linee guida non indicano quale dei tre test, da solo o in combinazione con uno degli altri due, dovrebbe essere utilizzato di routine per lo screening del prediabete. Come già accennato, fino al 2011 l'IFG e l'IGT sono state le uniche due forme cliniche di prediabete; tra i due test diagnostici, glicemia a digiuno e OGTT, il primo era sicuramente il test più frequentemente utilizzato per chiari motivi di rapidità e semplicità di esecuzione. Tuttavia, entrambi i test presentano diverse limitazioni: richiedono che il paziente sia a digiuno e i loro risultati sono influenzati da eventi clinici intercorrenti; l'OGTT, inoltre,

richiede un importante impiego di tempo e sembra avere una riproducibilità più bassa rispetto alla misurazione della glicemia a digiuno<sup>(13)</sup>.

Nel 2011 l'ADA ha aggiunto l'HbA<sub>1c</sub> tra i criteri diagnostici di prediabete; rispetto ai primi due, essa presenta alcuni indubbi vantaggi: può essere dosata nel paziente non in stato di digiuno e, non risentendo di variazioni glicemiche individuali o acute, è altamente riproducibile (Tab. 2)<sup>(14)</sup>. Questi aspetti logistici potrebbero rendere l'HbA<sub>1c</sub> il test preferito dai medici per lo screening di questa popolazione ad alto rischio di diabete. In ogni caso, è necessario sottolineare che il dosaggio dell'HbA<sub>1c</sub> può essere falsato da alcune condizioni comuni e non sempre note al medico: la presenza di emoglobinopatie, anemie emolitiche, cirrosi epatica, carenza di ferro, perdita acuta o cronica di sangue o una predisposizione genetica a una maggiore glicazione proteica<sup>(15)</sup>.

Diversi studi prospettici hanno rimarcato l'utilità dell'HbA<sub>1c</sub> nel predire il diabete di tipo 2. In una metanalisi condotta su 70 studi, Morris et al. hanno riportato che il tasso di progressione a diabete di pazienti con prediabete diagnosticato mediante HbA<sub>1c</sub> era simile a quello di soggetti con IFG, IGT e IFG + IGT<sup>(16)</sup> e la capacità dell'HbA<sub>1c</sub> di predire l'insorgenza di diabete di tipo 2 è stata valutata da almeno altri 4 studi prospettici; in uno di questi veniva supportato l'utilizzo di due parametri glicemici

**Tabella 2** Vantaggi e svantaggi dell'utilizzo dell'HbA<sub>1c</sub> per la diagnosi di prediabete.

Vantaggi	Svantaggi
L'HbA <sub>1c</sub> è un migliore indicatore di iperglicemia cronica rispetto alla glicemia a digiuno e dopo OGTT	HbA <sub>1c</sub> sembra avere una sensibilità più bassa nella diagnosi di prediabete rispetto a glicemia a digiuno e OGTT
L'HbA <sub>1c</sub> ha una correlazione con le complicanze microvascolari del diabete simile a quella della glicemia a digiuno e dopo OGTT	Il dosaggio dell'HbA <sub>1c</sub> non è ancora sufficientemente standardizzato, specialmente in laboratori periferici
L'HbA <sub>1c</sub> sembra avere una correlazione maggiore con le complicanze macrovascolari rispetto alla glicemia a digiuno	Condizioni cliniche comuni, ma non sempre note al medico (emoglobinopatie, anemie ecc.) possono alterare in maniera significativa il dosaggio dell'HbA <sub>1c</sub>
Il dosaggio dell'HbA <sub>1c</sub> non richiede che il paziente sia a digiuno	Il dosaggio dell'HbA <sub>1c</sub> può essere influenzato da fattori legati alla genetica o all'etnia del paziente
Il dosaggio dell'HbA <sub>1c</sub> non è influenzato da eventi clinici intercorrenti	L'HbA <sub>1c</sub> non fornisce informazioni sui processi fisiopatologici alla base delle alterazioni dell'omeostasi glicemica (disfunzione β-cellulare e insulino-resistenza)
Il dosaggio dell'HbA <sub>1c</sub> è più riproducibile rispetto alla glicemia a digiuno e dopo OGTT	Il dosaggio della glicemia plasmatica è meno costoso rispetto a quello dell'HbA <sub>1c</sub>

insieme (glicemia a digiuno e  $HbA_{1c}$ ) per aumentare la capacità predittiva per diabete di tipo 2 in pazienti seguiti per 4 anni<sup>(17-20)</sup>. L'analisi statistica effettuata mediante curva ROC evidenziava una maggiore *area sotto la curva* per il modello che includeva sia la glicemia a digiuno sia l' $HbA_{1c}$  rispetto a quelli includenti la sola glicemia a digiuno (0,853 vs 0,818;  $p < 0,001$ ) e la sola  $HbA_{1c}$  (0,853 vs 0,771;  $p < 0,001$ ). Altro dato interessante presente in questo studio è la bassa correlazione tra  $HbA_{1c}$  e glicemia a digiuno al baseline; da ciò è possibile evincere come l' $HbA_{1c}$  non sia semplicemente un marker surrogato della glicemia a digiuno, ma un marker indipendente.

Studi recenti hanno provato ad analizzare l'impatto dell'aggiunta dell' $HbA_{1c}$  come criterio diagnostico nell'identificazione di soggetti con prediabete; dati ricavati dal National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) indicano che il cut-off 5,7-6,4% scelto dall'ADA ha una modesta sensibilità (39-45%) ma un'alta specificità (81-91%) nell'identificare casi di IFG e IGT. Di conseguenza, l' $HbA_{1c}$  sembrerebbe identificare una popolazione di prediabetici meno numerosa rispetto a quella identificata mediante glicemia a digiuno e OGTT<sup>(21,22)</sup>. Su quest'aspetto alcuni studi più recenti hanno però ottenuto dati discordanti; in un recente studio condotto su un'ampia coorte di Canadesi, Rosella et al. hanno riportato una prevalenza di prediabete più alta quando si usava l' $HbA_{1c}$  rispetto a quando venivano usati criteri basati sulla glicemia plasmatica. Gli autori hanno ipotizzato che questo dato potrebbe essere dovuto a diversi fattori, tra cui l'etnia della popolazione in studio e l'aumentata prevalenza del prediabete negli ultimi anni (11,6% nel 2003 e 35,3% nel 2011)<sup>(23)</sup>. Allo stesso modo, Kumar et al. hanno dimostrato un aumento della prevalenza di soggetti con prediabete diagnosticato mediante  $HbA_{1c}$  in una popolazione di Messicani rispetto a studi precedenti condotti sulla stessa popolazione<sup>(24)</sup>. Il nostro gruppo di ricerca ha prodotto risultati simili su un campione di circa 380 pazienti che frequentano i nostri ambulatori per screening metabolico e cardiovascolare. Nel nostro studio abbiamo rilevato che circa il 30% dei pazienti aveva un' $HbA_{1c}$  tra 5,7 e 6,4% ma normale glicemia a digiuno (NFG) e dopo carico di glucosio (NGT)<sup>(25)</sup>. Questi dati tuttavia non dovrebbero sorprenderci: in diversi studi prospettici, infatti, circa il 30-40% dei soggetti che sviluppavano diabete nel follow-up erano NFG e NGT al baseline<sup>(26,27)</sup>. Da questi dati si può evincere che, sebbene i soggetti con NFG e NGT abbiano un rischio di progressione a diabete più basso rispetto ai soggetti IFG e IGT in termini assoluti, tra questi pazienti esiste un sottogruppo ad aumentato rischio di diabete e complicanze cardiovascolari. Da queste considerazioni si evince il bisogno di aggiungere l' $HbA_{1c}$  come mezzo diagnostico per identificare questo gruppo di pazienti ad alto rischio.

Ovviamente saranno necessari ulteriori studi epidemiologici per identificare la reale percentuale di questi pazienti ( $HbA_{1c}$  5,7-6,4% e NFG, NGT) nell'intera popolazione dei prediabetici.

È ancora poco chiaro il motivo per cui la prevalenza del prediabete diagnosticato con la glicemia plasmatica a digiuno e dopo il carico di glucosio o con l' $HbA_{1c}$  sia, in effetti, discordante nella maggior parte dei casi. Su questo specifico *hot point* è necessario, quindi, fare alcune precisazioni; il valore dell' $HbA_{1c}$  dipende non solo dalla concentrazione di glucosio plasmatica ma anche da altri fattori, rilevanti da un punto di vista fisiopatologico, e che influenzano il tasso di glicazione, come per esempio l'infiammazione subclinica e lo stress ossidativo<sup>(15)</sup>. Diversi studi hanno dimostrato che alcune specifiche caratteristiche cliniche, come l'obesità, sono associate con aumento dello stress ossidativo e dell'infiammazione sistemica; quindi, in presenza di obesità, l' $HbA_{1c}$  potrebbe rappresentare non solo la concentrazione di glucosio plasmatico, ma essere influenzata anche da altri processi fisiopatologici in atto e risultare pertanto aumentata<sup>(28)</sup>. A questo proposito Li et al. hanno riportato, in un recente studio condotto su un grosso numero di pazienti cinesi, che la concordanza tra OGTT e  $HbA_{1c}$  può essere aumentata modificando i cut-off previsti per la diagnosi di prediabete a seconda del BMI del paziente: 5,6% per i pazienti normopeso, 5,7% per i pazienti in sovrappeso e, infine, 6% nei pazienti obesi<sup>(29)</sup>. Anche altri studi hanno suggerito la possibilità di utilizzare diversi valori di  $HbA_{1c}$  per la diagnosi di prediabete in dipendenza di specifiche caratteristiche del paziente, ritenendo che il valore diagnostico ottimale possa dipendere da fattori genetici, etnici o da variazioni biologiche. Un dato semplice ma significativo, in questo senso, ci arriva da uno studio del 2015 i cui autori, cercando di identificare i valori ottimali di  $HbA_{1c}$  per la diagnosi di prediabete in popolazioni di età diverse, suggerivano che il valore ottimale di  $HbA_{1c}$  per i soggetti più giovani e di età adulta era 5,6%, mentre si innalzava a 5,7% nei pazienti più anziani<sup>(30)</sup>. In conclusione, è possibile che i test diagnostici per i disturbi dell'omeostasi glicemica possano essere usati e interpretati considerando le caratteristiche fenotipiche individuali del paziente; tuttavia, saranno necessari ulteriori studi per confermare l'efficacia e soprattutto l'impatto clinico di tale approccio.

### IFG vs IGT vs $HbA_{1c}$ : qual è il migliore predittore di patologia cardiovascolare?

I criteri diagnostici dell'ADA sono basati sul rapporto tra glicemia a digiuno, glicemia dopo OGTT e  $HbA_{1c}$ , e il rischio di complicanze microvascolari del diabete di tipo 2, in particolare il rischio di retinopatia diabetica<sup>(1)</sup>. Tuttavia, visto l'elevato tasso di mortalità cardiovascolare di

pazienti con alterazioni dell'omeostasi glicemica, il valore di un test diagnostico per diabete di tipo 2 o prediabete va anche valutato in base alla sua capacità di predire l'insorgenza di eventi cardiovascolari.

Alcuni studi osservazionali hanno documentato che il dosaggio dell'HbA<sub>1c</sub> e della glicemia, a digiuno e dopo OGTT, hanno un valore predittivo simile per quanto riguarda lo sviluppo di complicanze microangiopatiche (retinopatia e nefropatia); a oggi, tuttavia, non è chiaro quale criterio diagnostico (IFG, IGT o HbA<sub>1c</sub> 5,7-6,4%) per il prediabete sia il più adatto per identificare soggetti ad aumentato rischio cardiovascolare<sup>(2,31)</sup>. Sembra che, in questo senso, la glicemia a digiuno abbia un valore predittivo più basso rispetto alla glicemia dopo OGTT e all'HbA<sub>1c</sub><sup>(4)</sup>. Ricordiamo che il valore dell'HbA<sub>1c</sub> riflette l'esposizione ai livelli di glucosio plasmatico degli ultimi 2-3 mesi e presenta una bassa variabilità intraindividuale, in particolare in soggetti non diabetici; queste caratteristiche renderebbero l'HbA<sub>1c</sub> un marker più adatto rispetto alla glicemia a digiuno e all'OGTT per la stratificazione del rischio cardiovascolare a lungo termine. I dati di letteratura sembrano, infatti, supportare in maniera sempre più chiara la relazione tra livelli di HbA<sub>1c</sub> e outcome cardiovascolari.

Nel 2010 Selvin et al. dimostravano, infatti, la superiorità dell'HbA<sub>1c</sub> rispetto alla glicemia a digiuno nel predire malattia coronarica, stroke e morte per ogni causa in una popolazione di circa 10.000 pazienti in follow-up per 14 anni, in particolare per valori di HbA<sub>1c</sub> > 6%<sup>(32)</sup>. Tali dati concordano con quelli di una recente metanalisi che suggeriva come l'HbA<sub>1c</sub>, anche in soggetti non diabetici, poteva costituire un indicatore precoce di alterazioni metaboliche che potrebbero essere coinvolte nello sviluppo di patologie cardiovascolari<sup>(33)</sup>.

Anche il nostro gruppo di studio ha prodotto alcuni dati su questa tematica. In uno studio recente, infatti, abbiamo riportato che soggetti con HbA<sub>1c</sub> tra 5,7 e 6,4% presentavano valori di *arterial stiffness* e *intima media thickness* (IMT), noti marcatori di danno cardiovascolare subclinico, aumentati rispetto a soggetti di controllo e simili a quelli di soggetti con diabete di tipo 2 di neo-diagnosi<sup>(25)</sup>. Inoltre, quando la stessa popolazione era analizzata includendo solo soggetti con normale glicemia a digiuno e normale glicemia dopo OGTT (NFG/NGT ma HbA<sub>1c</sub> sempre compresa tra 5,7 e 6,4%), si osservava che questi soggetti, prediabetici quindi solo per i livelli di HbA<sub>1c</sub>, avevano un'alterazione subclinica dei marker precoci di rischio cardiovascolare, senza differenze significative con i soggetti con IFG/IGT e diabete di tipo 2 di neo-diagnosi. (Fig. 2). Questi dati rimarcano l'utilità di un marker riproducibile e di semplice interpretazione come l'HbA<sub>1c</sub> nell'identificare soggetti con alterazione precoce dei marker di rischio cardiovascolare che sarebbero stati considerati normali da glicemia a digiuno e

OGTT. Sulla base di questi risultati è inoltre possibile evidenziare come i soggetti con NFG/NGT costituiscano una popolazione non omogenea con diversi livelli di rischio cardiometabolico.

Dati simili sono stati riportati anche in altri studi che mettevano in evidenza l'associazione indipendente tra prediabete, placche aterosclerotiche e calcificazioni coronariche<sup>(34,35)</sup>.

Molto interessanti, sempre per il rapporto tra rischio cardiovascolare e HbA<sub>1c</sub>, i dati ricavati da un altro recente studio che indagava l'utilizzo dell'HbA<sub>1c</sub> come test di routine per diagnosticare il prediabete in soggetti con infarto acuto del miocardio. Lo studio evidenziava come i pazienti con prediabete (diagnosticato mediante HbA<sub>1c</sub>) e diabete noto avessero una simile mortalità intraospedaliera e a lungo termine. Gli autori rimarcavano come l'OGTT sia un test di difficile gestione, quindi raramente eseguito e praticamente mai ripetuto in pazienti con infarto del miocardio; d'altro canto, l'utilizzo di un test semplice e riproducibile come l'HbA<sub>1c</sub> permetterebbe, anche in questi contesti, di identificare un discreto numero di pazienti con diabete o prediabete su cui andrebbe posta un'attenzione maggiore in termini di terapia e intervento sullo stile di vita<sup>(36)</sup>.

Nonostante gran parte dei dati di letteratura sia concorde sul fatto che i soggetti con prediabete abbiano un incrementato rischio cardiovascolare indipendentemente dagli altri fattori di rischio noti, a oggi non è chiaro il link che collega le patologie cardiovascolari con i disturbi dell'omeostasi glicemica. A questo proposito, recenti studi sottolineano il ruolo centrale dei prodotti di glicosilazione avanzata (AGE) che si formano in condizioni di iperglicemia cronica come diabete e prediabete, e dei loro recettori (RAGE) nella macroangiopatia diabetica<sup>(37)</sup>.

Il RAGE è un recettore espresso in diversi tipi di cellule e in particolare in quelle endoteliali; l'interazione AGE/RAGE attiva l'espressione di geni proinfiammatori che potrebbero essere coinvolti nella patogenesi e nella progressione dell'aterosclerosi<sup>(38)</sup>.

Il RAGE è un recettore che ha la particolare caratteristica di trovarsi anche in forma solubile, circolante nel plasma. La forma solubile di RAGE è formata da una quota clivata dal RAGE di membrana e da una derivante da un processo di splicing alternativo del gene di RAGE, prodotta per essere secreta direttamente in circolo. Quest'ultima forma, detta *endogenous secretory RAGE* (esRAGE), sembra avere un ruolo protettivo nei confronti delle malattie cardiovascolari, in quanto agirebbe come recettore "spazzino" per gli AGE circolanti; esso funzionerebbe come una vera "trappola molecolare" legando gli AGE e prevenendo in tal modo l'attivazione del *signaling* di RAGE<sup>(38)</sup>. Dati della letteratura hanno associato bassi livelli di esRAGE con lo sviluppo di patologie croniche e, in un recente studio, il nostro gruppo ha riportato bassi

livelli di esRAGE anche in soggetti con prediabete, suggerendo una ridotta capacità difensiva di questi soggetti nei confronti degli AGE<sup>(39)</sup>. Inoltre questi soggetti presentavano un profilo infiammatorio alterato caratterizzato da aumentati livelli di S100A12 (molecola proinfiammatoria legata all'asse AGE/RAGE) e di *high sensitivity C-reactive protein* (Fig. 2). A oggi, non sono chiari i meccanismi che generano bassi livelli di esRAGE in sog-

getti con disturbi dell'omeostasi glicemica e potrebbero essere coinvolti fattori sia genetici sia ambientali. Tuttavia, la comprensione dei meccanismi che regolano l'asse AGE/RAGE potrebbe fornire un potenziale target farmacologico per il trattamento o la prevenzione delle patologie cardiovascolari.

Il nostro gruppo di studio ha approfondito la caratterizzazione dei soggetti con HbA<sub>1c</sub> nel range del prediabete andando a studiare altri marker strettamente legati con lo sviluppo di malattie cardiovascolari; dati pubblicati nel 2014 indicavano come soggetti con prediabete diagnosticato secondo l'HbA<sub>1c</sub> presentavano steatosi epatica e alterazioni del profilo lipidico note come predisponenti alla patologia epatica cronica e alla macroangiopatia<sup>(40)</sup>. Sempre questi soggetti esibivano, inoltre, ridotti livelli di vitamina D associati con marcatori precoci di danno cardiovascolare<sup>(41)</sup>.

La maggior parte degli studi clinici controllati randomizzati in soggetti non diabetici con elevata HbA<sub>1c</sub> non ha dato risultati univoci quando si puntava a ridurre il rischio cardiovascolare e la mortalità di questi pazienti. Nel recente studio IRIS, che ha coinvolto pazienti non diabetici, ma con insulino-resistenza e con una storia recente di stroke ischemico o TIA, l'end point primario (ictus fatale o non fatale o infarto miocardico fatale o non fatale) è stato più basso nel gruppo trattato con pioglitazone rispetto al placebo<sup>(42)</sup>. Sebbene il meccanismo responsabile dei più bassi tassi di stroke e infarto del miocardio nel gruppo con pioglitazone rimanga poco chiaro, questi risultati, anche se in contrasto, almeno in parte, con altri studi condotti su pazienti con diabete di tipo 2 (BARI-2D e Pro-ACTIVE), sono di grande interesse poiché suggeriscono un effetto favorevole del pioglitazone sulla progressione dell'aterosclerosi subclinica<sup>(43,44)</sup>. Una recente metanalisi di studi clinici prospettici randomizzati condotti su soggetti prediabete ha mostrato un trend non significativo verso la riduzione del rischio di infarto miocardico fatale e non fatale, e una lieve riduzione del rischio di ictus<sup>(45)</sup>. Tuttavia, il breve periodo di follow-up di 3,75 anni e il basso numero di eventi cardiovascolari in ogni trial, sono stati i grandi limiti degli studi condotti finora, e ulteriori studi clinici randomizzati, con campioni più ampi e più lunghi follow-up, serviranno a esplorare l'efficacia di vari approcci, farmacologici e non, nel ridurre il rischio cardiovascolare dei soggetti non diabetici con elevata HbA<sub>1c</sub>.

Questi risultati, così come quelli di altri studi, evidenziano l'importanza dell'HbA<sub>1c</sub> come marker precoce di rischio cardiovascolare, anche se è necessario ribadire che molteplici e complesse sono le alterazioni metaboliche che portano a un aumento del rischio cardiovascolare e che nessun singolo test di laboratorio può adeguatamente identificare o classificare un individuo di rischio cardiovascolare.

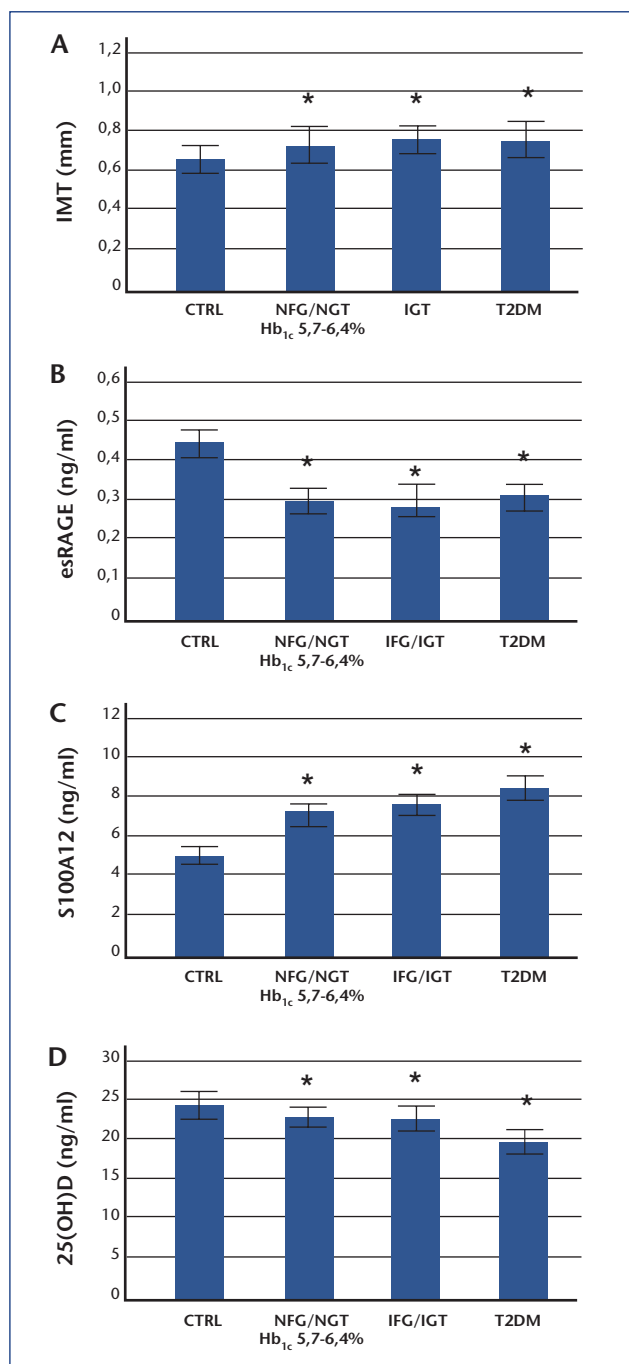


Figura 2 IMT, esRAGE, S100A12 e 25(OH)D in pazienti suddivisi in base ai livelli di HbA<sub>1c</sub> e alla tolleranza glicemica.

## Oltre i tradizionali criteri diagnostici: il ruolo di alcuni nuovi marker glicemici nel predire il rischio di diabete e di patologie cardiovascolari

Come spiegato in precedenza, non esiste un perfetto marcatore dell'omeostasi glicemica e, nell'uso clinico, ognuno di essi presenta vantaggi e svantaggi. Per questo motivo, vi è un crescente interesse verso nuovi marcatori sierici d'iperglicemia da utilizzare in alternativa o in combinazione con quelli definiti "tradizionali". In questa rassegna forniremo una breve panoramica delle caratteristiche e degli studi che sono stati fatti su questi nuovi biomarcatori e del loro ruolo come predittori di diabete e di complicanze micro- e macrovascolari.

### Glicemia a un'ora dopo OGTT

Negli ultimi anni un numero crescente di studi si è concentrato sulla caratterizzazione di soggetti con una concentrazione di glucosio plasmatico di almeno 155 mg/dl a un'ora durante OGTT. Nel 2008, infatti, Abdul-Ghani et al. hanno dimostrato per la prima volta che la concentrazione di glucosio plasmatico a un'ora durante OGTT è uno strumento che può essere utilizzato per stratificare il rischio di futuro diabete di tipo 2<sup>(46)</sup>. Queste osservazioni sono state confermate in studi successivi; in particolare, ricercatori italiani hanno recentemente dimostrato che l'incidenza di diabete di tipo 2 in soggetti con NGT e glicemia a un'ora dal carico  $\geq 155$  mg/dl raggiunge il 16,7% nel corso di un periodo di 5 anni<sup>(47)</sup>. Inoltre, una glicemia a un'ora dal carico di glucosio  $\geq 155$  mg/dl è stata associata con diversi marcatori di danno d'organo subclinico (*arterial stiffness* e IMT), che sono predittori indipendenti di futuri eventi cardiovascolari<sup>(48)</sup>. In definitiva, sembra che questo valore glicemico possa identificare soggetti con un profilo di rischio cardiometabolico intermedio tra NGT e IGT. A dare ulteriore peso a queste osservazioni c'è anche il fatto che dati simili sono stati osservati e confermati in popolazioni di diverse etnie<sup>(46,49)</sup>. Per quale motivo la glicemia a un'ora dal carico di glucosio sia un buon indicatore di rischio cardiometabolico è ancora una domanda aperta; quello che a oggi è noto è che l'iperglicemia promuove la formazione di prodotti finali di glicazione avanzata e di specie reattive dell'ossigeno.

Questi dati, quindi, potrebbero mettere in evidenza l'importanza di ottenere valori intermedi durante carico di glucosio, come indicato in precedenza<sup>(47)</sup>. Tuttavia, dal punto di vista pratico queste osservazioni, seppure di rilievo, non portano, in atto, a un chiaro miglioramento della pratica clinica, in quanto per ottenere il valore glicemico a un'ora è necessario, come prima, eseguire un OGTT completo. Inoltre, in un recente studio condotto su soggetti con prediabete diagnosticato mediante HbA<sub>1c</sub>, la maggior parte dei pazienti ambulatoriali con

glicemia a un'ora dal carico  $\geq 155$  mg/dl erano inclusi nel gruppo con HbA<sub>1c</sub> nel range 5,7-6,4%<sup>(25)</sup>. Considerato che, a oggi, la modifica dello stile di vita è l'unica terapia raccomandata dalle linee guida per i soggetti con prediabete, indipendentemente dal profilo fisiopatologico, la semplice HbA<sub>1c</sub> potrebbe essere sufficiente per identificare i soggetti con alterata omeostasi del glucosio.

### Fruttosamina e albumina glicata

La fruttosamina e l'albumina glicata sono molecole che si formano dal legame degli zuccheri con le proteine del siero (in gran parte albumina) in condizioni di iperglicemia cronica o di picchi iperglicemici rilevanti, attraverso il processo della glicazione. Fruttosamina è un termine generico usato per indicare tutte le proteine glicate presenti nel plasma, tra cui ovviamente anche l'albumina glicata, che ne rappresenta la quota maggiore. Il dosaggio della fruttosamina è meno costoso e più semplice da eseguire rispetto al dosaggio dell'HbA<sub>1c</sub> e misura il totale delle proteine glicate e la percentuale di albumina glicata del siero. La fruttosamina e l'albumina glicata sono indicatori a breve termine di omeostasi del glucosio; infatti, forniscono informazioni sui livelli di glucosio nel sangue nel corso delle precedenti 2-4 settimane. Esattamente come per l'HbA<sub>1c</sub>, il prelievo per il dosaggio della fruttosamina può essere eseguito in qualsiasi momento della giornata, senza riguardo alla recente assunzione di cibo<sup>(50)</sup>.

Elevati livelli sia di fruttosamina sia di albumina glicata sono stati associati alla futura insorgenza di diabete, indipendentemente dai valori della glicemia a digiuno e dell'HbA<sub>1c</sub><sup>(51)</sup>. Uno studio recente ha confrontato l'abilità di HbA<sub>1c</sub>, fruttosamina e albumina glicata nella diagnosi di prediabete e ha inoltre cercato di rispondere alla domanda: c'è un valore diagnostico aggiunto nella combinazione dei dosaggi di HbA<sub>1c</sub> con fruttosamina o albumina glicata? Lo studio, condotto su una popolazione afro-americana, ha mostrato che l'HbA<sub>1c</sub>, la fruttosamina e l'albumina glicata erano in grado di rilevare quasi il 50% dei soggetti afro-americani con prediabete; inoltre, combinando il dosaggio dell'HbA<sub>1c</sub> con quello dell'albumina glicata (ma non con quello della fruttosamina), si arrivava a individuare quasi l'80% dei pazienti con prediabete, così come peraltro riportato da studi precedenti<sup>(52)</sup>. Gli autori sottolineavano che l'albumina glicata identificava i pazienti prediabetici che erano più giovani e con un indice di massa corporea inferiore rispetto a quelli identificati dall'emoglobina. Questo dato era peraltro stato evidenziato anche in altri studi ma, a oggi, non è ancora chiaro perché i valori dell'albumina glicata siano inversamente proporzionali all'indice di massa corporea; tuttavia, questa osservazione, se approfondita, potrebbe essere di grande rilevanza clinica e potrebbe sostenere l'uso dell'albumina glicata per

migliorare la diagnosi di prediabete in popolazioni specifiche, come appunto nei pazienti non obesi.

A oggi, le evidenze derivate da studi prospettici riguardanti il legame tra nuovi marcatori glicemici e complicanze micro- e macrovascolari del diabete sono limitate. Dati dell'Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study hanno dimostrato che l'albumina glicata predice la malattia renale cronica in maniera simile all'HbA<sub>1c</sub> in pazienti diabetici in follow-up da circa 20 anni<sup>(53)</sup>. Altri dati ci arrivano da studi trasversali; una recente analisi, sempre dall'ARIC Study, ha dimostrato un'associazione tra albumina glicata e retinopatia, con un modello di associazione molto simile a quello osservato per HbA<sub>1c</sub>; in altri studi condotti su adulti non diabetici, l'albumina glicata è stata associata con l'aterosclerosi subclinica e con l'insorgenza di complicanze renali e cardiovascolari<sup>(54,55)</sup>.

Oggi, una potenziale limitazione per l'utilizzo clinico di questi marcatori è rappresentata dal fatto che non ci sono dei precisi valori di riferimento clinici e non esistono metodiche standardizzate di dosaggio; inoltre, come nel caso dell'HbA<sub>1c</sub>, anche per il dosaggio dell'albumina glicata particolare cautela deve essere utilizzata in condizioni patologiche che possono influenzare il metabolismo di albumina tra cui anemia, malnutrizione, sindrome nefrosica e cirrosi epatica.

Sebbene l'utilizzo clinico della fruttosamina e dell'albumina glicata non sia mai stato raccomandato da nessuna linea guida, in futuro questi marker potrebbero rappresentare un'utile alternativa al dosaggio dell'HbA<sub>1c</sub>, soprattutto quando il test dell'HbA<sub>1c</sub> è inaccessibile o quando il risultato potrebbe essere inficiato da specifiche situazioni cliniche.

### 1,5-anidroglicucitolo

L'1,5-anidroglicucitolo (1,5-AG) è un monosaccaride derivato principalmente da fonti alimentari e rappresenta uno dei nuovi marcatori d'iperglicemia. Nel soggetto euglicemico, l'1,5-AG sierico è tipicamente mantenuto a una concentrazione costante di 12-40 µg/ml. Normalmente l'1,5-AG è filtrato liberamente dai glomeruli ma quasi del tutto riassorbito dal tubulo renale; solo una piccola quantità, dipendente dall'apporto dietetico, è escreta con le urine. In condizioni d'iperglicemia (> 160-180 mg/dl) il glucosio blocca il riassorbimento renale tubulare dell'1,5-AG; di conseguenza l'1,5-AG non può essere riassorbito e viene escreto con le urine. Da questo processo deriva un calo dei livelli sierici di 1,5-AG in presenza di iperglicemia. Pertanto, esiste un'associazione inversa tra iperglicemia e livelli sierici di 1,5-AG<sup>(54)</sup>.

Clinicamente, l'1,5-AG può essere utilizzato come marcatore di variabilità glicemica a breve termine, essendo capace di riflettere episodi di iperglicemia che si sono verificati nell'arco delle ultime 1-2 settimane. Esattamente come l'HbA<sub>1c</sub>, l'1,5-AG è un test eseguibile non a di-

giuno, ed essendo influenzato principalmente da escursioni glicemiche che avvengono nel breve periodo, include informazioni sulle oscillazioni della glicemia che non potrebbero essere messe in evidenza dal dosaggio dell'HbA<sub>1c</sub> (che invece rappresenta la "media" delle glicemie degli ultimi tre mesi).

Uno studio del 2012 ha evidenziato un'associazione significativa tra livelli di 1,5-AG e futura insorgenza di diabete; tale correlazione era comunque più debole rispetto a quella riportata per la fruttosamina e per l'albumina glicata<sup>(54)</sup>. Nello stesso studio, tuttavia, l'associazione tra l'1,5-AG e futura insorgenza di diabete scompariva quando si prendevano in considerazione solo pazienti con una normale glicemia a digiuno e normale HbA<sub>1c</sub>. Secondo questi dati (e dalle premesse fisiopatologiche) l'1,5-AG sembra essere un biomarker più adatto per rivelare variazioni glicemiche in pazienti con diabete conclamato (per esempio, per monitorare la risposta del paziente a modifiche della terapia farmacologica) piuttosto che come marker diagnostico nei soggetti con sospetto prediabete (in cui le variazioni glicemiche sono minime).

Pochi studi, a oggi, hanno valutato la relazione tra 1,5-AG e complicanze micro- e macrovascolari del diabete. Studi trasversali hanno riportato un'associazione tra livelli sierici di 1,5-AG, aterosclerosi subclinica, retinopatia diffusa e malattia coronarica nei soggetti con e senza diabete<sup>(56,57)</sup>. Un altro recente studio osservava un effetto soglia, con basso rischio di eventi cardiovascolari a concentrazioni di 1,5-AG di 10-15 µg/ml. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti del gruppo di studio erano soggetti diabetici, e non necessariamente l'associazione con gli esiti clinici di questo studio è applicabile anche ad altre popolazioni.

### Conclusioni

Il dosaggio dell'HbA<sub>1c</sub> sembrerebbe rappresentare un approccio diagnostico affidabile per identificare i pazienti ad alto rischio di diabete e malattie cardiovascolari; sembrerebbe fornire diversi vantaggi, soprattutto in contesti in cui l'OGTT è raramente usato e difficilmente ripetuto, ed elimina una lunga serie di limiti biologici e analitici. Nella maggior parte delle condizioni il dosaggio dell'HbA<sub>1c</sub> potrebbe quindi diventare il marker di riferimento, a condizione che il suo dosaggio sia effettuato in linea con gli standard internazionali. Non c'è ancora molta chiarezza per quanto riguarda il rapporto costo/beneficio della sostituzione del dosaggio del glucosio plasmatico con quello dell'HbA<sub>1c</sub> e sarebbe necessario acquisire ulteriori informazioni su questo punto.

Infine, i nuovi biomarcatori dell'omeostasi glicemica potrebbero avere, in futuro, un'utilità clinica per identificare i soggetti a rischio di diabete e malattie cardiovascolari



(soprattutto la glicemia a un'ora dall'OGTT), e per la valutazione a breve termine di omeostasi del glucosio in condizioni in cui il dosaggio dell'HbA<sub>1c</sub> possa presentare alcuni limiti (soprattutto la fruttosamina e l'albumina glicata). È possibile che uno o più di questi marcatori possa entrare nella pratica clinica, tuttavia, sono necessari studi prospettici a lungo termine per dimostrare che il loro uso possa essere utile per migliorare gli outcome e la cura dei pazienti.

## Conflitto di interessi

Nessuno.

## Bibliografia

- American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes 2014*. Diabetes Care 2014;37(suppl. 1):S14-80.
- McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, Pettitt DJ, Bennett PH et al. *Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes*. BMJ 1994;308:1323-8.
- Mosca A, Goodall I, Hoshino T, Jeppsson JO, John WG, Little RR et al. *Global standardization of glycated hemoglobin measurement: the position of the IFCC Working Group*. Clin Chem Lab Med 2007;45:1077-80.
- Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. *Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk*. Ann Intern Med 2004;141:413-20.
- Ford ES, Zhao G, Li C. *Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease. A systematic review of the evidence*. J Am Coll Cardiol 2010;55:1310-7.
- Marini MA, Succurro E, Castaldo E, Cufone S, Arturi F, Sciacqua A et al. *Cardiometabolic risk profiles and carotid atherosclerosis in individuals with prediabetes identified by fasting glucose, postchallenge glucose, and hemoglobin A1c criteria*. Diabetes Care 2012;35:1144-9.
- Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo R. *Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose*. Diabetes Care 2006;29:1130-9.
- DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. *Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose*. Am J Cardiol 2011;108:3B-24B.
- Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK, Tripathy D, DeFronzo RA. *Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the veterans administration genetic epidemiology study*. Diabetes 2006;55:1430-5.
- Færch K, Borch-Johnsen K, Holst J, Vaag A. *Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes?* Diabetologia 2009;52:1714-23.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med 2002;346:393-403.
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P et al. *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. N Engl J Med 2001;344:1343-50.
- Ko GT, Chan JC, Woo J, Lau E, Yeung VT, Chow CC et al. *The reproducibility and usefulness of the oral glucose tolerance test in screening for diabetes and other cardiovascular risk factors*. Ann Clin Biochem 1998;35(Pt 1):62-7.
- Barr RG, Nathan DM, Meigs JB, Singer DE. *Tests of glycemia for the diagnosis of type 2 diabetes mellitus*. Ann Intern Med 2002;137:263-72.
- Shrom D, Sarwat S, Ilag L, Bloomgarden ZT. *Does A1c consistently reflect mean plasma glucose?* J Diabetes 2010;2:92-6.
- Morris DH, Khunti K, Achana F, Srinivasan B, Gray LJ, Davies MJ et al. *Progression rates from HbA<sub>1c</sub> 6.0-6.4% and other prediabetes definitions to type 2 diabetes: A meta-analysis*. Diabetologia 2013;56:1489-93.
- Edelman D, Olsen MK, Dudley TK, Harris AC, Oddone EZ. *Utility of hemoglobin A1c in predicting diabetes risk*. J Gen Intern Med 2004;19:1175-80.
- Inoue K, Matsumoto M, Kobayashi Y. *The combination of fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin predicts type 2 diabetes in Japanese workers*. Diabetes Res Clin Pract 2007;77:451-8.
- Droumaguet C, Balkau B, Simon D, Caces E, Tichet J, Charles MA et al. *Use of HbA<sub>1c</sub> in predicting progression to diabetes in French men and women: Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR)*. Diabetes Care 2006;29:1619-25.
- Sato KK, Hayashi T, Harita N, Yoneda T, Nakamura Y, Endo G, Kambe H. *Combined measurement of fasting plasma glucose and A1c is effective for the prediction of type 2 diabetes: the Kansai Healthcare Study*. Diabetes Care 2009;32:644-6.
- Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS et al. *Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1c criteria in the U.S. population in 1988-2006*. Diabetes Care 2010;33:562-8.
- Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H et al. *HbA<sub>1c</sub> 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study*. Lancet 2011;378:147-55.
- Rosella LC, Lebenbaum M, Fitzpatrick T, Zuk A, Booth GL. *The prevalence of undiagnosed and prediabetes diabetes in Canada (2007-2011) according to fasting plasma glucose and HbA<sub>1c</sub> screening criteria*. Diabetes Care 2015;38:1299-305.
- Kumar A, Wong R, Ottenbacher KJ, Al Snih S. *Prediabetes, undiagnosed diabetes, and diabetes among Mexican adults: findings from the Mexican Health and Aging Study*. Ann Epidemiol 2016;26:163-70.
- Di Pino A, Scicali R, Calanna S, Urbano F, Mantegna C, Rabuazzo AM et al. *Cardiovascular risk profile in subjects with prediabetes and new-onset type 2 diabetes identified by HbA<sub>1c</sub> according to American Diabetes Association criteria*. Diabetes Care 2014;37:1447-53.
- Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KGMM. *Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention*. Diabet Med 2002;19:708-23.
- Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo R, Stern M. *Risk of progression to type 2 diabetes based on relationship between postload plasma glucose and fasting plasma glucose*. Diabetes Care 2006;29:1613-8.
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y et al. *Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome*. J Clin Invest 2004;114:1752-61.
- Li J, Ma H, Na L, Jiang S, Lv L, Li G et al. *Increased hemoglobin A1c threshold for prediabetes remarkably improving the agreement between A1c and oral glucose tolerance test criteria in obese population*. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:1997-2005.
- Yan ST, Xiao HY, Tian H, Li CL, Fang FS, Li XY et al. *The cutoffs and performance of glycated hemoglobin for diagnosing diabetes and prediabetes in a young and middle-aged population and in an elderly population*. Diabetes Res Clin Pract 2015;109:238-45.
- Colagiuri S, Davies D. *The value of early detection of type 2*

- diabetes*. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009;16:95-9.
32. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J et al. *Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults*. *N Engl J Med* 2010;362:800-11.
  33. Santos-Oliveira R, Purdy C, da Silva MP, dos Anjos Carneiro-Leão AM, Machado M, Einarson TR. *Haemoglobin A1c levels and subsequent cardiovascular disease in persons without diabetes: a meta-analysis of prospective cohorts*. *Diabetologia* 2011;54:1327-34.
  34. Jørgensen L, Jenssen T, Joakimsen O, Heuch I, Ingebretsen OC, Jacobsen BK. *Glycated hemoglobin level is strongly related to the prevalence of carotid artery plaques with high echogenicity in nondiabetic individuals: the Tromsø study*. *Circulation* 2004;110:466-70.
  35. Carson AP, Steffes MW, Carr JJ, Kim Y, Gross MD, Carnethon MR et al. *Hemoglobin a1c and the progression of coronary artery calcification among adults without diabetes*. *Diabetes Care* 2015;38:66-71.
  36. Aggarwal B, Shah GK, Randhawa M, Ellis SG, Lincoff AM, Menon V. *Utility of glycated hemoglobin for assessment of glucose metabolism in patients with ST-segment elevation myocardial infarction*. *Am J Cardiol* 2016;117:749-53.
  37. Jandeleit-Dahm K, Cooper ME. *The role of AGEs in cardiovascular disease*. *Curr Pharm Des* 2008;14:979-86.
  38. Koyama H, Yamamoto H, Nishizawa Y. *RAGE and soluble RAGE: potential therapeutic targets for cardiovascular diseases*. *Mol Med* 2007;13:625-35.
  39. Di Pino A, Urbano F, Zagami RM, Filippello A, Di Mauro S, Piro S et al. *Low endogenous secretory RAGE levels are associated with inflammation and carotid atherosclerosis in pre-diabetes*. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1701-9.
  40. Calanna S, Scicali R, Di Pino A, Knop FK, Piro S, Rabuazzo AM et al. *Lipid and liver abnormalities in haemoglobin A1c-defined prediabetes and type 2 diabetes*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:670-6.
  41. Zagami RM, Di Pino A, Urbano F, Piro S, Purrello F, Rabuazzo AM. *Low circulating vitamin D levels are associated with increased arterial stiffness in prediabetic subjects identified according to HbA<sub>1c</sub>*. *Atherosclerosis* 2015;243:395-401.
  42. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M et al.; IRIS Trial Investigators. *Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack*. *N Engl J Med* 2016;374:1321-31.
  43. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S et al. *Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: Results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04)*. *Stroke* 2007;38:865-73.
  44. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM et al. *A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease*. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
  45. Hopper I, Billah B, Skiba M, Krum H. *Prevention of diabetes and reduction in major cardiovascular events in studies of subjects with prediabetes: meta-analysis of randomised controlled clinical trials*. *Eur J Prev Cardiol* 2011;18:813-23.
  46. Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Ali N, DeFronzo RA. *One-hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2008;31:1650-5.
  47. Fiorentino TV, Marini MA, Andreozzi F, Arturi F, Succurro E, Perticone M et al. *One-hour postload hyperglycemia is a stronger predictor of type 2 diabetes than impaired fasting glucose*. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3744-51.
  48. Succurro E, Marini MA, Arturi F, Grembiale A, Lugarà M, Andreozzi F et al. *Elevated one-hour post-load plasma glucose levels identifies subjects with normal glucose tolerance but early carotid atherosclerosis*. *Atherosclerosis* 2009;207:245-9.
  49. Priya M, Anjana RM, Chiwanga FS, Gokulakrishnan K, Deepa M, Mohan V. *1-hour venous plasma glucose and incident prediabetes and diabetes in Asian Indians*. *Diabetes Technol Ther* 2013;15:497-502.
  50. Lee J-E. *Alternative biomarkers for assessing glycemic control in diabetes: fructosamine, glycated albumin, and 1,5-anhydroglucitol*. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2015;20:74-8.
  51. Ikezaki H, Furusyo N, Ihara T, Hayashi T, Ura K, Hiramane S et al. *Glycated albumin as a diagnostic tool for diabetes in a general Japanese population*. *Metabolism* 2015;64:698-705.
  52. Sumner AE, Duong MT, Aldana PC, Ricks M, Tulloch-Reid MK, Lozier JN et al. *A1c combined with glycated albumin improves detection of prediabetes in Africans: the Africans in America Study*. *Diabetes Care* 2016;39:271-7.
  53. Selvin E, Rawlings AM, Grams M, Klein R, Sharrett AR, Steffes M et al. *Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:279-88.
  54. Juraschek SP, Steffes MW, Miller ER, Selvin E. *Alternative markers of hyperglycemia and risk of diabetes*. *Diabetes Care* 2012;35:2265-70.
  55. Lu L, Pu LJ, Xu XW, Zhang Q, Zhang RY, Zhang JS et al. *Association of serum levels of glycated albumin, C-reactive protein and tumor necrosis factor- $\alpha$  with the severity of coronary artery disease and renal impairment in patients with type 2 diabetes mellitus*. *Clin Biochem* 2007;40:810-6.
  56. Kim WJ, Park CY, Park SE, Rhee EJ, Lee WY, Oh KW et al. *Serum 1,5-anhydroglucitol is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes*. *Diabet Med* 2012;29:1184-90.
  57. Selvin E, Rawlings A, Lutsey P, Maruthur N, Pankow JS, Steffes M et al. *Association of 1,5-anhydroglucitol with cardiovascular disease and mortality*. *Diabetes* 2016;65:201-8.