

## Rassegna

# L'utilità dell'*oral glucose tolerance test* nella diagnosi di diabete mellito

**P. Marzo, A.E. Malavazos, B. Ambrosi**

UO Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, IRCCS Policlinico San Donato, Università di Milano

Corrispondenza: prof. Bruno Ambrosi, UO di Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche, IRCCS Policlinico San Donato, Via Morandi 30, 20097 San Donato Milanese (MI)  
e-mail: bruno.ambrosi@unimi.it

G It Diabetol Metab 2007;27:29-34

*Pervenuto in Redazione il 28-11-2006*

*Accettato per la pubblicazione il 31-1-2007*

Parole chiave: diabete mellito, stato pre-diabetico, *oral glucose tolerance test* (OGTT), *impaired glucose tolerance* (IGT), *impaired fasting glucose* (IFG)

Key words: diabetes mellitus, prediabetes, oral glucose tolerance test (OGTT), impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting glucose (IFG)

## RIASSUNTO

I criteri diagnostici per il diabete mellito introdotti dall'*American Diabetes Association* (ADA) nel 1997 e basati sulla determinazione della sola glicemia plasmatica a digiuno hanno modificato la prevalenza di diabete e "stato pre-diabetico" rispetto ai criteri diagnostici precedentemente adottati, basati sull'*oral glucose tolerance test* (OGTT).

Negli anni successivi numerosi studi hanno concordemente segnalato come, basandosi sulla sola glicemia basale, si sottostimi la prevalenza del diabete, in modo anche rilevante. Parallelamente è stato evidenziato come le due classi di "stato pre-diabetico" definite in base alla glicemia a digiuno, *impaired fasting glucose* (IFG) e in base all'OGTT, *impaired glucose tolerance* (IGT) non fossero sovrapponibili, risultando quest'ultima più sensibile nel predire la progressione verso il diabete conclamato, la mortalità generale e quella da patologia cardiovascolare.

Tutte queste evidenze hanno portato nel novembre del 2003 l'ADA a ridefinire i criteri diagnostici già formulati nel 1997, abbassando da 110 a 100 mg/dl la soglia della glicemia basale al di sotto della quale la tolleranza glucidica deve essere considerata normale, inserendo in tal modo nella categoria dello "stato pre-diabetico" alcuni milioni di soggetti in più, prima considerati sani.

Resta comunque aperto il problema della sottostima della prevalenza del diabete conclamato, visto che l'ADA, dopo il 1997, non ha modificato la soglia della glicemia basale per porre diagnosi di diabete mellito.

L'OGTT mantiene ancora la sua utilità nella diagnosi di diabete mellito, poiché ha chiaramente dimostrato nella maggior parte degli studi clinici una maggiore sensibilità diagnostica rispetto al criterio della glicemia a digiuno.

## SUMMARY

*Usefulness of oral glucose tolerance test in the diagnosis of type 2 diabetes mellitus*

*Diagnostic criteria for diabetes mellitus from fasting glycemia introduced on 1997 by the American Diabetes Association (ADA) modified the prevalence of diabetes, as well as that of*

prediabetes which were previously based on the oral glucose tolerance test (OGTT).

In the following years a lot of trials agreed in demonstrating that the only baseline blood glucose would result in underestimation of diabetes, even in a relevant manner.

At the same time the two classes defined as "impaired fasting glucose" (IFG) by means of fasting glycemia and as "impaired glucose tolerance" (IGT) by OGTT proved to not overlap. IGT was more sensitive in predicting the appearance of diabetes, the overall mortality from any cause and that due to cardiovascular disease.

All the above mentioned evidences led the ADA to modify on 2003 the previously suggested diagnostic criteria. The cut-off value of baseline glycemia was lowered from 110 to 100 mg/dl and the values under 100 mg/dl are to be considered as normal. However this caused the inclusion in prediabetes millions of subjects who were considered healthy by the previous classification. An open problem is the underestimation of the prevalence of diabetes, as after 1997 ADA did not modify the baseline glycaemic cut-off level.

Up to now the OGTT maintains its usefulness in the diagnosis of diabetes mellitus, as a higher diagnostic sensitivity when compared to fasting glycemia has been clearly demonstrated.

## Introduzione

I criteri per la diagnosi di diabete mellito e di "stato pre-diabetico" hanno subito negli ultimi decenni continue modificazioni e ridefinizioni, con la tendenza a diventare sempre più rigorosi e sensibili, ma anche sempre più semplici ed economici.

Lo "stato pre-diabetico" rappresenta una condizione intermedia tra un metabolismo glucidico normale e il diabete conclamato.

Nella revisione dei criteri diagnostici per il diabete mellito sono chiaramente riconoscibili due diverse tendenze. Da una parte è evidente l'abbassamento della soglia di glicemia a digiuno da utilizzare per porre diagnosi di diabete mellito e di "stato pre-diabetico", in modo tale da rendere più sensibile il criterio diagnostico e più tempestiva la diagnosi. Dall'altra parte è chiara una tendenza all'abbandono o comunque a una riduzione dell'interesse per l'*oral glucose tolerance test* (OGTT) e conseguentemente del suo impiego diagnostico, a favore di una maggiore semplificazione della diagnosi e di una riduzione dei costi. Questa tendenza è però controversa, in quanto è sostenuta soprattutto da parte delle associazioni scientifiche statunitensi senza però essere pienamente condivisa da tutto il mondo scientifico internazionale. Le maggiori perplessità riguardo all'abolizione dell'OGTT per la diagnosi di diabete mellito, sono state espresse con forza soprattutto in ambito europeo.

Parallelamente e conseguentemente alla revisione dei criteri diagnostici del diabete ne è stata anche riorientata la terapia, che è divenuta sempre più mirata e soprattutto sempre più precoce, anche in considerazione dell'evidenza che è sufficiente lo "stato pre-diabetico", in assenza di diabete conclamato, per incominciare a osservare i danni d'organo tipici delle temibili complicanze della patologia. Lo "stato pre-

diabetico", infatti, oltre a essere un importante fattore di rischio per lo sviluppo di un diabete conclamato, si associa a un'umentata incidenza della patologia aterosclerotica e in particolare della cardiopatia ischemica<sup>1,2</sup>.

La definizione dei criteri diagnostici della sindrome metabolica<sup>3,4</sup> e la consapevolezza dell'aumentato rischio dei soggetti obesi a sviluppare diabete mellito di tipo 2 ha imposto, a maggior ragione in questa tipologia di pazienti, la necessità di un periodico controllo della tolleranza ai carboidrati mediante test sempre più sensibili e specifici nell'individuare la malattia diabetica fin dal suo primissimo esordio.

## Evoluzione dei criteri diagnostici per il diabete mellito

I criteri diagnostici per il diabete mellito che per la prima volta vengono definiti basandosi sui risultati di studi epidemiologici sono stabiliti nel 1985 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) in accordo con il *National Institutes of Health Diabetes Data Group* (NDDG).

Secondo i criteri WHO/NDDG del 1985<sup>5-8</sup>, la diagnosi di diabete mellito viene posta, anche in assenza di sintomi clinici, in presenza di una glicemia basale uguale o superiore a 140 mg/dl, oppure con valori di glicemia maggiori o uguali a 200 mg/dl due ore dopo carico orale di glucosio. Valori glicemici due ore dopo il carico orale di glucosio compresi fra 140 e 199 mg/dl sono diagnostici per *impaired glucose tolerance* (IGT). Sempre secondo i criteri WHO/NDDG, valori di glicemia basale compresi tra 110 e 139 mg/dl, indicherebbero l'esecuzione di un OGTT.

Valori glicemici a digiuno inferiori a 110 mg/dl, così come valori due ore dopo il carico orale di glucosio inferiori a 140 mg/dl sarebbero indicativi di normotolleranza ai carboidrati. Nel 1997 un comitato di esperti riunito dall'*American Diabetes Association* (ADA) rivede i criteri per la diagnosi di diabete mellito<sup>9-13</sup>, abbassando la soglia glicemica a digiuno da 140 a 126 mg/dl e sconsigliando l'esecuzione dell'OGTT, perché troppo costoso, scarsamente riproducibile e scarsamente predittivo delle complicanze a lungo termine. L'ADA identifica inoltre una nuova classe d'intolleranza ai carboidrati che viene definita *impaired fasting glucose* (IFG), corrispondente ai valori di glicemia basale compresi tra 110 e 125 mg/dl.

Nel 1999 la WHO recepisce le modifiche suggerite dal comitato di esperti dell'ADA, sia pure con alcune precisazioni<sup>14</sup>. Infatti la WHO osserva che, soprattutto nei soggetti obesi, in alcuni gruppi etnici e negli anziani, si possono riscontrare glicemie a digiuno normali con glicemie a due ore dopo OGTT diagnostiche per diabete<sup>14</sup>.

Pertanto la WHO, al contrario dell'ADA, non raccomanda affatto l'abbandono dell'OGTT per la diagnosi di diabete mellito, anzi, ne stabilisce l'impiego in presenza di valori di glicemia basale inferiori a quelli che stabiliscono la diagnosi di diabete mellito (< 126 mg/dl).

Nel novembre 2003 l'ADA ha ulteriormente aggiornato i criteri diagnostici già formulati nel 1997, abbassando da 110 a 100 mg/dl la soglia della glicemia plasmatica a digiuno al di

sotto della quale la tolleranza glucidica deve essere considerata normale<sup>15</sup>. Questa ridefinizione inserisce nella categoria dello "stato pre-diabetico" alcuni milioni di soggetti in più, rispetto a quanto avveniva precedentemente.

La decisione di abbassare a 100 mg/dl la soglia al di sotto della quale la glicemia basale deve essere considerata normale, è stata assunta dall'ADA in quanto, dopo l'introduzione nel 1997 dell'IFG come nuova classe di intolleranza ai carboidrati da affiancare all'IGT, è emerso come le due classi di intolleranza non fossero sovrapponibili e come la glicemia alla seconda ora dell'OGTT fosse più sensibile nel predire la progressione verso il diabete conclamato, la mortalità generale e quella da patologia cardiovascolare<sup>16-22</sup>.

Lo studio DECODE<sup>19</sup> evidenzia come, tra i soggetti definiti IFG dopo il dosaggio della glicemia basale, il 65% presenta un OGTT del tutto normale e il 7% presenta un OGTT diagnostico per diabete, così come, tra i soggetti risultati IGT all'OGTT, il 67% presenta una glicemia a digiuno normale e il 23% una glicemia a digiuno diagnostica per IFG.

Shaw et al.<sup>20</sup> con uno studio condotto su circa 1000 soggetti delle isole Mauritius e Fiji, dopo un follow-up di 5 anni, hanno documentato che, a parità di valore predittivo positivo e di specificità, la diagnosi di IGT è un marker più sensibile di progressione verso il diabete di tipo 2 dell'IFG (50% vs 26%), in particolare nel sesso femminile (66%).

Un altro aspetto significativo è rappresentato dai rapporti tra i due diversi criteri diagnostici dello "stato pre-diabetico" e il rischio di mortalità, sia generale sia per patologia cardiovascolare.

Il *Cardiovascular Health Study*<sup>17</sup>, il *DECODE Study*<sup>18</sup>, l'*Hoom Study*<sup>21</sup> e il *Funagata Diabetes Study*<sup>22</sup> sono concordi nel documentare come la glicemia alla seconda ora dell'OGTT sia un indice di rischio di mortalità, sia generale sia per patologia cardiovascolare, più sensibile rispetto alla glicemia basale.

In particolare, commentando i precedenti criteri diagnostici ADA del 1997, secondo gli autori del *DECODE Study*<sup>19</sup>, "IFG e IGT non identificano le stesse persone, il peso e il sesso sono fattori confondenti e, soprattutto, la sola glicemia a digiuno è di scarso aiuto per identificare i soggetti con IGT, soggetti nei quali la prevenzione del diabete è ancora teoricamente possibile".

Attualmente l'ADA, come test di screening per la diagnosi precoce di diabete mellito e di "stato pre-diabetico" nell'adulto non in gravidanza continua a raccomandare la glicemia a digiuno, perché più accettabile da parte del paziente, più riproducibile, più semplice da effettuare e meno costosa rispetto all'OGTT al quale però viene riconosciuta una maggiore sensibilità e specificità<sup>2</sup>.

Lo screening dovrebbe essere effettuato nei soggetti sani iniziando all'età di 45 anni, con cadenza triennale. Dovrebbe essere inoltre eseguito in età più precoce e comunque più frequentemente nei soggetti in sovrappeso che abbiano uno o più dei seguenti fattori aggiuntivi di rischio: inattività fisica, parente di primo grado diabetico, ipertensione arteriosa ( $\geq 140/90$  mmHg), colesterolo HDL  $< 35$  mg/dl e/o trigliceridi  $> 250$  mg/dl, diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico, IGT o IFG in precedenti valutazioni, anamnesi di patologie

vascolari, precedente diagnosi di diabete gestazionale, condizioni cliniche associate con l'insulino-resistenza (*acanthosis nigricans*), appartenenza a etnie ad alto rischio (afroamericani, latini, nativi americani ecc.)<sup>2</sup>.

In tabella 1 sono indicate le modalità di esecuzione dell'OGTT.

In tabella 2 sono riportati gli attuali criteri diagnostici del diabete mellito, così come sono stati aggiornati dall'ADA nel 2003<sup>15</sup>. Un cenno merita anche il diabete gestazionale (GDM), ossia la comparsa di un'alterata tolleranza al glucosio di gravità variabile che insorge o viene diagnosticata per la prima volta in gravidanza.

Le donne che presentano un alto rischio di sviluppare GDM (obesità grave, anamnesi di GDM in precedenti gravidanze, importante familiarità per diabete) dovrebbero eseguire un dosaggio della glicemia basale il più presto possibile (la diagnosi si pone con valori di glicemia  $\geq 126$  mg/dl in almeno due controlli successivi). Le donne ad alto rischio di GDM che sono risultate negative a questo primo controllo e le donne a medio rischio devono essere valutate tra la 24<sup>a</sup> e la 28<sup>a</sup> settimana attraverso una delle due seguenti diverse modalità. La prima modalità contempla l'esecuzione di un OGTT con un carico orale di 75 g di glucosio o meglio di 100 g (metodica più sensibile e meglio validata). La seconda possibile modalità prevede l'esecuzione di un minicarico orale con 50 g di glucosio (*glucose challenge test*, GCT) e, qualora la risposta glicemica alla terza ora superi il valore soglia di 130 mg/dl, la successiva esecuzione di un OGTT 100 g di conferma<sup>1</sup>.

Dopo OGTT con 100 g è considerato diagnostico di GDM il riscontro di almeno due valori di glicemia superiori ai seguenti valori soglia: 95 mg/dl a digiuno, 180 mg/dl alla prima ora, 155 mg/dl alla seconda ora e 140 mg/dl alla terza ora<sup>1</sup>.

**Tabella 1** Modalità di esecuzione dell'oral glucose tolerance test (OGTT).

**L'OGTT deve essere eseguito:**

- in assenza di patologie acute in atto
- dopo aver effettuato, non oltre tre giorni prima, un dosaggio della glicemia basale che escluda il diabete conclamato
- dopo aver seguito, nei tre giorni precedenti, una dieta regolare (senza particolari restrizioni o eccessi)
- al mattino, a digiuno da almeno 8 ore
- somministrando un carico di 75 g di glucosio sciolti in 250 ml di acqua aromatizzata da bere in 5 minuti
- eseguendo prelievi seriati della glicemia ed eventualmente dell'insulinemia immediatamente prima del carico orale di glucosio (valori basali) e dopo 30', 60', 90' e 120' dal carico stesso
- durante tutta la durata del test il paziente deve restare seduto, non fumare e non mangiare

**Tabella 2** Criteri diagnostici ADA (2003) per diabete mellito (DM), impaired glucose tolerance (IGT), impaired fasting glucose (IFG) e normotolleranza ai glucidi.

	Glicemia su plasma venoso	
	mmol/L	mg/dl
<b>Diabete mellito</b>		
Glicemia a digiuno	≥ 7,0	≥ 126
Glicemia 2 <sup>a</sup> ora all'OGTT	≥ 11,1	≥ 200
<b>Impaired glucose tolerance</b>		
Glicemia 2 <sup>a</sup> ora all'OGTT	7,8-11,0	140-199
<b>Impaired fasting glucose</b>		
Glicemia a digiuno	5,6-6,9	100-125
<b>Normotolleranza ai glucidi</b>		
Glicemia a digiuno	< 5,6	< 100
Glicemia 2 <sup>a</sup> ora all'OGTT	< 7,8	< 140

Per scopi epidemiologici o di screening di popolazione può essere sufficiente una sola determinazione della glicemia a digiuno o della glicemia a due ore dopo carico orale di glucosio. Per scopi clinici la diagnosi di diabete mellito dovrebbe sempre essere confermata ripetendo il test in un giorno successivo, a meno che non sia presente una iperglicemia marcata (≥ 200 mg/dl) associata a scompenso metabolico acuto o sintomi conclamati.

## Utilità dell'OGTT secondo la letteratura

Negli ultimi anni, dopo la pubblicazione nel 1997 del Report da parte del *Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus* dell'ADA, contenente le nuove linee guida per la diagnosi e la classificazione del diabete mellito, molto acceso è stato il dibattito sull'utilità dell'OGTT per la diagnosi e per lo screening<sup>23-25</sup>.

L'OGTT, secondo Davidson<sup>26</sup>, costituirebbe una prova superflua, in quanto non produce più informazioni cliniche rilevanti, che non possano essere altrimenti ottenute da altri test.

In particolare, Davidson cita recenti esperienze che dimostrano come la glicemia a due ore dal carico orale di glucosio non aggiunga nulla<sup>27</sup> o molto poco<sup>28</sup> al fine di identificare il rischio cardiovascolare, se sono presi in considerazione altri fattori di rischio.

Nel primo studio Stern et al.<sup>27</sup> hanno seguito 2662 ispano-americani e 1595 americani bianchi non ispanici di età compresa tra i 25 e i 64 anni, senza diagnosi all'arruolamento né di diabete mellito né di patologia cardiovascolare. L'esecuzione dell'OGTT con la determinazione della glicemia a due ore a coloro tra i soggetti studiati che presentavano fattori di rischio per patologia cardiovascolare, non ha migliorato la predittività degli eventi cardiovascolari.

Nell'altro studio Meigs et al.<sup>28</sup> hanno valutato 3370 soggetti dal *Framingham Offspring Study* che non hanno manifestato evidenze cliniche di patologia cardiovascolare (danno coronarico, *stroke* o *claudicatio intermittens*) dal 1991 al 1995 e li hanno seguiti per ulteriori quattro anni valutando la

comparsa di eventuali accidenti cardiovascolari. È stato così dimostrato che, considerando i fattori di rischio standard per la patologia cardiovascolare, la capacità predittiva ulteriore dovuta all'OGTT era molto modesta e pertanto l'eliminazione dell'OGTT dallo screening e dalla diagnosi di diabete mellito avrebbe un minimo impatto sull'identificazione del rischio cardiovascolare.

Tuttavia, alle proposte dell'ADA e ai sostenitori dell'abolizione dell'OGTT come criterio diagnostico sono state mosse, soprattutto in Europa, diverse critiche.

In particolare nel 1998 l'*European Diabetes Epidemiology Group* (EDEG)<sup>29</sup> ha espresso un parere negativo sui nuovi criteri diagnostici dell'ADA, sottolineando il valore dell'OGTT. Riguardo alle conseguenze dei nuovi criteri dell'ADA sui dati epidemiologici, numerosi studi concordano nel segnalare che la diagnosi basata soltanto sulla glicemia a digiuno tende a sottostimare la prevalenza del diabete, in quanto verrebbe a mancare la quota di soggetti diabetici definiti esclusivamente in base all'OGTT.

Sono concordi nel segnalare una sottostima della prevalenza del diabete, utilizzando i nuovi criteri dell'ADA, i dati del NHANES III<sup>30</sup>, quelli del DECODE Study<sup>16</sup>, i dati di Ramachandran et al.<sup>31</sup>, di Barzilay et al.<sup>32</sup> e di Okubo et al.<sup>17</sup> (Tab. 3).

Al contrario, lo studio di Unwin et al.<sup>33</sup>, condotto nel Regno Unito analizzando soggetti appartenenti a tre diversi gruppi etnici (europei, cinesi e sud-asiatici) è l'unico che riscontra, utilizzando i criteri dell'ADA, un aumento della prevalenza del diabete (11,2 vs 9,8%).

Tra gli studi che concordano nel segnalare una sottostima della prevalenza del diabete utilizzando il criterio della glicemia a digiuno rispetto all'OGTT, quello giapponese di Okubo et al.<sup>17</sup> ha studiato 1121 soggetti. In questo lavoro, mediante i criteri ADA, vengono diagnosticati diabetici solo 39 soggetti sui 1121 esaminati, contro i 94 diagnosticati in base all'OGTT. Al contrario, solo 2 soggetti, diagnosticati diabetici in base ai criteri ADA, non vengono identificati come tali

**Tabella 3** Studi sulla prevalenza del diabete mellito in base ai criteri della glicemia a digiuno e della glicemia alla 2<sup>a</sup> ora dell'OGTT.

Studio	Prevalenza del diabete mellito (%)		
	Glicemia 2 <sup>a</sup> ora OGTT	Glicemia a digiuno	Δ%*
NHANES III <sup>30</sup>	14,3	12,3	+ 16,3
Unwin N et al. <sup>33</sup>	9,8	11,2	- 12,5
DECODE <sup>16</sup>	4,0	3,5	+ 14,3
Ramachandran A et al. <sup>31</sup>	5,2	4,3	+ 20,9
Barzilay JI et al. <sup>32</sup>	4,7	2,2	+ 113,6
Okubo M et al. <sup>17</sup>	16,7	9,2	+ 81,5

$$*\Delta\% = \frac{\text{Glicemia 2}^{\text{a}} \text{ ora OGTT} - \text{Glicemia a digiuno}}{\text{Glicemia a digiuno}} \times 100$$

dall'OGTT. La prevalenza complessiva del diabete è di circa il 17%, se la diagnosi viene posta mediante l'OGTT, contro un 9% se viene posta in accordo con i criteri dell'ADA.

Però le osservazioni più ampie e precise sono arrivate da parte dell'*European Diabetes Epidemiology Group* con il *DECODE Study (Diabetes Epidemiology Collaborative Of Diagnostic criteria in Europe)*. Questa indagine epidemiologica ha riguardato ben 17 studi di popolazione e 3 studi su gruppi occupazionali (impiegati), eseguiti in varie nazioni europee<sup>16,18,34</sup>.

Lo studio ha confrontato i criteri diagnostici dell'ADA, con i vecchi criteri della glicemia alla 2<sup>a</sup> ora dopo OGTT, identificando la concentrazione della glicemia plasmatica a digiuno in grado di predire una glicemia alla 2<sup>a</sup> ora dell'OGTT diagnostica per diabete, analizzando la sensibilità e la specificità delle due diverse strategie di screening e confrontando il profilo di rischio cardiovascolare nei soggetti con intolleranza al glucosio o con diabete mellito, individuate secondo i due differenti criteri diagnostici.

Secondo il *DECODE Study* il valore soglia della glicemia a digiuno che maggiormente predice una glicemia alla 2<sup>a</sup> ora dell'OGTT  $\geq 200$  mg/dl non è un valore fisso, ma varia in rapporto ad alcuni fattori quali sesso e BMI<sup>19</sup>. Infatti, le glicemie a digiuno più sensibili e specifiche nel predire quelle patologiche alla 2<sup>a</sup> ora dell'OGTT sono di 115 mg/dl nell'uomo e di 104 mg/dl nella donna. Inoltre tale valore soglia varia anche in rapporto al BMI, passando da 104 mg/dl nei diabetici normopeso (BMI < 25), a 119 mg/dl nei diabetici obesi (BMI > 30). Non sembra invece che tale soglia venga modificata in modo significativo dall'età.

Inoltre Okubo et al.<sup>17</sup>, oltre a confermare che i nuovi criteri dell'ADA riducono in modo significativo il tasso di prevalenza del diabete, hanno riscontrato che i soggetti diagnosticati diabetici mediante la sola glicemia a digiuno posseggono caratteristiche fenotipiche diverse da quelli diagnosticati diabetici in base al solo OGTT. Infatti i soggetti definiti diabetici unicamente in base ai criteri ADA presentano un BMI maggiore e valori basali di glicemia e insulina più alti.

La conferma che i gruppi di soggetti diagnosticati diabetici mediante i due diversi criteri appartengono di fatto a due distinte categorie arriva dai risultati del *DECODE Study*<sup>16</sup>, dove tra i soggetti diagnosticati diabetici con l'OGTT, oltre il 50% presenta una glicemia a digiuno < 126 mg/dl, e quindi non diagnostica di diabete secondo i criteri ADA e addirittura il 31% ha una glicemia a digiuno inferiore a 110 mg/dl, cioè del tutto normale. Ciò significa che ben 1/3 dei diabetici diagnosticati mediante l'OGTT sarebbero classificati come normotolleranti in base ai nuovi criteri dell'ADA.

Inoltre, tra i soggetti diagnosticati IGT mediante l'OGTT, il 70% ha una glicemia a digiuno normale, mentre solo il 23% presenta una IFG.

Infine, tra i soggetti che, attraverso la sola glicemia basale, vengono diagnosticati IFG, il 7% presenta un OGTT diagnostico per diabete, il 29% una IGT e ben 2/3 un OGTT del tutto normale.

Da ciò si evince anche che, almeno prima della revisione dei criteri diagnostici del 2003, le due classi di intolleranza IGT

(stabilita con l'OGTT) e IFG (stabilita con la sola glicemia basale), non sono sovrapponibili<sup>16</sup>.

Inoltre, l'osservazione che ben il 35% dei soggetti con diagnosi di diabete secondo i criteri ADA presenta un OGTT normale, mentre solo il 7% di quelli definiti diabetici, in base a una glicemia basale > 125 mg/dl, evidenzia un OGTT nella norma, dimostra come non vi sia equivalenza tra i valori di glicemia a digiuno scelti per diagnosticare il diabete dall'ADA e quelli a due ore dal carico orale di glucosio e come l'OGTT sia un test più sensibile per la diagnosi di diabete mellito rispetto al solo dosaggio della glicemia basale<sup>16</sup>.

Infine, a conferma dell'ipotesi che IFG e IGT rappresentano due categorie diverse di intolleranza ai carboidrati, il *DECODE Study* evidenzia come, tra i soggetti definiti IFG, dopo il dosaggio della glicemia basale, il 65% presenta un OGTT del tutto normale e il 7% presenta un OGTT diagnostico per diabete, così come tra i soggetti risultati IGT all'OGTT, il 67% presenta una glicemia a digiuno normale e il 23% una glicemia a digiuno diagnostica per IFG<sup>16</sup>.

Questo dato si riferisce ancora ai vecchi criteri diagnostici ADA del 1997<sup>9</sup> ripresi dalla WHO nel 1999<sup>14</sup>.

Per quello che riguarda l'ultima revisione operata dall'ADA nel 2003, saranno gli studi condotti tenendo conto di questa ultima ridefinizione a indicarci se le disparità tra i due criteri diagnostici si sono, almeno in parte, ridotte, e in particolare se le due classi di intolleranza glucidica (IGT e IFG), prima assai poco corrispondenti, si sono maggiormente sovrapposte.

La revisione dei criteri diagnostici del 2003 ha lasciato invariata la soglia della glicemia a digiuno al di sopra della quale deve essere posta diagnosi di diabete mellito conclamato. Pertanto, rispetto alla diagnosi di diabete franco, la letteratura oggi esistente dimostra chiaramente come la glicemia alla seconda ora dell'OGTT sia un marker molto più affidabile rispetto alla glicemia plasmatica a digiuno, anche se più costoso e meno riproducibile.

L'OGTT che, subito dopo la definizione dei criteri diagnostici ADA del 1999, sembrava quasi destinato a essere abbandonato, ha poi manifestato, in numerosi studi successivi, una straordinaria e inattesa vitalità, dimostrando di essere un'indagine diagnostica ancora preziosa e insostituibile.

Pertanto, alla fine di questa revisione critica della letteratura, pur considerando che da parte dell'ADA viene enfatizzato l'impiego della glicemia a digiuno come test per la diagnosi del diabete mellito, ci pare opportuno raccomandare l'utilizzo della glicemia alla seconda ora dell'OGTT, in quanto una parte considerevole di pazienti diabetici vengono precocemente individuati mediante questo test, mentre restano del tutto silenti utilizzando il criterio della sola glicemia basale.

## Bibliografia

1. American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care 2006;29(suppl 1):S43-8.
2. American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes - 2006*. Diabetes Care 2006;29(suppl 1):S4-S42.
3. Alberti KGMM, Zimmet PZ. *Definition, diagnosis and classification*

- of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diab Med* 1998;15:539-43.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (ATP III)*. *JAMA* 2001;185:2486-97.
  5. National Diabetes Data Group. *Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance*. *Diabetes* 1979;28:1039-52.
  6. WHO Expert Committee on diabetes mellitus. *Second Report Technical Report Series 646*. WHO, Geneva, 1980
  7. WHO Study Group on Diabetes Mellitus. *Technical Report Series 727*. WHO, Geneva, 1985
  8. Harris MI. *International criteria for the diagnosis of diabetes and impaired glucose tolerance*. *Diabetes Care* 1985;8:562-8.
  9. American Diabetes Association. *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
  10. 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 concentration as diagnostic methods for diabetes*. *BMJ* 1994;308:1323-8.
  11. Finch CF, Zimmet PZ, Alberti KGMM. *Determining diabetes prevalence a rational basis for the use of fasting plasma glucose concentration?* *Diabetic Medicine* 1990;7:603-10.
  12. Engलगau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kennet SJ et al. *Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA<sub>1c</sub> levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited*. *Diabetes Care* 1997;20:785-91.
  13. Charles MA, Balkau B, Vauzelle-Kervoden F, Thibult N, Eschwege E. *Revision of diagnostic criteria for diabetes*. *Lancet* 1996;348:1657-8.
  14. WHO Department of Non-Communicable Disease Surveillance. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation*. WHO, Geneva, 1999
  15. The 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.
  16. The DECODE Study Group. *Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European Epidemiological data*. *BMJ* 1998;317:371-5.
  17. Okubo M, Watanabe H, Fijikawa R, Kavamura T, Egusa G, Yamakido M. *Reduced prevalence of diabetes according to 1997 American Diabetes Association criteria*. *Diabetologia* 1999;42:1168-70.
  18. The DECODE Study Group. *Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria*. *Lancet* 1999;354:617-21.
  19. The DECODE Study Group. *Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies*. *Diabetologia* 1999;42:647-54.
  20. Shaw JE, de Courten MP, Hodge AM, McCarty D, Gareeboo H, Chitson P et al. *IGT or IFG for predicting NIDDM. Who is right, WHO or ADA?* *Diabetes* 1998;47(suppl 1):A150.
  21. De Vegt R, Dekker JM, Ruhè HG, Stenouwer CDA, Nijpels G, Bouter LM et al. *Hyperglycemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study*. *Diabetologia* 1999;42:926-31.
  22. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. *Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study*. *Diabetes Care* 1999;22:920-4.
  23. Goldstein DE. *Isn't it time to retire the oral glucose tolerance test for diabetes screening and diagnosis?* *Diabetes Care* 1998;21:1215-6.
  24. Stolk RP, Orchard TJ, Grobbee DE. *Why use the oral glucose tolerance test?* *Diabetes Care* 1995;18:1045-9.
  25. McCance DR, Hanson RL, Pettitt DJ, Bennett PH, Hadden DR, Knowler WC. *Diagnosing diabetes mellitus-do we need new criteria?* *Diabetologia* 1997;40:247-55.
  26. Davidson MB. *Counterpoint: the oral glucose tolerance test is superfluous*. *Diabetes Care* 2002;25:1883-4.
  27. Stern MP, Fatehi P, Williams K, Haffner SM. *Predicting future cardiovascular disease: do we need the oral glucose tolerance test?* *Diabetes Care* 2002;25:1851-6.
  28. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB, Wilson PWF. *Fasting and postchallenge glycaemia and cardiovascular risk. The Framingham Offspring Study*. *Diabetes Care* 2002;25:1845-50.
  29. European Diabetes Epidemiology Group (EDEG). *Epidemiological consideration related to the new diagnostic criteria for diabetes mellitus*. *Diabetologia* 1998;11:51-2.
  30. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS. *Comparison of diabetes diagnosis categories in the U.S. population according to 1997 American Diabetes Association and 1980-1985. World Health Organization diagnostic criteria*. *Diabetes Care* 1997;20:1859-62.
  31. Ramachandran A, Snehalatha C, Latha E, Vijay V. *Evaluation of the use of fasting plasma glucose as a new diagnostic criterion for diabetes in Asian Indian Population*. *Diabetes Care* 1998;21:666-7.
  32. Barzilay JI, Spiekman CF, Wahl PW, Kuller LH, Cushman M, Furberg CD et al. *Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria*. *Lancet* 1999;354:622-5.
  33. Unwin N, Alberti KGMM, Bhopal R, Harland j, Watson W, White M. *Comparison of the current WHO and new criteria for the diagnosis of diabetes mellitus in three ethnic groups in the UK*. *Diabetic Med* 1998;15:554-7.
  34. The DECODE Study Group. *Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women*. *Diabetes Care* 1999;22:1667-71.