

SECREZIONE INSULINICA E INSULINO-RESISTENZA IN SOGGETTI DIVERSAMENTE CLASSIFICATI SECONDO I CRITERI WHO E ADA

E. MORO, P. GALLINA, P. ALESSANDRINI, M. PAIS, G. BITTOLO BON

Servizio di Diabetologia, Ospedale Civile, Venezia

riassunto

In questo studio sono stati misurati i valori della secrezione insulinica precoce e dell'insulino-resistenza in 216 soggetti con normale tolleranza ai carboidrati secondo i criteri WHO (glicemia a digiuno e glicemia alla 2^a ora OGTT < 7,8 mmol/L) ma rispettivamente impaired fasting glucose (IFG: glicemia a digiuno \geq 6,1 ma < 7 mmol/L) o diabetici (glicemia a digiuno \geq 7 ma < 7,8 mmol/L) secondo i criteri ADA. Sono stati quindi confrontati questi valori con quelli di un gruppo di soggetti normali a entrambi i criteri (glicemia a digiuno < 6,1 e glicemia alla 2^a ora OGTT < 7,8 mmol/L), accoppiati per età, sesso e valori di BMI, allo scopo di valutare se soggetti con normale tolleranza glucidica secondo i criteri WHO, ma IFG o diabetici secondo i criteri ADA, presentino alterazioni della secrezione e della resistenza insulinica. L'insulinemia veniva misurata come insulina radio-immune (IRI) mediante radioimmunoassay INSI-CTK. La secrezione insulinica precoce è stata misurata mediante l'indice insulinogenico [$IRI_{30} - IRI_{digiuno} / glicemia_{30} - glicemia_{digiuno}$] e l'insulino-resistenza mediante l'homeostasis model assessment $HOMA_{IR}$ [IRI a digiuno (mU/mL) \times glicemia a digiuno (mmol/L)/22,5]. I soggetti con alterazioni del metabolismo glucidico, secondo i criteri ADA presentavano una riduzione dell'indice insulinogenico, anche se questa riduzione risultava statisticamente significativa solo nel gruppo di pazienti IFG ($0,38 \pm 0,30$ vs $0,59 \pm 0,99$, $p = 0,015$), e un aumento dei valori dell' $HOMA_{IR}$ (IFG: $2,95 \pm 1,67$ vs $2,20 \pm 1,16$; $p < 0,0001$; diabetici: $3,8 \pm 4,5$ vs $2,43 \pm 1,96$; $p < 0,05$), rispetto ai controlli. I dati di questo studio evidenziano come, soggetti con normale tolleranza glucidica, secondo i criteri WHO, ma IFG o diabetici secondo i criteri ADA, presentino una riduzione della secrezione e della resistenza insulinica in maniera del tutto analoga a quanto si riscontra nei pazienti affetti da diabete del tipo 2.

Parole chiave. Secrezione insulinica, insulino-resistenza, indice insulinogenico, homeostasis model assessment insulin resistance = $HOMA_{IR}$.

summary

Insulin secretion and insulin resistance in subjects differently classified according to WHO and ADA criteria. In the present study, insulin secretion and insulin resistance, have been evaluated in a group of 216 subjects, normal glucose tolerance by the WHO criteria (fasting glycemia and 2nd hour of OGTT < 7.8 mmol/L) but impaired fasting glucose (IFG: fasting glycemia \geq 6.1 but < 7 mmol/L) or diabetic (fasting glycemia \geq 7 but < 7.8 mmol/L) by ADA criteria (group A patients). We compared the values of insulin secretion and insulin resistance found in these patients with the values found in a group of sex, age and body mass index (BMI) matched subjects which presented normal glucose tolerance by both the ADA and the WHO criteria (fasting glycemia < 6.1 and 2nd hour of OGTT < 7.8 mmol/L; group B subjects). Insulin was measured as radio-immune-insulin (RII) by radioimmunoassay INSI-CTK. For all the subjects we calculated insulinogenic index [$RII_{30} - \text{fasting RII} / \text{glucose}_{30} - \text{fasting glucose}$] an index of insulin secretion and $HOMA_{IR}$ [fasting RII(mU/mL) \times FBG (mmol/L)/22.5] an index of insulin resistance. Insulinogenic index was lower in group A patients, in comparison with group B subjects, also if the results was statistically significant (0.38 ± 0.30 vs 0.59 ± 0.99 , $p = 0.015$) only in the group of IFG patients. On the contrary $HOMA_{IR}$ was significantly higher (IFG vs controls: 2.95 ± 1.67 vs 2.20 ± 1.16 ; $p < 0.0001$, diabetics vs controls: 3.8 ± 4.5 vs 2.43 ± 1.96 ; $p < 0.05$) in group A patients in comparison with group B subjects. In conclusion data of the present study have demonstrated that IFG or diabetic patients, in agreement with the ADA criteria, but normal glucose tolerance by the WHO criteria, presented a decrease of insulin secretion and an increase of insulin resistance such as in type 2 diabetic patients. Key words. Insulin secretion, insulin resistance, insulinogenic index, homeostasis model assessment insulin resistance = $HOMA_{IR}$.

Introduzione

Nel 1997 l'ADA ha proposto nuovi criteri di valutazione del diabete mellito (1) basati sui valori della glicemia a digiuno. Scopo di questi criteri è permettere un più facile e precoce riconoscimento dell'intolleranza ai carboidrati e del diabete nella popolazione generale. Secondo tali criteri la prevalenza stimata del diabete e la sua incidenza dovrebbero basarsi su un valore di glicemia a digiuno ≥ 7 mmol/L. Gli stessi criteri riconoscono un gruppo intermedio di soggetti i cui livelli di glucosio, nonostante non siano tanto elevati da rientrare nella definizione di diabete, sono comunque troppo alti per essere considerati normali. Tale gruppo, denominato impaired fasting glucose (IFG), è definito da livelli di glicemia a digiuno $\geq 6,1$ ma < 7 mmol/L. Studi successivi (2-5) hanno evidenziato come vi sia una scarsa coincidenza tra i pazienti identificati applicando i criteri ADA e quelli riconosciuti dai criteri WHO (6), non solo nel gruppo di pazienti con diagnosi di diabete, ma soprattutto tra le categorie intermedie IFG e IGT. È stato inoltre dimostrato come la categoria IFG della classificazione ADA identifichi un minor numero di soggetti a rischio di sviluppare il diabete rispetto alla categoria IGT della classificazione WHO (7) e come quest'ultima categoria sia in grado di riconoscere un maggior numero di soggetti a rischio di complicanze micro- (8) e macrovascolari (9). Infine è stato evidenziato come la determinazione della sola glicemia a digiuno identifichi un minor numero di soggetti con aumentato rischio di mortalità rispetto alla categoria IGT ottenuta mediante la valutazione della glicemia alla 2^a ora di un OGTT (10). Entrambi questi criteri si basano su dati di laboratorio e non tengono conto dei meccanismi fisiopatologici che determinano il passaggio dalla normale tolleranza ai carboidrati all'insorgenza del diabete mellito del tipo 2. È noto infatti come la ridotta tolleranza ai carboidrati e il diabete di tipo 2 si caratterizzano per un progressivo incremento dell'insulino-resistenza (11) e per una serie di anomalie della secrezione insulinica (12). Scopo del presente studio è stato pertanto di valutare se soggetti, che vengono classificati come IFG o diabetici secondo i criteri ADA, ma che sarebbero stati classificati come normale tolleranza glucidica secondo i criteri WHO, presentino alterazioni della secrezione e della resistenza insulinica.

Materiale e metodi

Sono stati inclusi nello studio 216 soggetti, che presentavano una normale tolleranza ai carboidrati

secondo i criteri WHO (glicemia a digiuno e glicemia alla 2^a ora di un OGTT $< 7,8$ mmol/L), ma che venivano classificati rispettivamente IFG (glicemia a digiuno $\geq 6,1$ ma < 7 mmol/L; $n = 160$) o diabetici (glicemia a digiuno ≥ 7 ma $< 7,8$ mmol/L; $n = 56$) secondo i criteri ADA. È stato inoltre considerato un gruppo di soggetti di controllo di uguale numerosità, che presentavano una normale tolleranza glucidica sia secondo i criteri WHO che secondo i criteri ADA (glicemia a digiuno $< 6,1$ e glicemia alla 2^a ora OGTT $< 7,8$ mmol/L). I soggetti dei due gruppi erano accoppiati per età, sesso e valori di BMI ed erano stati selezionati tra i 1434 soggetti (860 maschi e 574 femmine con età media di 53 ± 13 anni, range 14-78 anni), sottoposti consecutivamente a un carico orale standard di glucosio (OGTT) presso il servizio di Diabetologia dell'Ospedale Civile di Venezia, negli ultimi 5 anni. Tutti i soggetti avevano una anamnesi negativa per diabete e intolleranza ai carboidrati e presentavano una glicemia a digiuno $< 7,8$ mmol/L. I soggetti che assumevano farmaci in grado di influenzare l'OGTT e/o l'insulinemia sono stati esclusi dallo studio. L'OGTT veniva eseguito al mattino e i soggetti erano a digiuno da almeno 12 ore. Sono stati misurati i valori della glicemia e dell'insulinemia a digiuno (tempo 0 = -15 minuti) e ai minuti 30', 60', 90', 120' dell'OGTT. La glicemia plasmatica è stata misurata mediante il metodo della glucosio-ossidasi. L'insulinemia veniva misurata come insulina radio-immune (IRI) mediante radioimmunoassay INSI-CTK (Dia Sorin Saluggia Italia). Il coefficiente di variazione intra-assay di tale metodica era $< 4\%$, quello inter-assay $< 8\%$. Sono stati misurati inoltre, con metodo enzimatico (Menarini, Milano), i valori plasmatici dei trigliceridi (TG) e del colesterolo totale (CT). Il colesterolo HDL (HDL-C) è stato misurato seguendo il metodo di Kostner et al. (13). Il colesterolo LDL (LDL-C) veniva calcolato mediante la formula di Friedwald: $LDL-C = TC - (HDL-C + TG/5)$. I valori pressori venivano misurati con il paziente seduto a riposo da almeno 5 minuti. Il body mass index (BMI) è stato calcolato come rapporto fra peso (espresso in kg) e altezza (espressa in m²). La secrezione insulinica precoce è stata valutata mediante l'indice insulinogenico (14), calcolato come rapporto $IRI_{30} - IRI_{digiuno} / glicemia_{30} - glicemia_{digiuno}$, mentre l'insulino-resistenza è stata misurata mediante l'homeostasis model assessment (HOMA_{IR}), calcolato secondo la formula $IRI \text{ a digiuno (mU/mL)} \times glicemia \text{ a digiuno (mmol/L)} / 22,5$, in accordo con il modello descritto da Matthews (15). Tutti i soggetti avevano dato il loro consenso informato.

Analisi statistiche

I risultati sono stati espressi come media e deviazione standard (DS). Poiché i valori dei trigliceridi non presentano una distribuzione lineare sono stati espressi anche come logaritmo naturale (\log_n). È stato utilizzato il test di Student per dati appaiati per il confronto tra soggetti normali secondo i criteri WHO, ma IFG o diabetici secondo i criteri ADA, e soggetti normali a entrambi i criteri accoppiati per età, sesso e valori di BMI. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Nelle tabelle I e II sono riportate le principali caratteristiche cliniche e i dati di laboratorio dei soggetti studiati e dei rispettivi controlli. I pazienti con alterazioni del metabolismo dei carboidrati (IFG o diabetici) secondo i criteri ADA ma normali secondo i criteri WHO, presentavano valori più elevati di pressione sistolica rispetto ai controlli ($p < 0,01$ per entrambi i gruppi). I pazienti di entrambi i gruppi avevano valori significativamente più elevati di glicemia a digiuno ($p < 0,001$ per entrambi i gruppi) mentre i valori di insulinemia a digiuno e la sommataria insulinemica, pur essendo più elevati in entrambi i gruppi di pazienti non lo erano in maniera statisticamente significativa rispetto ai controlli. Per quanto riguarda i parametri lipidici studiati non vi erano differenze statisticamente significative tra i pazienti IFG e diabetici secondo i criteri ADA e i controlli. Non vi erano infine differenze statisticamente significative riguardo ai parametri clinici e di laboratorio tra i pazienti IFG e diabetici secondo i criteri ADA.

I soggetti con alterazioni del metabolismo glucidico, secondo i criteri ADA presentavano una riduzione dell'indice insulinogenico rispetto ai soggetti di controllo: in particolare questa riduzione risultava statisticamente significativa nel gruppo di pazienti IFG ($0,38 \pm 0,30$ vs $0,59 \pm 0,99$, $p = 0,015$) ma non nel gruppo diabetici (fig. 1). I soggetti con alterazioni del metabolismo glucidico, secondo i criteri ADA, avevano inoltre un aumento dell'insulino-resistenza, come evidenziato dall'aumento dei valori dell' $HOMA_{IR}$ statisticamente significativo sia nel gruppo IFG ($2,95 \pm 1,67$ vs $2,20 \pm 1,16$; $p < 0,0001$) che nel gruppo diabetici ($3,83 \pm 4,52$ vs $2,43 \pm 1,96$; $p < 0,05$), rispetto ai rispettivi controlli (fig. 2).

TAB. I. Principali caratteristiche cliniche e parametri di laboratorio dei pazienti IFG secondo ADA, ma normali secondo WHO e dei controlli normali secondo entrambi i criteri, accoppiati per età, sesso e valori di BMI

	Pazienti	Controlli
N (M/F)	160 (112/48)	160 (112/48)
Età (anni)	56,44 ± 10,21	56,37 ± 10,11
Pressione sistolica (mmHg)*	146,03 ± 21,24	140,25 ± 22,29
Pressione diastolica (mmHg)	86,88 ± 10,21	85,29 ± 11,54
BMI (kg/m ²)	26,83 ± 3,78	26,20 ± 3,49
Glicemia a digiuno (mmol/L)**	6,48 ± 0,23	5,40 ± 0,54
IRI a digiuno (mU/L)	10,25 ± 5,81	9,14 ± 4,76
Sommatoria IRI (mU/L)	168,04 ± 103,50	160,96 ± 10,93
Colesterolo totale (mmol/L)	6,14 ± 1,23	6,03 ± 1,30
Trigliceridi (mmol/L)	2,25 ± 2,07	2,04 ± 2,94
\log_n trigliceridi	0,56 ± 0,67	0,42 ± 0,65
HDL-colesterolo (mmol/L)	1,20 ± 0,31	1,19 ± 0,31
LDL-colesterolo (mmol/L)	3,89 ± 1,12	3,93 ± 1,09

I dati sono espressi come media ± deviazione standard
* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$

Discussione

I dati di questo studio hanno evidenziato come soggetti normali secondo i criteri WHO, ma con alterazioni del metabolismo glucidico secondo i criteri ADA (glicemie a digiuno comprese tra 6,1 e 7,8 mmol/L e glicemie $< 7,8$ mmol/L a 2 ore da un carico orale di glucosio), presentino una riduzione della fase precoce della secrezione insulinica e un aumento dell'insulino-resistenza, indipendenti dall'età, dal sesso e dall'indice di massa corporea, variabili che hanno un effetto confondente su questi 2 parametri (16-18). La secrezione insulinica precoce, pur diminuita, sia nel gruppo di soggetti IFG che nel gruppo diabetici, secondo i criteri ADA, risultava ridotta in maniera statisticamente significativa, rispetto ai controlli, solo nel

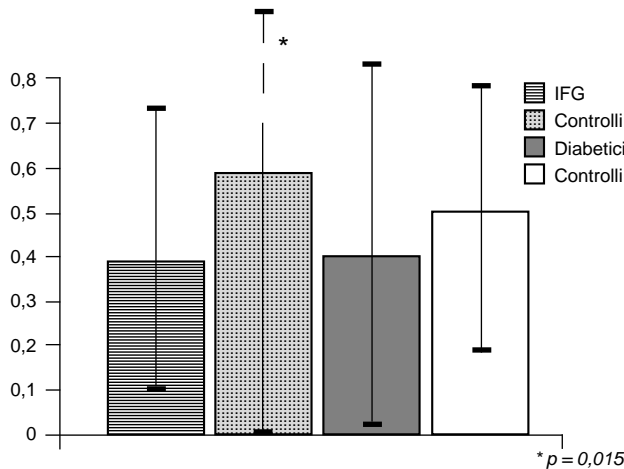


Fig. 1. Confronto tra i valori dell'indice insulinogenico, dei pazienti IFG (n = 160) e diabetici (n = 56) secondo i criteri ADA, ma normali secondo i criteri WHO, e quello dei soggetti di controllo normali a entrambi i criteri, accoppiati per età, sesso e valori di BMI.

gruppo di soggetti IFG, e non presentava un'ulteriore riduzione nel passaggio da questo gruppo a quello dei diabetici. La mancanza di significatività statistica dei risultati, nel gruppo dei diabetici, può essere in parte giustificata dal fatto che il numero di questi soggetti era notevolmente più piccolo rispetto a quello dei soggetti IFG e quindi probabilmente insufficiente ai fini statistici. Era inoltre prevedibile, che non si sarebbe potuto evidenziare una ulteriore riduzione della secrezione insulinica precoce, nel passaggio da IFG a diabetici, essendo minime, tra i 2 gruppi, le differenze dei valori delle glicemie a digiuno. È noto d'altra parte, come la ridotta tolleranza ai carboidrati e le prime fasi del diabete, si caratterizzano soprattutto per il progressivo incremento dell'insulino-resistenza (11) piuttosto che per la riduzione della secrezione insulinica e come solo successivamente l'importante riduzione di quest'ultima determini il passaggio al diabete clinicamente conclamato (12). In accordo con queste ipotesi e con i risultati di un precedente studio (19) abbiamo riscontrato un aumento dell'insulino-resistenza e della secrezione insulinica sia a digiuno che dopo il carico orale di glucosio sia nei soggetti IFG che nei diabetici. Un ulteriore incremento dell'insulino-resistenza era inoltre presente, nel passaggio da soggetti IFG a diabetici, secondo i criteri ADA. I risultati del nostro studio dimostrano come soggetti normali secondo i criteri WHO, ma con alterazioni del metabolismo glucidico secondo i criteri ADA, presentino le alterazioni tipiche dell'intolleranza ai carboidrati e delle fasi precoci del diabete,

TAB. II. Principali caratteristiche cliniche e parametri di laboratorio dei pazienti diabetici secondo ADA, ma normali secondo WHO e dei controlli normali secondo entrambi i criteri, accoppiati per età, sesso e valori di BMI

	Pazienti	Controlli
N (M/F)	56 (39/17)	56 (39/17)
Età (anni)	55,68 ± 10,88	55,70 ± 10,87
Pressione sistolica (mmHg)*	148,32 ± 21,17	138,39 ± 20,16
Pressione diastolica (mmHg)	89,29 ± 10,29	85,89 ± 9,00
BMI (kg/m ²)	27,26 ± 3,96	26,24 ± 3,08
Glicemia a digiuno (mmol/L)**	7,23 ± 0,19	5,27 ± 0,52
IRI a digiuno (mU/L)	11,86 ± 14,12	10,23 ± 7,78
Sommatoria IRI (mU/L)	172,86 ± 114,37	162,11 ± 82,26
Colesterolo totale (mmol/L)	6,11 ± 1,24	6,29 ± 1,29
Trigliceridi (mmol/L)	1,82 ± 1,14	2,21 ± 1,68
log _n trigliceridi	0,44 ± 0,56	0,59 ± 0,61
HDL-colesterolo (mmol/L)	1,27 ± 0,32	1,14 ± 0,31
LDL-colesterolo (mmol/L)	4,00 ± 1,04	4,14 ± 1,16

I dati sono espressi come media ± deviazione standard
*p < 0,01; ** p < 0,001

e pertanto concordano con quanto recentemente pubblicato nel documento di consenso dalla Società Italiana di Diabetologia (20). Con questo documento è stato infatti accettato che il riscontro, confermato in una seconda occasione, di una glicemia a digiuno > 7,0 mmol/L configuri la presenza di diabete mellito mentre il riscontro, confermato in una seconda occasione, di una glicemia a digiuno compresa tra 6,1 e 7,0 mmol/L configuri la presenza di alterata glicemia a digiuno. Tra i fattori di rischio per aterosclerosi, considerati nel nostro studio, l'ipertensione arteriosa sistolica è risultata associata, come d'altra parte riportato in letteratura (17-18, 21), sia con lo stato IFG che con il diabete secondo i criteri ADA. Non abbiamo invece riscontrato, come riportato in precedenti studi (22, 23), una significativa associazione tra insulino-resistenza, ipertrigliceridemia e ipo-HDL-colesterole-

mia. La mancata associazione tra insulino-resistenza e dislipidemia, potrebbe essere in parte spiegata dal fatto che l'associazione tra l'insulino-resistenza e gli altri fattori di rischio cardiovascolare, è stata valutata, nel nostro studio, considerando tutti i soggetti studiati e non suddividendo il campione in gruppi di pazienti, in base al grado dell'insulino-resistenza e del deficit di secrezione insulinica. In un recente studio infatti alcuni autori hanno evidenziato, come in un gruppo di soggetti prediabetici, quelli con elevata insulino-resistenza (valutata con $HOMA_{IR}$) e lieve deficit di secrezione insulinica (valutato con l'indice insulinogenico) ma non quelli con lieve insulino-resistenza e marcato deficit di secrezione insulinica presentassero una significativa associazione sia con l'ipertensione arteriosa che con l'ipertrigliceridemia e l'ipo-HDL-colesterolemia (24).

Il nostro studio presenta alcune limitazioni metodologiche: la prima è rappresentata dal fatto che la metodica radioimmunologica, utilizzata per la misurazione dell'insulina plasmatica, riconosce anche la proinsulina. A tale riguardo un precedente studio, ha evidenziato come l'utilizzo di metodi più specifici di misurazione dell'insulina plasmatica non comporti sostanziali vantaggi rispetto al metodo radioimmunologico (14). D'altra parte un incremento del rapporto proinsulina/insulina rappresenta comunque un marker di insulino-resistenza (19). L'indice insulinogenico non rappresenta il golden standard nella misurazione della secrezione insulinica (14): questo indice è comunque considerato un indice surrogato sufficientemente accurato e pertanto applicabile a studi epidemiologici (14). L' $HOMA_{IR}$ pur essendo stato recentemente validato da Bonora et al. in un gruppo di 85 soggetti, metà

dei quali diabetici (25), rappresenta, a causa della grossa interferenza della glicemia, un buon marcatore di insulino-resistenza soprattutto nei soggetti normali (19). In accordo con tali presupposti, va rimarcato, che anche nel nostro studio, i valori elevati di $HOMA_{IR}$, nei soggetti IFG e diabetici, sono da ascrivere soprattutto ai valori glicemici significativamente aumentati, più che al modesto ma non statisticamente significativo aumento dei valori insulinemici. È tuttavia da rilevare, come negli studi epidemiologici, nei quali il clamp euglicemico iperinsulinemico, che rappresenta il golden standard nella valutazione dell'insulino-resistenza (26), non può essere applicato, per motivi di costo, di tempo di esecuzione e di compliance dei pazienti, l' $HOMA_{IR}$ rappresenti il miglior indice surrogato di valutazione dell'insulino-resistenza (27-28). In conclusione i risultati di questo studio confermano come vi sia una discordanza tra le popolazioni di pazienti selezionate mediante i criteri ADA e quelle selezionate mediante i criteri WHO. Tuttavia a differenza di precedenti lavori, che hanno dimostrato una maggior capacità dei criteri WHO di selezionare pazienti a rischio di diabete soprattutto nelle categorie intermedie (IGT rispetto a IFG) i risultati del nostro studio evidenziano come, soggetti con una normale tolleranza glucidica secondo i criteri WHO ma con alterazioni del metabolismo glucidico secondo i criteri ADA, presentino quelle alterazioni della secrezione e della resistenza insulinica tipiche del diabete del tipo 2. Questi risultati evidenziano inoltre, come non solo i soggetti IGT della classificazione WHO, ma anche i soggetti IFG della classificazione ADA presentino una significativa associazione con altri importanti fattori di rischio cardiovascolare quali l'ipertensione e l'iperinsulinemia.

I dati di questo studio risultano pertanto a sostegno di quello che è il principale scopo dei criteri dell'ADA, cioè l'utilizzo di un metodo di screening facile e poco costoso, che permetta un precoce riconoscimento del diabete e dell'intolleranza ai carboidrati nella popolazione generale.

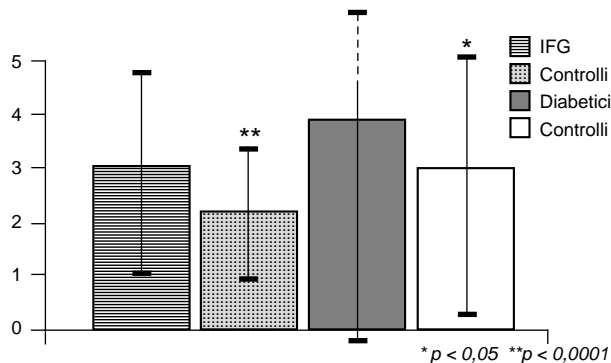


Fig. 2. Confronto tra i valori dell' $HOMA_{IR}$ dei pazienti IFG (n=160) e diabetici (n=56) secondo i criteri ADA, ma normali secondo i criteri WHO, e quello dei soggetti di controllo normali a entrambi i criteri, accoppiati per età, sesso e valori di BMI.

Bibliografia

1. The Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **20**, 1039-1197, 1997
2. Comparison of glucose tolerance categories according to the World Health Organisation and American Diabetes Association Diagnostic Criteria in a population-based study in Brazil. *Diabetes Care* **21**, 1889-1892, 1998
3. Lack of agreement between the World Health Or-

- ganisation Category of Impaired Glucose Tolerance and the American Diabetes Association Category of Impaired Fasting glucose. *Diabetes Care* **21**, 1889-1892, 1998.
4. Wahl PV, Savage PG, Psaty BM, Orchard TJ, Robbins JA, Tracy RP: Diabetes in older adults: comparison of 1997 American Diabetes Association classification of diabetes mellitus with 1985 WHO classification. *Lancet* **352**, 1012-1015, 1998
 5. DECODE Study Group: Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* **317**, 371-375, 1998
 6. World Health Organization Study Group on diabetes mellitus: Diabetes Mellitus. Technical Report Series No. 727. Geneva: WHO, 1985
 7. Gabir MM, Hansor RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennet PH, Knowler WC: The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* **23**, 1108-1112, 2000
 8. Gabir MM, Hansor RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennet PH, Knowler WC: Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality. Evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* **23**, 1113-1118, 2000
 9. Tominaga M, Eguchi H, Hanaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *Diabetes Care* **22**, 920-924, 1999
 10. DECODE Study Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* **354**, 617-621, 1999
 11. Fujimoto WY: The importance of insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* **108**, S9-S14, 2000
 12. Kahn SE: The importance of the β -Cell in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* **108**, S2-S8, 2000
 13. Kostner GM, Avogaro P, Bittolo-Bon G, Cazzolato G, Quinci GB: Determination of high-density lipoproteins: screening methods compared. *Clin Chem* **25**, 939-942, 1979
 14. Philips DIW, Clark PM, Hales CN, Osmond C: Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. *Diabetic Med* **11**, 286-292, 1994
 15. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RL: Homeostasis model assessment insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **28**, 412-419, 1985
 16. Hollenbeck CB, Chen N, Chen YDI, Reaven GM: Relationship between the plasma insulin response to oral glucose and insulin stimulated glucose utilization in normal subjects. *Diabetes* **33**, 460-463, 1984
 17. Cambien F, Carnet JM, Eschwege E, Jacqueson A, Richard JI, Rosselin G: Body mass, blood pressure, glucose and lipids: does plasma insulin explain their relationship? *Arteriosclerosis* **8**, 227-236, 1988
 18. Modan M, Halkin H, Almog S, Karasik A, Drory Y, Fuchs Z, Lusky A: Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* **75**, 809-817, 1985
 19. Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC: Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetologia* **42**, 678-687, 1999
 20. Società Italiana di Diabetologia: Documento di Consenso: I nuovi criteri diagnostici del diabete mellito. *Diabete* **12**, 221-223, 2000
 21. Shen DC, Shieh SM, Fuh MMT, Wu DA, Chen YDI, Reaven GM: Resistance to insulin stimulated glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* **66**, 580-583, 1988
 22. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, et al: Risk factors for coronary artery disease in healthy people with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *NEJM* **320**, 702-706, 1989
 23. Karhapee P, Malkki M, Laakso M: Isolated low HDL cholesterol: an insulin resistance state. *Diabetes* **43**, 411-417, 1994
 24. Haffner SM, Mikkonen L, Festa A, Burke JP, Stern MP: Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin sensitive prediabetic subjects. Implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* **101**, 975-980, 2000
 25. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M: Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck study. *Diabetes* **47**, 1643-1649, 1998
 26. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp techniques: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* **237**, E214-E223, 1979
 27. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP: The homeostasis model in the San Antonio Heart study. *Diabetes Care* **20**, 1087-1092, 1997
 28. Haffner SM, Gonzalez C, Miettinen H, Kennedy E, Stern MP: A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* **19**, 1138-1141, 1996

Corrispondenza a: Dott. Ermanno Moro, Servizio di Diabetologia, Ospedale Civile, 30120 Venezia
e-mail: mattiafr.moro@iol.it

Pervenuto in Redazione l'8/1/2001 - Accettato per la pubblicazione il 21/6/2001