

LA DISPUTA SUI NUOVI CRITERI PER LA DIAGNOSI E LA CLASSIFICAZIONE DELLA MALATTIA DIABETICA

Domenico Fedele

Cattedra di Malattie del Metabolismo, Servizio di Diabetologia, Ospedale Geriatrico, PADOVA

Era l'estate del 1997 quando su *Diabetes Care* fu pubblicato (1) il report sui nuovi criteri di classificazione e diagnosi della malattia diabetica elaborati da una commissione di esperti dell'American Diabetes Association (ADA). Da allora numerosi sono stati gli interventi, soprattutto di critica, a tali proposte.

Le nuove proposte dell'ADA riguardavano sia la classificazione che i criteri diagnostici.

Per la **Classificazione** furono scelti criteri essenzialmente etiopatogenetici distinguendo il Diabete Tipo 1, quello di Tipo 2, gli altri tipi specifici e il Diabete Gestazionale (GDM). Per il Tipo 1 poi venivano distinti due sottotipi, il più frequente immuno-mediato e quello senza autoanticorpi, per questo definito idiopatico (Tabella I).

Tabella I. Classificazione etiologica del Diabete Mellito (ADA).

-
1. **Diabete Tipo 1**
-Immunomediato
-Idiopatico
 2. **Diabete Tipo 2**
 3. **Altri tipi specifici**
-Difetti genetici
-Pancreopatie
-Endocrinopatie, etc
 4. **Diabete Gestazionale (GDM)**
-

Le principali modifiche apportate alla precedente classificazione in uso dal 1979 sono in pratica:

- l'abbandono, per il Diabete Tipo 1 e Tipo 2, dei termini *insulino e non-insulino dipendente* e dei loro acronimi IDDM e NIDDM, termini legati a concetti essenzialmente terapeutici e molto spesso fonte di confusione;
- la scelta dei numeri arabi al posto di quelli romani;
- la distinzione del *diabete immunomediato*, nel quale risulta chiara la genesi immunologica, da quello *id-*

iopatico nel quale non si è stati in grado di evidenziare la presenza di autoanticorpi;

- la definizione chiara del diabete tipo 2 legato essenzialmente ad insulinoresistenza oltre che a deficit di secrezione di insulina;
- l'abolizione, per mancanza di evidenze scientifiche, della forma "*da malnutrizione*" ed il suo inserimento tra gli altri tipi specifici;
- il mantenimento dello stadio di *Ridotta Tolleranza Glucidica* (Impaired Glucose Tolerance =IGT), diagnosi eseguita con il Carico Orale di Glucosio (OGTT), ma anche l'inserimento di una nuova forma di intolleranza ai carboidrati, basata solo sulla glicemia a digiuno, chiamata *Alterata Glicemia a Digiuno* (Impaired Fasting Glucose = IFG).

Tali proposte, come ho già sottolineato, se da un lato sono state accolte molto favorevolmente, dall'altro non potevano non evocare critiche.

Gli *apprezzamenti* erano legati al fatto che la nuova classificazione: era essenzialmente etiopatogenetica, semplificava di fatto la terminologia in uso ed aveva maggiore coerenza con le più recenti conoscenze scientifiche (2).

Le *critiche* invece consistevano nell'osservazione che per una classificazione etiopatogenetica erano necessari approfondimenti diagnostici, quali il dosaggio degli autoanticorpi, costosi e non sempre disponibili (2). Bisogna però obiettare a tale critica che per una diagnosi corretta in genere bastano i semplici dati clinicamente rilevabili.

A parte però le proposte classificative, la maggiore discussione è stata motivata dalle **nuove proposte concernenti la diagnosi del diabete**.

Gli esperti dell'ADA hanno infatti proposto delle nuove categorie dei valori glicemici a digiuno. Il valore soglia della normalità da <6.4 mmol/L (< 115 mg/dL) viene portato a <6.1 mmol/L (<110 mg/dL) quello diagnostico di diabete da 7.8 mmol/l (140 mg/dL) a 7.0 mmol/l, (126 mg/dL) mentre ai valori compresi tra 6.1 e 6.9 mmol/L (110 e 125 mg/dL) viene attribuito il significato di una intolleranza ai carboidrati definita alterata glicemia a digiuno (IFG).

Tabella II. Valori della glicemia, a digiuno e 2 ore dopo OGTT, secondo i criteri dell'ADA e dell'OMS

DIAGNOSI	GLICEMIA mmol/L (mg/dL)			
	ADA		OMS	
	A digiuno	2hOGTT	A digiuno	2hOGTT
NORMALITA'	> 6.1	<7.8 (<110 <140)	< 6.4	<7.8 (<115 < 140)
IFG (Impaired Fasting Glucose)	6.1-7.0	(110-125)	-----	
BORDERLINE	-----		6.4-7.8	(115-139)
IGT (Impaired Glucose Tolerance)	-----		-----	140-199
DIABETE	≥ 7	≥11.1 (≥126 ≥200)	≥7	≥11.1 (≥140 ≥200)

I criteri diagnostici basati sull'OGTT non vengono modificati (Tabella II), anche se, come vedremo in seguito, di fatto si sconsiglia l'esecuzione di un tale test, sostituibile con la più semplice, più riproducibile e meno costosa glicemia a digiuno.

Sulla base di questi nuovi criteri la diagnosi di diabete andrebbe posta in presenza delle tre condizioni riportate in Tabella III.

Tabella III. Criteri diagnostici di diabete

- Sintomi patognomici di diabete + glicemia casuale ≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dL)
- Riconcontro di glicemia a digiuno ≥ 7 mmol/L (125 mg/dL) (in due occasioni)
- Glicemia alla seconda ora dell'OGTT* ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL)

* Nota: per un uso clinico l'OGTT non è raccomandato.

I nuovi criteri diagnostici enfatizzano il ruolo della glicemia a digiuno in base ad alcune semplici considerazioni:

- i vecchi criteri basavano la diagnosi essenzialmente sulla sola glicemia della seconda ora dell'OGTT, in quanto non vi è equivalenza tra la glicemia a digiuno di 7.8 mmol/L (140 mg/dL) e quella della seconda ora dell'OGTT di ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL);
- quasi tutti i soggetti con glicemia a digiuno ≥ 7.8 mmol/L (140 mg/dL) hanno un OGTT patologico, mentre non è vero il contrario, in quanto solo ? dei soggetti con OGTT patologico ha una glicemia ≥ 7.8 mmol/L (140 mg/dL);
- la soglia di 7.8 mmol/L (140 mg/dL) pertanto definisce un grado più marcato di iperglicemia di quello definito dai ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL) dell'OGTT;
- infine la glicemia a digiuno ha una minore riproducibilità di quella dell'OGTT (6.4% vs 16.7%).

Gli obiettivi delle nuove proposte diagnostiche erano:

- evitare la discrepanza tra i valori glicemici a digiuno di 7.8 mmol/L (140 mg/dL) e quelli a due ore dall'OGTT di ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL);

- facilitare ed incoraggiare, per la diagnosi, l'uso della glicemia a digiuno, test di maggiore semplicità, accuratezza e riproducibilità.

La scelta del valore di 7.0 mmol (126 mg/dL) è stata fatta sulla base di tre studi epidemiologici nei quali si dimostrava che il valore della glicemia a digiuno equivalente a quello della seconda ora dell'OGTT di ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL), e maggiormente correlato alla comparsa della retinopatia, era appunto compreso tra 6.7- 7.0 mmol/l (120-126 mg/dL). Tutto ciò nel presupposto, contestato da molti, che tale valore soglia fosse valido anche per la macroangiopatia.

Tabella IV. Principali modifiche diagnostiche proposte dall'ADA

1. Glicemia a digiuno, diagnostica di Diabete, ≥ 7.0 mmol/l (126 mg/dL) al posto di ≥ 7.8 mmol/l (<140 mg/)
2. Raccomandazione di non utilizzare l'OGTT, ma solo la glicemia a digiuno, per la diagnosi clinica
3. Diagnosi di Alterata Glicemia a Digiuno (IFG) nei soggetti con glicemia a digiuno compresa tra 6.1 e 6.9 mmol/L (110 e 125 mg/dL)

Pertanto se vogliamo riassumere le principali modifiche proposte dall'ADA (Tabella IV) sono:

- l'abbassamento dei valori della glicemia a digiuno, diagnostica di diabete, da 7.8 mmol (140 mg/dL) a 7.0 mmol/L (126 mg/dL);
- la raccomandazione al non utilizzo, per la diagnosi clinica, dell'OGTT;
- la proposta di una nuova categoria di intolleranza ai carboidrati, la IFG, al posto dell'IGT.

A tali proposte, che avevano sicuramente l'indubbio merito della notevole semplificazione, sono state mosse, soprattutto dagli europei, diverse critiche, le più importanti delle quali sono:

- La riduzione della soglia glicemica per la diagnosi di diabete avrebbe avuto ripercussioni di tipo epidemiologico (3).

- Il valore della glicemia a digiuno equivalente ai ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL) della 2^a ora dell'OGTT non è fisso ma varia in rapporto a vari fattori tra cui i più importanti sono l'età ed il peso (4).
- Tra i soggetti diagnosticati con la glicemia a digiuno ≥ 7 mmol/L (126 mg/dL) e quelli diagnosticati con la glicemia alla 2a ora dell'OGTT ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL) vi sono evidenti differenze fenotipiche (3-6).
- L'IGT e la IFG identificano gruppi diversi di soggetti (3).
- La sola glicemia a digiuno non è in grado di identificare i soggetti con IGT a notevole rischio di ATS (3,4).
- I valori glicemici indice di rischio di retinopatia non necessariamente sono uguali a quelli indici di rischio di macroangiopatia
- La glicemia della seconda ora dell'OGTT è marker di progressione, sia di diabete che di rischio cardiovascolare, più sensibile della glicemia a digiuno (7-13).

Circa gli **effetti** sui dati **epidemiologici** gran parte delle segnalazioni sono d'accordo nel segnalare che la diagnosi basata sui nuovi valori della glicemia a digiuno tende a sottostimare la prevalenza del diabete, in quanto viene a mancare la quota di diabetici definiti esclusivamente in base all'OGTT. Concordano in tal senso i dati del NHANES III del 1997 negli USA (14), quelli del DECODE in Europa (3), i dati ottenuti in India da Ramachandran e coll. (15) e quelli recentissimi segnalati sia da Barzilay e coll, ancora negli USA (11), che da Okubo e coll. in Giappone (6) (Tabella V). Gli unici dati che riportano, con i criteri dell'ADA, un aumento della prevalenza (11.2 vs 9.8 %) sono quelli ottenuti in Inghilterra (16) in tre gruppi etnici diversi (Europei, Cinesi e Sud-Asiatici). Recentissimamente Okubo e coll. (6) hanno confermato su un totale di 1121 soggetti la ridotta prevalenza del diabete utilizzando i nuovi criteri dell'ADA. In base infatti alla soglia glicemica di 7 mmol/L (126 mg/dL) verrebbero diagnosticati diabetici solo 39 soggetti sui 1121 esami-

inati contro i 94 diagnosticati in base alla glicemia di 11.1 mmol/L (200 mg/dL) della 2^a ora dell'OGTT. Di questi 94, solo 2 erano i soggetti, diagnosticati in base ai nuovi criteri dell'ADA, che non venivano identificati come tali dall'OGTT. La prevalenza complessiva del diabete era di circa il 17%, se eseguita con i vecchi criteri dell'OMS, contro un 9% ottenuto con i criteri dell'ADA.

Le osservazioni più puntuali però sono arrivate da parte del gruppo Europeo di Epidemiologia con lo studio DECODE (Diabetes Epidemiology Collaborative Of Diagnostic criteria in Europe), studio epidemiologico che ha coinvolto ben 17 studi di popolazione e tre su campioni rappresentativi di impiegate, eseguiti in varie nazioni europee fra cui anche la nostra (3-5,10).

Tale studio ha tra l'altro dimostrato che il **valore soglia della glicemia a digiuno** che maggiormente correla con quella alla 2^a ora dell'OGTT non è un valore fisso ma varia in rapporto ad alcuni fattori quali sesso e peso (4). Infatti le glicemie a digiuno più sensibili e specifiche nel predire quella della 2^a ora del carico sono di 6.4 mmol/L (115mg/dL), nell'uomo, e di 5.8 mmol/L (104 mg/dL), nella donna. Inoltre tale valore varia con il peso passando da 5.8mmol/L (104mg/dL), nei diabetici con BMI <25, a 6.6 mmol/L (119 mg/dL), nei soggetti con BMI >30. Non sembra invece che l'età influenzi tale soglia in modo significativo.

Inoltre di recente Okubo e coll.(6), oltre a confermare che i nuovi criteri dell'ADA riducono in modo significativo il tasso di prevalenza del diabete, hanno rilevato che i soggetti diagnosticati con la sola glicemia a digiuno hanno **caratteristiche fenotipiche** diverse da quelli non rilevati dall'ADA, ma diagnosticati in accordo ai criteri dell'OMS, in base cioè all'OGTT. Infatti i soggetti definiti diabetici secondo i nuovi criteri dell'ADA presentano un peso maggiore, e concentrazioni di glicemia e di insulina a digiuno più elevate.

La conferma che le categorie di soggetti diagnosticati diabetici con i criteri dell'ADA o dell'OMS sono di fatto due categorie diverse ci viene offerta dalle osservazioni del DECODE (3). Infatti tra i soggetti diagnosticati diabetici con l'OGTT, e quindi

Tabella V. Studi sulla prevalenza del diabete in base ai criteri dell'ADA o dell'OMS

STUDIO	ANNO	OMS	ADA
NHANES III (14)	1997	14.3	12.3
Unwin N. et al. (16)	1998	9.8	11.2
DECODE (3)	1998	4.0	3.5
Ramachandran A. et al. (15)	1998	5.2	4.3
Barzilay J.I. et al. (11)	1999	47	22
Okubo M. et al. (6)	1999	16.7	9.2

con una glicemia alla seconda ora di ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL) o più, oltre il 50% aveva una glicemia a digiuno < 7 mmol/L (126 mg/dL), e quindi non diagnostica di diabete, ma addirittura il 31% aveva una glicemia a digiuno < 6.1 mmol/L (110mg/dL), cioè del tutto normale. Ciò significa che ben 1/3 dei diabetici diagnosticati con l'OGTT sarebbero definiti normali con i nuovi criteri dell'ADA. Inoltre, tra i soggetti definiti IGT, mentre il 70% aveva una glicemia a digiuno normale, solo il 23% aveva una IFG; infine, tra i soggetti diagnosticati avere una IFG, il 7% aveva un OGTT tipo diabetico, il 29% aveva una IGT e ben 2/3 avevano un OGTT normale. Ciò conferma che anche le categorie di IGT e IFG non sono sovrapponibili (3).

Ancora, che tra i valori di glicemia a digiuno scelti per diagnosticare il diabete dall'ADA e quelli a 2 ore dal carico non vi sia equivalenza e che l'OGTT è test più sensibile per la diagnosi di diabete, lo dimostrerebbe il fatto che ben il 35% dei soggetti diagnosticati diabetici secondo l'ADA aveva un OGTT normale, mentre solo il 7% di quelli definiti diabetici in base ad una glicemia a digiuno di 7.8 mmol/L (140 mg/dL) o più aveva una glicemia a due ore dall'OGTT normale (3).

Infine, a conferma che IFG e IGT sono due categorie diverse, il DECODE evidenzia che il 65% dei soggetti definiti avere una IFG aveva un OGTT normale e il 7% diabetico, mentre il 67% di quelli diagnosticati avere una IGT aveva una glicemia a digiuno normale ed il 23% una glicemia tipo IFG (3).

In uno studio eseguito nelle isole Mauritius e Fiji su circa 1000 soggetti con un follow-up di 5 anni, Shaw e coll.(7) hanno inoltre documentato che, a parità di valore predittivo positivo e di specificità, la diagnosi di IGT è più sensibile (50 vs 26 %) **predittore del diabete tipo 2** dell'IFG, in particolare nel sesso femminile (66%).

Di recente anche i colleghi napoletani, rivedendo il loro studio sugli impiegati della compagnia dei telefoni, hanno riportato che la glicemia alla seconda ora dal carico di glucosio, a parità di specificità, è marker più sensibile (33 vs 9 %), di progressione verso il diabete, della glicemia a digiuno (8). Il rischio di avere il diabete è da 6 a 10 volte superiore, infatti, se la diagnosi di base è stata eseguita con l'OGTT piuttosto che con la FPG, e ciò sia che la glicemia a digiuno sia normale o alterata.

L'ultimo aspetto, da più autori sottolineato, è quello dei rapporti tra valore glicemico e **rischio di mortalità**, sia da ogni causa che per cardiopatia ischemica. A tal proposito lo studio Hoorn, eseguito sulla popolazione generale (9), ha documentato che, oltre alla HbA1c, è la glicemia della seconda ora dell'OGTT un indice di rischio di mortalità, sia da ogni causa (RR 2.74) che da cardiovasculopatie (RR 3.31) più sensibile della glicemia a digiuno (RR 1.75 e 1.67).

Conferma a tale osservazione viene dal DECODE (10) che nei diabetici ha messo in evidenza che la diagnosi, sia di diabete che di IGT, eseguite entrambe secondo i criteri dell'OMS, sono indici di rischio di mortalità più sensibili (RR 2.77 e 1.60 nelle donne) delle diagnosi di diabete e di IFG eseguite in accordo all'ADA (RR 1.79 e 1.08), e cioè in base alla glicemia a digiuno.

Un altro studio, il Cardiovascular Health Study (11), in pratica conferma la maggiore sensibilità nel predire il rischio Cardiovascolare della glicemia alla seconda ora dell'OGTT (54%) rispetto alla glicemia a digiuno di 126 mg (28%).

Infine, un'altra conferma ci viene dalla recente revisione dei dati del Paris Prospective Study (12) che evidenzia come il valore glicemico a digiuno migliore predittore della mortalità, sia da ogni causa che cardiovascolare, sia quello di 7.8 mmol/L (140 mg/dL), mentre il corrispondente valore della glicemia alla seconda ora dell'OGTT è quello di ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL). Ancora più recentemente uno studio longitudinale di popolazione (Mauritius, Fiji, Nauru) eseguito su 9.179 soggetti per un follow-up di 5-12 anni, ha documentato che, oltre alla diagnosi di diabete noto, è la glicemia a due ore dal carico l'indice più importante di ridotta sopravvivenza per mortalità da ogni causa (13).

Per tutti i motivi sottolineati sino ad ora il DECODE (10) sottolinea il fatto che "essendo la sola glicemia a digiuno non in grado di identificare i soggetti ad aumentato rischio di morte associato ad elevati livelli glicemici, l'OGTT diventa indispensabile proprio perchè ci consente di individuare i soggetti con IGT che sono ad alto rischio cardiovascolare". Le stesse conclusioni le avevamo tratte noi ancora lo scorso anno quando, oltre alla accettazione dei nuovi criteri diagnostici dell'ADA, avevamo consigliato di eseguire comunque l'OGTT in particolare nei soggetti con concentrazioni di glicemia dubbie e/o presenza di fattori di rischio aggiuntivi (17).

A chiusura di tale discussione possiamo riprendere le stesse conclusioni del DECODE (4) che afferma che "l'IFG e la IGT non identificano le stesse persone, che il peso ma anche il sesso sono dei fattori confondenti, ma soprattutto che 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". Per tali motivi si raccomanda fortemente di continuare l'uso dell'OGTT per la diagnosi del diabete, ma contemporaneamente si afferma che "ci sono buone evidenze per abbassare i valori di concentrazione di glicemia a digiuno diagnostica di diabete da 7.8 mmol/L (140 mg/dL) a 7 mmol/L (126mg/dL).

Se consideriamo poi che l'OGTT spesso, per le più svariate ragioni (età avanzata, indisponibilità personale, presenza di fattori contingenti), si decide di non farlo eseguire, si può capire molto bene perché

diventa indispensabile optare per valori glicemici a digiuno più bassi dei 7.8 mmol/L (140 mg/dL).

In definitiva le proposte dell'ADA relative alle nuove categorie di valori glicemici possono essere accolte anche dalla comunità scientifica ed assistenziale europea, con il suggerimento però di non abbandonare l'OGTT in particolare per la diagnosi della ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT), situazione ad alto rischio cardiovascolare.

Ed in questo senso si è pronunciato recentissimamente anche Perry, del dipartimento di epidemiologia dell'Università di Cork, in una lettera a *Diabetes Care* in cui afferma "...ciò che è importante è evitare un dibattito senza fine, e in fin dei conti sterile, sui relativi meriti dei diversi sistemi per classificare e diagnosticare il diabete. La sfida che noi dobbiamo fronteggiare è garantire l'identificazione, in una comunità, delle persone con intolleranza glucidica. In questo contesto, un test di screening basato sulla valutazione della glicemia a digiuno, associata ad OGTT negli individui con glicemia a digiuno anomala, può ben essere il miglior compromesso tra l'ideale ed il pragmatico" (18).

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. Porta M, Bolli G, Bosi E, Di Mario U, Fedele D, Genovese S, Muggeo M, Pagano G. I criteri ADA per la classificazione e la diagnosi del diabete, *G Ital Diabetol* 1999;19:81-95.
3. 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.
4. The DECODE Study Group: Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. *Diabetologia* 1999;42:647-54.
5. The DECODE Study: Consequences of the New Diagnostic Criteria for Diabetes in Older Men and Women. *Diabetes Care* 1999;22:1667-71.
6. Okubo M, Watanabe H, Fijikawa R, Kawamura T, Egusa G, Yamakido M: Reduced prevalence of diabetes according to 1997 American Diabetes Association Criteria. *Diabetologia* 1999;42:1168-70.
7. Shaw JE, de Courten MP, Hodge AM, McCarty D, Gareeboo H, Chitson P, Alberti KGMM, Zimmet PZ. IGT or IFG for predicting NIDDM. Who is right, WHO or ADA? *Diabetes* 1998;47(suppl 1),A150.
8. Vaccaro O, Ruffa G, Imperatore G, Iovino V, Rivellese AA, Riccardi G. Risk of Diabetes in the New Category of Impaired Fasting Glucose. A prospective analysis. *Diabetes Care* 1999;22:1490-3.
9. De Veegt R, Dekker JM, Ruhè HG, Stenouwer CDA, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. Hyperglycemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999;42:926-31.
10. The DECODE Study Group: glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-21.
11. Barzilay J, Spiekerman CF, Wahl PW, Kuller LH, Cushman M, Furberg CD, Dobs A, Polak JF, Savage PJ. 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.
12. Balkau B, Bertrais S, Ducimetriere P, Eschwege E. Is there a glycemic threshold for mortality risk? *Diabetes Care* 1999;22:696-9.
13. Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Zimmet PZ. Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a factor for mortality. *Diabetologia* 1999;42:1050-4.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Gruppo di lavoro SID-AMD: relazione del gruppo di lavoro SID-AMD sulle nuove proposte dell'ADA per la classificazione del diabete. *Il Diabete* 1998;10:1-4.
18. Perry IJ. Impaired fasting plasma glucose and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1999;22:1919-20.