- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 01:46:30

Diagnosi e classificazione del diabete mellito e degli stati pre-diabetici

Gian Paolo Reboldi, Gabriele Perriello

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Perugia

(Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 4): 12S-15S)

© 2004 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Gian Paolo Reboldi

Dipartimento di Medicina Interna Università degli Studi Via Enrico dal Pozzo 06126 Perugia E-mail: paolo@unipg.it

Il diabete mellito è una malattia cronica, caratterizzata dalla presenza di iperglicemia, che può essere secondaria a una ridotta o assente secrezione di insulina, con o senza riduzione dell'attività biologica dell'insulina[1]. Lo stato pre-diabetico, individuato tramite la valutazione della glicemia a digiuno e dopo carico di glucosio, rappresenta una condizione intermedia tra un metabolismo glucidico normale e diabete mellito. Dal punto di vista nosologico, la classificazione ed i criteri diagnostici degli stati pre-diabetici e del diabete mellito conclamato sono stati rivisti e riformulati nel 1997 da una commissione di esperti patrocinata dall'American Diabetes Association (ADA) e successivamente aggiornati nel 2003[2,3].

Gli stati pre-diabetici sono rappresentati dalla ridotta tolleranza glucidica e dalla alterata glicemia a digiuno. La prima si differenzia dal diabete mellito per la presenza di un profilo glicemico anormale dopo l'introduzione di un pasto ricco di zuccheri, con il raggiungimento comunque di livelli plasmatici di glucosio inferiori a quelli descritti nel diabete manifesto. Molti soggetti con ridotta tolleranza glucidica sono euglicemici a digiuno e possono mostrare valori di emoglobina glicosilata normali o di poco alterati. La diagnosi può essere formulata solo con il carico orale di glucosio (75 g sciolti in acqua e assunti *per os*), allorquando si rilevano valori di glicemia compresi fra 140 e 200 mg/dl a 2 ore dall'assunzione. L'alterata glicemia a digiuno è caratterizzata dal rilievo di una glicemia basale > 100 mg/dl, ma < 126 mg/dl, con valori glicemici post-carico nei limiti della norma[2,3] (Tab. I).

Gli stati pre-diabetici vengono spesso rilevati occasionalmente, in quanto non determinano un quadro clinico e sintomatologico specifico. Frequentemente si associano alla "sindrome metabolica o sindrome X", caratterizzata dalla presenza di insulino-resistenza, iperinsulinemia compensatoria, ipertrigliceridemia, livelli ridotti di colesterolemia HDL e ipertensione arteriosa. Benché non siano delle vere e proprie malattie, il loro riscontro non deve mai essere sottovalutato in quanto rappresentano un importante fattore di rischio per lo sviluppo futuro di uno stato diabetico conclamato, oltre ad associarsi ad un'aumentata incidenza di patologia aterosclerotica e, in particolare, di cardiopatia ischemica[1,3].

Sulla base dell'eziopatogenesi dell'iperglicemia si distinguono il diabete mellito di tipo 1 e il diabete mellito di tipo 2. Nel diabete mellito di tipo 1 la causa dell'alterato metabolismo glucidico è la ridotta o assente secrezione di insulina secondaria alla distruzione (immunomediata o idiopatica) delle beta-cellule pancreatiche. Per diabete mellito di tipo 2 si intende il tipo più frequente di iperglicemia secondaria a una prevalente riduzione della secrezione insulinica con modesta insulino-resistenza o a una prevalente insulino-resistenza con modesto deficit insulinico. Per insulino-resistenza si intende la riduzione dell'attività biologica dell'insulina, associata a una inadeguata soppressione della secrezione di insulina durante il digiuno notturno, in presenza di una sintesi conservata dell'ormone. La ridotta soppressione dell'insulina durante il digiuno notturno si verifica anche nei casi di iperinsulinemia non necessariamente associata a insulino-resistenza[4]. L'insulino-resistenza contribuisce all'esordio precoce del diabete, alla sua progressione e allo sviluppo di altri fattori di rischio cardiovascolari, quali l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, la disfunzione endoteliale e la diatesi trombofilica, che

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 01:46:30

Tabella I. Stati pre-diabetici: criteri diagnostici.

Intolleranza glucidica
Glicemia post-carico a 2 ore ≥ 140 mg/dl (7.8 mmol/l) e < 200 mg/dl (11.1 mmol/l) oppure glicemia post-carico a 2 ore da 140 mg/dl (7.8 mmol/l) a 199 mg/dl (11.0 mmol/l)
Iperglicemia a digiuno
Glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl (5.6 mmol/l) e < 126 mg/dl (7.0 mmol/l) oppure glicemia a digiuno da 100 mg/dl (5.6 mmol/l) a 125 mg/dl (6.9 mmol/l)

Tabella II. Criteri diagnostici modificati per diagnosi di diabete mellito. La tabella riporta le tre modalità diagnostiche per il diabete mellito, ciascuna delle quali andrebbe eventualmente confermata dall'utilizzo di una delle altre.

1. Sintomi di diabete e riscontro casuale di glicemia a digiuno ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l). Si definisce casuale un riscontro in qualunque momento della giornata indipendentemente dal tempo trascorso dall'ultimo pasto. I sintomi classici di diabete comprendono poliuria, polidipsia e perdita di peso non altrimenti giustificata.

oppure

2. Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l). Il digiuno viene definito come un'assenza di apporto calorico per almeno 8 ore.

oppure

3. Glicemia plasmatica a 2 ore dal carico ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) nel corso di un test da carico. Il test dovrebbe essere eseguito seguendo le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità utilizzando un carico di glucosio contenente l'equivalente di 75 g di glucosio anidro disciolti in acqua.

concorrono a loro volta ad aumentare ulteriormente l'incidenza di complicanze aterotrombotiche.

Sono state definitivamente abbandonate le vecchie definizioni di diabete "insulino-dipendente" e "non insulino-dipendente", considerate poco chiare oltre che espressione di una tendenza a identificare la patologia sulla base del trattamento e non dell'eziopatogenesi. Il 10% circa della popolazione diabetica adulta è affetto da diabete mellito di tipo 1, mentre il restante 90% è rappresentato da soggetti con diabete mellito di tipo 2, la cui insorgenza si verifica quasi esclusivamente nell'età adulta. La maggior parte dei pazienti con diabete di tipo 2 è affetta da obesità, che a sua volta contribuisce in qualche misura alla stessa insulino-resistenza[5]; i soggetti che non sono obesi per criteri di peso complessivo tendono comunque ad avere un'aumentata distribuzione di grasso corporeo in regione addominale[6]. Se non trattato il diabete di tipo 2 si manifesta con un caratteristico corteo sintomatologico, raramente associato, a differenza di quanto avviene per il diabete di tipo 1, a chetoacidosi, che può però comparire in condizioni di stress biologico come la concomitanza di processi infettivi, cui i diabetici sono in genere più esposti della popolazione generale sana[7].

Fino agli anni '90 la diagnosi di diabete mellito era formulata ogniqualvolta veniva rilevata una glicemia a digiuno ≥ 140 mg/dl, con il raggiungimento di valori ≥ 200 mg/dl dopo carico orale di glucosio. Dal 1997 i criteri diagnostici sono stati in parte modificati: in prima istanza il valore limite diagnostico della glicemia a digiuno è stato ridotto a 126 mg/dl. Sono state proposte inoltre tre modalità per porre diagnosi di diabete mellito, ciascuna delle quali può essere successivamente confermata dalle altre (Tab. II)[1,2]. Per esempio, se il sospetto diagnostico è stato avanzato per la presenza di sintomi clinici suggestivi e per il rilievo occasionale di una glicemia > 200 mg/dl, sarà necessario rilevare, in un altro momento, una glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl o documentare un valore glicemico ≥ 200 mg/dl dopo test da carico, oppure anche confermare lo stesso reperto iniziale una seconda volta[2]. In assenza di iperglicemia certa con scompenso metabolico acuto, questi criteri dovrebbero essere confermati tramite test ripetuti in giorni diversi. La tabella configura pertanto la possibilità che la diagnosi della malattia possa essere fatta anche con due rilevazioni separate di una glicemia a digiuno elevata senza necessariamente ricorrere a una determinazione dopo carico di glucosio. Tale possibilità ben si concilia con l'acquisizione che il valore della glicemia a digiuno è altamente predittivo di quella post-carico, e riflette la volontà dell'ADA di assegnare un valore diagnostico a dei test che siano di facile esecuzione, a basso costo ed accettati dal paziente[1]. Anche la Società Italiana di Diabetologia, che ha promosso nel 2000 una Consensus Conference volta a ridefinire e codificare i criteri classificativi e diagnostici del diabete mellito, ha sostanzialmente accettato quanto proposto dalla corrispondente organizzazione statunitense[8]. Invece, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), pur riconoscendo il nuovo valore diagnostico della glicemia a digiuno (≥ 126 mg/dl), suggerisce di effettuare un carico orale di glucosio ad individui con alterata glicemia a digiuno per escludere la presenza di diabete[9].

Le nuove linee guida hanno anche definito come e quando intraprendere un adeguato iter diagnostico nel caso di soggetti con malattia ancora asintomatica e in tutti gli stati pre-diabetici. L'esigenza è nata dal riscontro di un'elevata incidenza, nei paesi occidentali, di diabete mellito di tipo 2 misconosciuto (circa il 50% della popolazione diabetica statunitense) e dall'elevato rischio di sviluppare complicanze micro- e macrovascolari rilevanti nella prognosi *quoad vitam et valetudinem* se i provvedimenti terapeutici non sono appropriati e tempestivi. È inoltre noto che l'intolleranza glucidica, ancor più della sola iperglicemia a digiuno, si associa ad un rischio di mortalità per cause cardiovascolari doppio rispetto a quello dei soggetti normali, mentre non è segnalato in questa condizione un incremento del rischio di microangiopatia[10]. La selezione della popolazione da sottoporre a test diagnostici è stata definita in base all'evidenza clinica di un progressivo incremento di incidenza degli stati pre-diabetici e del diabete mel-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 01:46:30

lito a partire dai 45 anni di età. In questa popolazione la cadenza temporale dei test diagnostici, consigliata triennale se il primo accertamento risulta negativo, si è basata sull'evidenza di una bassa probabilità di sviluppo in quello stesso arco di tempo di complicanze vascolari di rilievo a seguito dell'insorgenza *de novo* di iperglicemia. Per la popolazione ad alto rischio di sviluppare diabete mellito manifesto (stati pre-diabetici, familiarità per diabete mellito, sindrome metabolica) le indagini diagnostiche dovrebbero essere prese in considerazione più precocemente ed essere eseguite con una frequenza almeno annuale[2,8] (Tab. III). È proprio nella condizione clinica di pre-diabete che acquista importanza la rilevazione non solo della glicemia a digiuno ma anche e soprattutto del test da carico per il glucosio. Lo studio DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) ha rielaborato i risultati di 13 studi prospettici europei comprendenti un numero complessivo di pazienti arruolati pari a 25 364, di cui 18 048 di sesso maschile, determinando il rischio relativo di morte per le diverse categorie di alterato metabolismo glucidico (dall'intolleranza glucidica al diabete mellito), la cui diagnosi veniva formulata in base ai nuovi criteri ADA e a quelli precedenti dell'OMS, posti a confronto fra loro. Metodologicamente sono stati considerati studi clinici nei quali tutti i pazienti erano stati sottoposti alla valutazione della glicemia sia a digiuno che dopo carico orale di glucosio, seguiti con un follow-up medio di 7.3 anni. La mortalità è stata valutata raggruppando la popolazione in soggetti normali, diabetici e con intolleranza glucidica, nelle ultime due condizioni secondo i due diversi criteri diagnostici (con la sola glicemia a digiuno o con la glicemia a digiuno + carico orale di glucosio). I risultati sono stati significativi dimostrando che il rischio relativo di morte al termine dell'osservazione nei pazienti con un'alterata glicemia a digiuno è di 1.21 (intervallo di confidenza-IC 95% 1.05-1.41) per gli uomini e di 1.08 (IC 95% 0.70-1.66) per le donne, senza differenze significative rispetto a quanto osservato nei soggetti normoglicemici. Se però la diagnosi di intolleranza glucidica viene formulata secondo le raccomandazioni dell'OMS, considerando quindi la glicemia post-carico, il rischio relativo di morte sale rispettivamente a 1.51 (IC 95% 1.32-1.72) per gli uomini e a 1.60 (IC 95% 1.22-2.10) per le donne e diventa pertanto statisticamente significativo. Lo studio documenta quindi una correlazione positiva fra aumento della mortalità e valori incrementali di glicemia post-carico, indipendentemente dai valori di glicemia a digiuno, rilevando che l'eccesso di mortalità si verifica proprio in coloro che presentano un test da carico diagnostico e una glicemia a digiuno normale. Con riferimento specifico all'accuratezza dei differenti criteri diagnostici proposti dall'OMS e dall'ADA, gli autori concludono che, per la realtà europea, "una diagnosi accurata delle condizioni intermedie di alterato metabolismo glucidico, resa possibile dalla valutazione sia della glicemia a digiuno che dei valori dopo carico di glucosio, evita di sottostimare il profilo di rischio di soggetti che, senza avere un diabete mellito manifesto, presentano comunque un rischio di morte significativamente superiore a coloro che sono normoglicemici o che presentano in modo isolato una glicemia a digiuno alterata"[11].

È necessario, infine, puntualizzare la valutazione del rischio e i parametri diagnostici per il diabete gestazionale. Sono ad alto rischio di sviluppare diabete durante la gravidanza le donne con obesità, con storia precedente di diabete gestazionale, con glicosuria o importante familiarità per diabete mellito. Durante la gravidanza il rilievo di una glicemia a digiuno > 126 mg/dl o di una glicemia casuale > 200 mg/dl (confermate da una seconda misurazione) è considerato diagnostico per diabete mellito. Le donne ad alto rischio di diabete mellito gestazionale, che alla valutazione iniziale non mostrano alterazioni della glicemia, dovrebbero essere rivalutate tra la 24ª e la 28ª settimana, eseguendo un test da carico completo o, in alternativa, un test da carico parziale con 50 mg di glucosio e determinazione della glicemia dopo 1 ora, procedendo in seguito al test da carico completo solo nelle donne che presentino valori patologici al primo test. Nella diagnostica del diabete gestazionale il test da carico completo prevede la somministrazione di 100 g di glucosio dopo un digiuno di 8-14 ore; sono considerati diagnostici valori a 1 ora ≥ 180 mg/dl, a 2 ore ≥ 155 mg/dl e a 3 ore ≥ 140 mg/dl[2,8].

Tabella III. Popolazione a rischio di sviluppare precocemente stati pre-diabetici o diabete mellito conclamato.

Gli obesi (≥ 120% del peso corporeo desiderabile o con un BMI ≥ 25 kg/m^2 per la Società Italiana di Diabetologia; BMI ≥ 27 kg/m^2 per l'American Diabetes Association.
I parenti di primo grado di un paziente diabetico.
Gli appartenenti a gruppi etnici ad alto rischio (ad esempio afroamericani, ispanici, nativi d'America, americani di origine asiatica, abitanti delle isole del Pacifico).
Le madri di neonati macrosomici (peso alla nascita > 4 kg) o gravide con diagnosi di diabete gestazionale.
Gli ipertesi (pressione arteriosa ≥ 140/90 mmHg).
I dislipidemici (valori di colesterolo HDL ≤ 35 mg/dl e/o livelli di trigliceridi ≥ 250 mg/dl).
Riscontro a un precedente test diagnostico di uno stato pre-diabetico (intolleranza glucidica o iperglicemia a digiuno).
Portatori di altre condizioni cliniche associate a insulino-resistenza.

BMI = indice di massa corporea.

Bibliografia

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183-97.
2. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al, for the Expert Com-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Tue, 10 Nov 2026, 01:46:30

mittee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26: 3160-7.
3. Baron AD. Impaired glucose tolerance as a disease. Am J Cardiol 2001; 88: 16H-19H.
4. Harano Y, Suzuki M, Koyama Y, et al. Multifactorial insulin resistance and clinical impact in hypertension and cardiovascular diseases. J Diabetes Complications 2002; 16: 19-23.
5. Bogardus C, Lillioja S, Mott DM, Hollenbeck C, Reaven G. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. Am J Physiol 1985; 248 (Part 1): E286-E291.
6. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. J Clin Endocrinol Metab 1982; 54: 254-60.
7. Butkiewicz EK, Leibson CL, O'Brien PC, Palumbo PJ, Rizza RA. Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Bolus insulin injection versus continuous insulin infusion. Diabetes Care 1995; 18: 1187-90.
8. Società Italiana di Diabetologia. Documento di consenso. I nuovi criteri diagnostici del diabete mellito. Il Diabete 2000; 12: 221-3.
9. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999.
10. 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.
11. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe. Lancet 1999; 354: 617-21.