

## Esecuzione dell'esame di tolleranza orale al glucosio (OGTT): indagine nazionale su una coorte rappresentativa dei laboratori italiani

Anna Caldini<sup>1</sup>, Marco Orsini Federici<sup>2</sup>, Alessandro Terreni<sup>1</sup>, Paolo Andreani<sup>3</sup>, Annunziata Lapolla<sup>4</sup>, Massimo Massi Benedetti<sup>2</sup>, Roberto Testa<sup>5</sup>, Andrea Mosca<sup>6</sup> per il Gruppo di Studio Intersocietario SIBioC-SIMeL Diabete Mellito

<sup>1</sup>Laboratorio Generale, Dipartimento Diagnostica di Laboratorio, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Centro Regionale di Riferimento per la Malattia Diabetica, Università di Perugia

<sup>3</sup>Azienda Ospedaliera di Terni

<sup>4</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Cattedra di Malattie del Metabolismo, Università degli Studi di Padova

<sup>5</sup>Unità Operativa Diabetologica, Dipartimento Ricerca INRCA, Ancona

<sup>6</sup>Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche LITA, Università degli Studi di Milano

### ABSTRACT

**National survey on the execution of the oral glucose tolerance test (OGTT).** The aim of the present survey was to evaluate the adherence of Italian laboratories to the internationally accepted guidelines in carrying out the OGTT for the diagnosis of diabetes in the general population and for the screening of gestational diabetes mellitus (GDM). A questionnaire was designed to investigate issues related to the OGTT and sent to 400 specialists in laboratory medicine working in public or private laboratories nationwide. Only 50% of the laboratories performed the OGTT according to protocols defined in agreement with local reference diabetes centres. OGTT using 75 g of glucose in adults and 1.75 g/kg for children, as recommended by WHO, was performed by 87.1% of the laboratories. WHO indications to collect samples at baseline and at 120 min were followed by 33.2% of the centres. Higher variability was highlighted with respect to the methodology for GDM screening: 49.8% of the laboratories always adopted the two-step procedure consisting of a glucose challenge test and subsequent OGTT in positive cases; 4.9% performed the 100-g OGTT with four blood samples; 1.6% the 75-g OGTT with two blood samples; and 2.7% the 75-g OGTT with four blood samples. Relevant variability was highlighted for performance of the OGTT in general and GDM screening in particular. A variable relationship between laboratories and diabetes centres was also detected, which might represent a relevant indicator for the rationalisation and standardisation of the method for performing an OGTT.

### INTRODUZIONE

Le più recenti evidenze sulla fisiopatologia del diabete mellito e sulle complicanze ad esso correlate, insieme con l'aumento della sua prevalenza a livello mondiale, hanno spinto ad una importante revisione dei criteri diagnostici e di classificazione di questa patologia (1-3). Scopo di queste revisioni nosografiche è stato quello di identificare alterazioni metaboliche nella fase iniziale di progressione della malattia e di semplificarne le procedure di screening. E' stato infatti ampiamente dimostrato che piccole variazioni della concentrazione ematica del glucosio, quali l'iperglicemia a digiuno asintomatica e prolungata, l'alterazione del glucosio a digiuno o addirittura concentrazioni di glucosio vicine al limite superiore di riferimento e/o l'intolleranza al glucosio, aumentano il rischio di complicazioni croniche e, in particolare, della malattia macrovascolare (4-7).

L'American Diabetes Association (ADA) ha proposto nuovi criteri diagnostici nel 1997 per sostituire quelli raccomandati dal National Diabetes Data Group nel 1979 e parzialmente modificati dalla WHO nel 1985 (8-10). I criteri ADA hanno ridotto il livello decisionale del glucosio a

digiuno da 140 mg/dL (7,8 mmol/L) a 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Questa variazione è stata suggerita in base a dati epidemiologici che mettevano in evidenza un significativo aumento del rischio di complicazioni micro- e macrovascolari per valori di glucosio superiori a 126 mg/dL (11-14). Inoltre l'ADA ha introdotto una nuova categoria di alterato metabolismo del glucosio: l'alterazione dei livelli di glucosio a digiuno ["impaired fasting glucose" (IFG)], una condizione caratterizzata da concentrazioni di glucosio a digiuno comprese tra 110 mg/dL (6,1 mmol/L) e 125 mg/dL (6,9 mmol/L) e per la cui definizione non è necessario l'esame di tolleranza orale al glucosio ["oral glucose tolerance test" (OGTT)]. Nel "position statement" su diagnosi e classificazione del diabete mellito pubblicato nel 2005 (15), l'ADA ha ulteriormente ridotto la soglia del glucosio per la definizione di IFG da 110 mg/dL (6,1 mmol/L) a 100 mg/dL (5,6 mmol/L), al fine di identificare un maggior numero di individui a rischio di sindrome metabolica e diabete, anche se questo limite non è stato universalmente accettato.

Nei nuovi criteri ADA non è stato più raccomandato per scopi diagnostici nella popolazione generale l'utilizzo dell'OGTT, che storicamente rappresentava il "gold stan-

**Tabella 1***Criteri WHO (1999) per la diagnosi di diabete e altre categorie di intolleranza al glucosio*

		Concentrazione di glucosio, mmol/L (mg/dL)		
		Sangue intero		Plasma
		Venoso	Capillare	
Diabete	Digiuno	≥6,1 (≥110)	≥6,1 (≥110)	≥7,0 (≥126)
	2 ore dopo carico di glucosio	≥10,0 (≥180)	≥11,1 (≥200)	≥11,1 (≥200)
IFG	Digiuno	≥5,6 (≥100) e <6,1 (<100)	≥5,6 (≥100) e <6,1 (<100)	≥6,1 (≥110) e <7,0 (<126)
	e, se misurato, 2 ore dopo carico di glucosio	<6,7 (<120)	<7,8 (<140)	<7,8 (<140)
IGT	Digiuno (se misurato)	<6,1 (<110)	<6,1 (<110)	<7,0 (<126)
	2 ore dopo carico di glucosio	≥6,7 (≥120) ma <10,0 (<180)	≥7,8 (≥140) ma <11,1 (<200)	≥7,8 (≥140) ma <11,1 (<200)

*IFG, glicemia alterata a digiuno; IGT, alterata tolleranza al glucosio.*

dard" per la diagnosi di diabete, in quanto tale esame è stato giudicato indaginoso e caratterizzato da lunghi tempi di esecuzione e da una scarsa riproducibilità.

Nel 1999 la WHO ha pubblicato un documento con i nuovi criteri per la diagnosi e la classificazione del diabete e delle sue complicanze (16); l'IFG è stata riconosciuta come una specifica categoria di alterata omeostasi glicemica, ma è stata data una rinnovata enfasi all'OGTT per la diagnosi di alterata tolleranza al glucosio (IGT) e di diabete negli uomini e nelle donne non in gravidanza nella popolazione adulta (Tabella 1).

L'utilità dell'OGTT viene riconosciuta come fondamentale per lo screening e la diagnosi di diabete gestazionale (GDM) in donne in gravidanza a cui non sia stata evidenziata un'iperglicemia a digiuno. Tuttavia, non c'è ancora un accordo unanime sulle procedure di screening e sui criteri diagnostici. La 4<sup>a</sup> Workshop-Conference sul GDM (17) e l'ADA (18) hanno raccomandato due differenti approcci per lo screening del GDM basati sulla valutazione del rischio che dovrebbe essere effettuata alla prima visita prenatale. La procedura a singolo "step" prevede di effettuare l'OGTT alle donne in gravidanza considerate ad alto rischio per GDM (obesità marcata, storia personale di GDM, glicosuria o storia familiare di diabete). La procedura a due "step" prevede invece uno screening iniziale con la misurazione delle concentrazioni plasmatiche di glucosio dopo somministrazione di 50 g di glucosio ["glucose challenge test" (GCT)] in tutte le donne in gravidanza e successivamente l'OGTT in quelle in cui il GCT è risultato alterato [glucosio plasmatico 1 ora dopo il GCT ≥140 mg/dL (7,8 mmol/L)]. Con entrambi gli approcci, la diagnosi definitiva è basata sull'OGTT con somministrazione di 100 g di glucosio e prelievo di quattro campioni di sangue (basale, 60, 120 e 180 min dopo carico di glucosio), interpretando i risultati secondo i criteri di Carpenter e Coustan (19). In alternativa, la diagnosi può essere fatta usando un carico di 75 g di glucosio e tre campioni di sangue (basale, 60 e 120 min dopo carico di glucosio) utilizzando gli stessi livelli decisionali per la glicemia utilizzati per il carico da 100 g (Tabella 2). L'ADA ha tuttavia sottolineato che, rispetto all'OGTT con

carico di 100 g, l'OGTT con 75 g non è ancora sufficientemente validato riguardo all'identificazione dei bambini o delle madri a rischio.

D'altra parte la WHO per semplificare le procedure di screening raccomanda che l'OGTT venga effettuato in tutte le donne in gravidanza tra la 24<sup>a</sup> e la 28<sup>a</sup> settimana di gestazione, usando 75 g di glucosio e prelevando due campioni di sangue a tempo 0 e dopo 120 min dal carico di glucosio secondo la procedura usata per la popolazione generale adulta; di conseguenza le donne in gravidanza che rientrano nei criteri generali per l'IGT o per il diabete vengono classificate come GDM (16).

Infine, nel 2003 l'IFCC ha lanciato la "Global Campaign on Diabetes" creando una "task force" tra i cui scopi principali ci sono la revisione e la rivalutazione degli esami correntemente utilizzati in laboratorio per questa malattia.

Queste indicazioni molto controverse hanno generato un ampio dibattito su quale sia la procedura che garantisce una migliore specificità e sensibilità per lo screening del GDM (20-24). Siccome queste incertezze possono influenzare negativamente sia la pratica clinica che i servizi di laboratorio, creando confusione sulle procedure e sull'interpretazione dei risultati, con una conseguente mancanza di standardizzazione, il Gruppo di

**Tabella 2**

*Valori soglia per la diagnosi di diabete mellito gestazionale con 100-g OGTT (campioni a digiuno, 60-, 120- e 180-min) o 75-g OGTT (campioni a digiuno, 60- e 120-min); per la diagnosi, due o più misurazioni devono essere maggiori o uguali ai valori soglia*

Tempo di prelievo dei campioni	Glucosio nel plasma	
	mg/dL	mmol/L
Digiuno	95	5,3
60 min	180	10,0
120 min	155	8,6
180 min	140	7,8

**Tabella 3***Questionario oggetto dell'indagine*

(A) L'OGTT eseguito dai laboratori è in accordo ai protocolli definiti con la locale clinica di riferimento per il diabete?	Si	No	Nessun centro di diabete nella nostra area geografica di riferimento
(B) L'OGTT è eseguito con 75-g di glucosio per gli adulti e 1,75 g/kg per i bambini (secondo le raccomandazioni della WHO)?	Si	No	Se No Adulti.....g Bambini...g/kg
(C) L'OGTT è effettuato in accordo alle indicazioni del WHO di raccogliere i campioni al tempo 0 e a 120 min?	Si	No	Si, se non richiesto altrimenti
(D) Quale metodologia è utilizzata per lo screening del diabete gestazionale?			
1) Esame di carico di glucosio e OGTT di conferma con 100 g di glucosio e quattro campioni a 0, 60, 120 e 180 min nei casi positivi?	Si	No	Altro schema (specificare)
2) OGTT con 100 g di glucosio e quattro campioni a 0, 60, 120 e 180 min?	Si	No	
3) OGTT con 75 g di glucosio e due campioni a 0 e 120 min?	Si	No	
4) OGTT con 75 g di glucosio e quattro campioni a 0, 60, 120 e 180 min?	Si	No	
(E) Per l'interpretazione dei risultati vi riferite ai livelli decisionali della WHO?	Si	No	Altre linee guida (specificare)

Studio Intersocietario SIBioC-SIMEL Diabete Mellito ha deciso di svolgere un'indagine per verificare le metodologie utilizzate nei laboratori italiani che effettuano l'OGTT nell'età pediatrica, nella popolazione generale adulta e nella donne in gravidanza.

## MATERIALI E METODI

L'indagine, realizzata con un apposito questionario (Tabella 3), è stata condotta nel periodo compreso tra giugno e settembre 2003. Il questionario è stato distribuito a specialisti di medicina di laboratorio operanti in 400 laboratori pubblici e privati in tutto il territorio nazionale. I questionari compilati sono stati inviati tramite fax al centro di coordinamento dello studio situato presso il Centro Regionale di Riferimento per il Diabete dell'Università di Perugia.

## RISULTATI

Dei 400 laboratori contattati, 241 (60,3%) hanno completato e spedito il questionario. In particolare, 109 risposte erano ricevute dal Nord Italia, 118 dal Centro e 14 dal Sud e Isole.

I risultati relativi alle domande A, B, C ed E riguardanti le metodologie per l'OGTT nei bambini e nella popolazione adulta sono riportati nella Tabella 4, mentre nella Figura 1 gli stessi risultati sono presentati tenendo conto dello squilibrio relativo alla prevalenza di risposte da parte del Piemonte (n=84) e della Toscana (n=76). L'elaborazione separata dimostra che le risposte ottenute, anche se provenienti in maniera sbilanciata più da laboratori del Nord che del Centro e del Sud Italia, sono abbastanza omogenee per tutto il territorio nazionale.

Riguardo ai laboratori che non seguono le raccomandazioni della WHO circa la quantità di glucosio da utilizzare per l'OGTT (domanda B), il 57% e il 14% di questi hanno dichiarato di utilizzare rispettivamente 1 o 0,75 g

di glucosio per kg di peso corporeo, mentre il restante 29% utilizza 100 g di glucosio.

In termini di prelievo dei campioni, tra i laboratori che non seguono le linee guida del WHO (domanda C), il 38% raccoglie cinque campioni (basale, dopo 30, 60, 90 e 120 min), il 37,5% quattro campioni (basale, dopo 60, 120 e 180 min), il 12,5% tre campioni (basale, dopo 60 e 120 min) ed il restante 12% preleva sette campioni (basale, dopo 30, 60, 90, 120, 150 e 180 min).

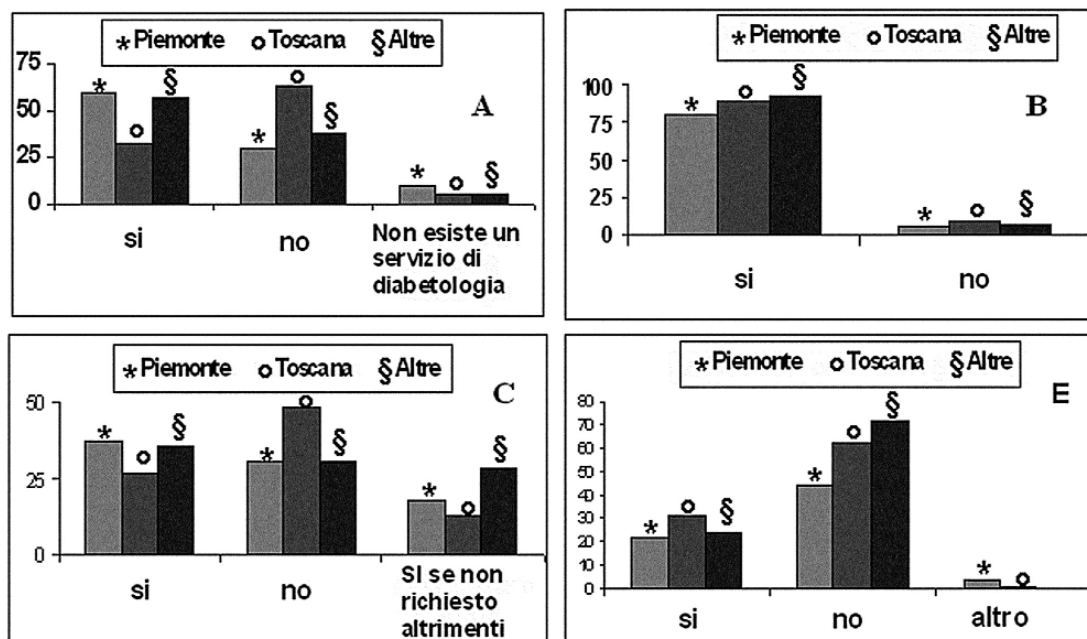
Per quel che concerne invece le procedure di screening per il GDM (domanda D), il 49,8% dei laboratori esegue un GCT seguito da un OGTT per i casi positivi, il 4,9% solo l'OGTT con 100 g di glucosio e quattro campioni di sangue, il 1,6% solo l'OGTT con 75 g di glucosio e due campioni di sangue ed il 2,7% solo OGTT con 75 g di glucosio e quattro campioni di sangue. Il restante 35,8% dei laboratori usa metodi variabili per effettuare lo screening per GDM. Tra questi, il 62% utilizza alternativamente tutti i metodi indicati nel questionario, basandosi per la scelta dell'esame da effettuare nei singoli casi sulla richiesta dello specialista richiedente. Inoltre, il 19% dei laboratori esegue solo il GCT, che è considerato suf-

**Tabella 4***Risultati relativi alle domande A,B,C, ed E del questionario*

Domanda	Si, %	No, %	Nessuna risposta,%
(A)	50,2	47,7*	2,1
(B)	87,1	6,7	6,2
(C)	33,2	56,0§	10,8
(E)	26,5	63,1	9,6

\*Nel 6,7% dei casi non era presente un centro diabetologico nell'area geografica dove il laboratorio è situato.

§Nel 19,9% dei casi la procedura WHO è stata seguita se altro non era altrimenti richiesto.



**Figura 1**

Distribuzione delle risposte A, B, C ed E del questionario in Piemonte, Toscana e nelle restanti regioni. In ascissa il numero percentuale delle risposte ricevute.

ficiente, senza una conferma dell'OGTT nei casi positivi, mentre un altro 18,4% utilizza metodologie completamente differenti da quelle indicate nel questionario.

Tra i 241 centri partecipanti, 116 erano laboratori pubblici (48,1%) e 125 erano privati (51,9%). Le differenze nella distribuzione delle procedure tra laboratori pubblici e privati sono riportate nella Figura 2.

Nella Figura 3 è rappresentata la variabilità di esecuzione delle procedure e del tipo di esami suddivisa per aree geografiche.

## DISCUSSIONE

Per facilitare lo screening e la diagnosi precoce di diabete mellito sono stati introdotti nuovi criteri diagnostici e una nuova classificazione della malattia (15,16). Tuttavia, le discrepanze che ancora esistono tra queste linee guida, in particolare sull'utilizzo dell'OGTT, possono creare confusione e dare luogo a una proliferazione di diverse metodologie utilizzate nei laboratori.

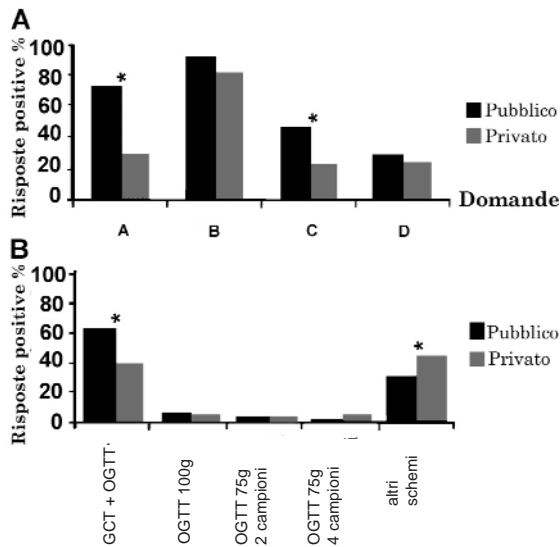
La nostra indagine fornisce alcune evidenze sulla variabilità esistente nelle modalità di esecuzione dell'OGTT nei laboratori italiani. La mancanza di un protocollo specifico concordato tra i laboratori e i centri di riferimento per il diabete è stata segnalata dal 50% dei partecipanti, indice di una scarsa tendenza alla standardizzazione delle metodologie. Mentre l'utilizzazione di un carico di 75 g di glucosio per la popolazione adulta è accettata dalla grande maggioranza dei laboratori, solo il 33% di essi segue costantemente le indicazioni della WHO per quanto riguarda il numero di campioni di sangue e i tempi di prelievo; inoltre solo il 26% segue i criteri WHO per la diagnosi.

Per lo screening del GDM è stata evidenziata una

ancor maggior variabilità, dato che può essere solo in parte causato dalle differenze tra le linee guida WHO e ADA per quanto riguarda i criteri di applicabilità, quantità di glucosio da somministrare, numero e tempi dei campioni di sangue e livelli decisionali di glicemia. Questo approccio non uniforme può essere principalmente attribuito alla scarsa cooperazione esistente tra le diverse figure professionali coinvolte nello screening del GDM (diabetologi, ginecologi e specialisti di medicina di laboratorio). Approssimativamente il 50% dei centri utilizza regolarmente i criteri dell'ADA per lo screening del GDM, mentre solo una minoranza segue le raccomandazioni del WHO. Va particolarmente notato che un terzo dei laboratori utilizza entrambi i criteri in base alle caratteristiche del paziente o metodologie completamente differenti, aumentando il rischio di una interpretazione inappropriata dei risultati. Alcune delle metodologie alternative riportate provocano uno spreco di risorse causato da un inutile aumento del numero dei campioni di sangue, mentre altre sono incoerenti da un punto di vista clinico. Bisogna infatti sottolineare che l'utilizzo di tali procedure e i possibili errori di interpretazione dei risultati possono ripercuotersi negativamente nell'esito di una gravidanza, sia da un punto di vista clinico che psicologico. Un diagnosi di GDM falsamente positiva può avere un profondo impatto psicologico su una donna in gravidanza a causa della preoccupazione circa l'esito della sua gravidanza e il rischio futuro di sviluppare un diabete conclamato (25). Al contrario, una diagnosi di GDM falsamente negativa espone la madre e il feto a un alto rischio di complicanze e ad un esito sfavorevole della gravidanza, che potrebbero essere evitati con un appropriato trattamento (26-30).

Alcuni studi sembrano suggerire una soluzione per il





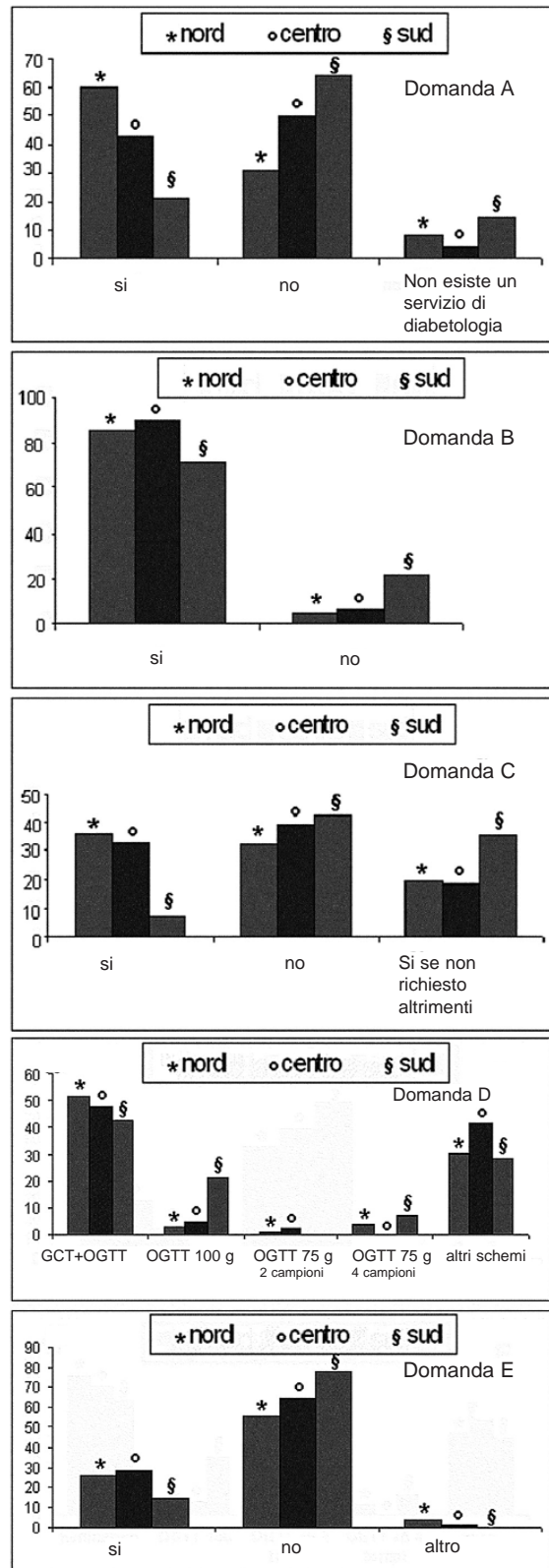
**Figura 2**

Differenze nella distribuzione delle procedure utilizzate per l'OGTT tra laboratori pubblici e privati. (A) Percentuale di risposte positive a ciascuna domanda del questionario relativa alla metodologia OGTT nella popolazione adulta (domande A, B, C, E della Tabella 3). (B) Differenze nelle procedure di screening per il diabete gestazionale. \* $P < 0,05$  tra laboratori pubblici e privati.

dilemma dello screening del GDM. Schimdt et al. (31) hanno mostrato che l'OGTT per il GDM a 2 ore con 75 g di glucosio è stato ugualmente predittivo di esito sfavorevole di gravidanza, sia utilizzando i criteri WHO che quelli ADA. A causa dei differenti livelli decisionali di glicemia utilizzati, i criteri WHO identificano un più alto numero di donne a rischio e quindi gli autori concludono che questa procedura può mostrare un più alto potenziale di prevenzione per l'esito della gravidanza.

De Sereday et al. (32) hanno confrontato lo screening per il GDM secondo i criteri WHO con la procedura a due "step" dell'ADA (GCT seguito da un OGTT a 3 ore con 100 g di glucosio). I criteri della WHO sono stati capaci di predire l'insorgere della macrosomia con maggior sensibilità in confronto a quelli dell'ADA, che al contrario hanno mostrato una maggiore specificità e valore predittivo. Avendo dimostrato che i due metodi erano quasi equivalenti, gli autori hanno suggerito che la procedura singola del WHO per lo screening del GDM potrebbe essere preferibile e, grazie alla sua semplicità, potrebbe essere meglio accettata dalle donne in gravidanza.

Questi studi presentano, tuttavia, alcuni inconvenienti metodologici, come il limitato numero di donne sottoposte a screening e l'assenza di standardizzazione delle procedure di intervento una volta che il GDM è stato diagnosticato. Più recentemente, Nicholson et al. (24) hanno eseguito un'analisi costo-beneficio per confrontare quattro strategie per lo screening del GDM, considerando l'approccio a due "step", le OGTT con 100 g e con 75 g da sole e la strategia del non screening. Sulle base dei risultati, gli autori hanno concluso che l'approccio a



**Figura 3**

Distribuzione della variabilità di esecuzione delle procedure e del tipo di esami per aree geografiche. In ascissa il numero percentuale delle risposte ricevute.

due "step" è la strategia con il miglior rapporto costo-beneficio e che l'OGTT con 100 g da solo potrebbe essere usato nelle popolazioni in cui il GDM ha una più alta prevalenza (per es. gli Ispanici). L'OGTT con 75 g e la strategia del non screening non sembrano al momento attuale metodi applicabili.

Si attendono indicazioni più chiare dai risultati di un grande studio internazionale attualmente in corso, l'"Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study" (33), che sta valutando 25.000 donne in gravidanza di razze diverse con l'OGTT con un carico di 75 g, registrando i dati dell'"outcome" materno e fetale. Fino a quando questi risultati non saranno disponibili, le maggiori società italiane di Diabetologia e di Ostetricia consigliano di seguire la procedura a due "step".

Nella nostra indagine, l'analisi dei dati ha messo in luce differenze statisticamente significative tra le strutture pubbliche e quelle private, con le seconde che mostrano un più basso livello di standardizzazione delle procedure adottate. La minore penetrazione delle linee guida nei laboratori privati va in parallelo con l'assenza di relazioni con i centri diabetologici in più del 70% dei casi, in confronto con il 30% dei laboratori pubblici. La tendenza dei laboratori privati a lavorare in isolamento potrebbe essere considerato uno dei fattori della loro più scarsa efficacia nello screening del GDM.

Per quanto riguarda la variabilità di esecuzione delle procedure per area geografica, appare evidente il ridotto numero di laboratori nel Sud Italia che utilizzano un protocollo diagnostico per il diabete e che adottano un sistema specifico di interpretazione. Questo può essere dovuto sia al basso numero di laboratori partecipanti all'indagine che alla scarsa diffusione di protocolli concordati con i centri di riferimento per il diabete. Inoltre, l'analisi della distribuzione per area geografica mette in luce come l'OGTT con 75 g sia uniformemente utilizzato nelle tre aree geografiche, mentre l'OGTT con prelievi a 0 e 120 min è meno utilizzato nel Sud Italia rispetto al Centro-Nord.

Circa gli esami di screening per il diabete gestazionale si osserva che il GCT è l'esame più diffuso, presentando una concordante distribuzione geografica nelle tre aree. Al contrario, l'uso dell'OGTT con 100 g e dell'OGTT con 75 g in 4 tempi mostra una prevalenza nel Sud Italia, mentre l'OGTT con 75 g in 2 tempi è più usato nelle regioni del Centro.

In conclusione, la nostra indagine ha messo in luce che in Italia la standardizzazione dell'esecuzione della OGTT non è ancora soddisfacente. Questo vale sia per l'OGTT in generale che quando applicata nella più importante e potenzialmente pericolosa area del GDM. I nostri risultati invitano ad una azione concertata tra le autorità sanitarie e le società professionali di diabetologia, ostetricia, medicina di laboratorio e medicina generale per l'effettuazione di una campagna educativa su tutto il territorio nazionale rivolta alla standardizzazione delle procedure per la diagnosi di alterato metabolismo del glucosio e di diabete.

## RINGRAZIAMENTI

Ringraziamo per il contributo alla progettazione del questionario, per la sua distribuzione e per la valutazione critica dei risultati, i membri del Gruppo di Studio Diabete Mellito: M. Carta (Vicenza), F. Ceriotti (Milano), G. Ferrari (Pordenone), M. Graziani (Verona), G. Lippi (Verona), I. Maccaroni (Recanati), M. Marra (Ancona), C. Peirone (Perugia) e M.L. Tomassoni (Terni). Un ringraziamento particolare a M. Borsotti e M. Quercioli (Firenze) e a L. Sciacovelli (Castelfranco Veneto) per aver distribuito il questionario all'interno della rete italiana dei laboratori coinvolti nei programmi VEQ dell'Azienda Ospedaliera Careggi (Firenze) e del Centro di Ricerca Biomedica (Castelfranco Veneto). Ringraziamo inoltre tutti coloro che hanno risposto al questionario, rendendo possibile la realizzazione di questo lavoro.

## REFERENCES

1. Orchard T.J. From diagnosis and classification to complications and therapy. *Diabetes Care* 1994;17:326-38.
2. Kazuya T, Matsuda A. Classification of diabetes on the basis of etiologies versus degree of insulin deficiency. *Diabetes Care* 1997;20:219-20.
3. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998;21:518-24.
4. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet*. 1980;8183:1373-6.
5. Folsom AR, Szklo M, Stevens J, et al. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 1997;20:935-42.
6. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998;21:360-7.
7. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM. Diabetes mellitus, impaired fasting glucose, atherosclerotic risk factors, and prevalence of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2000;86:897-902.
8. The American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
9. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039.
10. World Health Organization. Diabetes mellitus: report of a WHO Study Group. Technical Report Series no. 727. Geneva: WHO, 1985.
11. Finch CF, Zimmet PA, Alberti KG. Determining diabetes prevalence: a rational basis for the use of fasting plasma glucose concentrations? *Diabet Med* 1990;7:603-10.
12. Jackson CA, Yudkin JS, Forrest RD. A comparison of the relationships of the glucose tolerance test and the glycaated haemoglobin assay with diabetic vascular disease in the community: the Islington Diabetes Survey. *Diabetes Res Clin Pract* 1992;17:111-23.
13. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, et al. Comparison

- of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *Br Med J* 1994;308:1323-8.
14. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, et al. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 1997;20:785-91.
  15. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005;28:S37-42.
  16. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. WHO/NCD/NCS/99.2. Geneva: WHO, 1999.
  17. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998;21(suppl 2):B161-7.
  18. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004(suppl 1);27:B5-10.
  19. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768-73.
  20. Moses RG, Moses J, Davis W. Gestational diabetes: do lean young Caucasian women need to be tested? *Diabetes Care* 1998;21:1803-6.
  21. Williams CB, Iqbal S, Zawacki CM, et al. Effect of selective screening for gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:418-21.
  22. Yang X, Hsu-Hage B, Yu L, et al. Selective screening in Chinese women. *Diabetes Care* 2002;25:796-7.
  23. Jakobi P, Solt I, Weissman A. A 2-hour versus the 3-hour 100 g glucose tolerance test for diagnosing gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 2004;32:320-2.
  24. Nicholson WK, Fox AE, Fleisher LA, Powe NR. Screening for gestational diabetes mellitus. A decision and cost effectiveness analysis of four screening procedures. *Diabetes Care* 2005;28:1482-4.
  25. Stamilio DM, Olsen T, Ratcliffe S, et al. False-positive 1-hour glucose challenge test and adverse perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2004;103: 148-56.
  26. Ostlund I, Hanson U, Bjorklund A, et al. Maternal and fetal outcomes if gestational impaired glucose tolerance is not treated. *Diabetes Care* 2003;26:2107-11.
  27. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21(suppl 2):B79-84.
  28. Hod M, Rabinerson D, Kaplan B, et al. Perinatal complications following gestational diabetes mellitus: how "sweet" is ill? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:809-15.
  29. Langer O, Yogev Y, Most O, et al. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:989-97.
  30. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al., for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcome. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86.
  31. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, et al. Brazilian Gestational Diabetes Study Group. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001;24:1151-5.
  32. De Sereday MS, Damiano MM, Gonzalez CD, et al. Diagnostic criteria for gestational diabetes in relation to pregnancy outcome. *Diabetes Complications* 2003;17:115-9.
  33. HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78:69-77.