

# Iperglicemia alla prima post-carico orale: implicazioni per la previsione e la diagnosi del diabete di tipo 2

Teresa Vanessa Fiorentino e Giorgio Sesti

*Dipartimento di Medicina Molecolare e Clinica, Sapienza Università di Roma*

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2004d>

Il diabete mellito di tipo 2 è una malattia di proporzioni pandemiche con una crescente diffusione non solo nei paesi sviluppati ma anche in quelli emergenti. Attualmente si stima che circa 463 milioni di soggetti nel mondo sono affetti da diabete mellito ed il 10% della spesa sanitaria globale è da attribuire alla gestione terapeutica della patologia diabetica e delle sue complicanze (1). La dimensione del problema, la gravità delle complicanze associate alla malattia ed i costi che ne derivano fanno del diabete uno dei maggiori problemi sanitari su scala globale.

Le attuali evidenze scientifiche dimostrano che modifiche dello stile di vita e/o approcci farmacologici possano prevenire o rallentare lo sviluppo del diabete di tipo 2 nei soggetti a rischio, suggerendo come la prevenzione primaria rappresenti una valida strategia per limitare la morbilità e la mortalità associate al diabete e le conseguenti ripercussioni economiche sul sistema sanitario (2-5). Ne deriva che una delle principali sfide è l'identificazione dei soggetti a rischio di sviluppare il diabete che potrebbero maggiormente beneficiare di interventi preventivi. Tuttavia, attualmente non esiste un consensus internazionale sui criteri per definire le condizioni di disglicemia ad aumentato rischio di progressione verso il diabete di tipo 2 (denominate anche col termine pre-diabete) (6-8). La World Health Organization (WHO), l'International Diabetes Federation (IDF), l'American Diabetes Association (ADA) e l'American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology (AAACE/ACE) infatti, definiscono le condizioni di pre-diabete attraverso differenti criteri basati su glicemia a digiuno, glicemia dopo 2 ore durante OGTT (2h-PG) e l'emoglobina glicata (HbA1c). Tali criteri hanno sensibilità e specificità differenti e presentano una scarsa concordanza nell'identificazione dei soggetti a rischio di sviluppare il diabete e le sue complicanze.

Un altro problema che rimane ancora irrisolto è che, nonostante sia indubbia l'associazione tra elevati livelli di glicemia e rischio di sviluppare il diabete e le sue complicanze, studi epidemiologici hanno dimostrato che circa il 50% dei soggetti con prediabete non sviluppavano diabete nel follow-up (9-10). Dall'altra parte, circa il 30-40% dei soggetti che sviluppavano diabete presentavano normale tolleranza glucidica (NGT) al basale (9-10). Da questi dati si evince che gli attuali criteri diagnostici di prediabete basati su HbA1c, glicemia a digiuno e a 2 ore durante OGTT non consentono di individuare tutti i soggetti ad aumentato rischio di diabete.

Negli ultimi anni crescenti evidenze hanno dimostrato in maniera concordante come la glicemia ad un'ora dal carico orale di glucosio (1h-PG) possa rappresentare un parametro utile per identificare soggetti ad elevato rischio di diabete (11-27). In particolare, da numerosi studi condotti su popolazioni di diversa etnia, è emerso che un valore di 1h-PG superiore a 8.6 mmol/L (155 mg/dl) ha un'accuratezza diagnostica nel definire i soggetti ad aumentato rischio di sviluppare diabete superiore rispetto agli attuali criteri diagnostici di prediabete basati su HbA1c, glicemia a digiuno e a 2 ore durante OGTT

(11-20, 24). Sulla base di queste evidenze, recentemente un gruppo di esperti in ambito diabetologico ha proposto la revisione degli attuali criteri per la definizione delle categorie di prediabete, enfatizzando la necessità di inserire il parametro 1h-PG $\geq$ 155 mg/dl tra i criteri per identificare i soggetti ad elevato rischio cardio-metabolico (26-27). Ci sono inoltre dati a supporto della possibilità di usare il parametro 1h-PG non solo per riconoscere i soggetti a rischio di sviluppare diabete ma anche come criterio per la diagnosi di diabete mellito (25-28). Attualmente la determinazione di 1h-PG è raccomandata come test di screening del diabete solo nelle donne gestanti (7-8), tuttavia sempre più studi negli ultimi anni stanno fornendo prova del potere diagnostico e predittivo della 1h-PG nei confronti del diabete e delle sue complicanze.

## IPERGLICEMIA ALLA PRIMA ORA POST-CARICO E RISCHIO DI DIABETE DI TIPO 2

Molteplici studi nell'ultimo decennio hanno fornito robuste evidenze che elevati livelli di 1h-PG permettono di identificare soggetti ad elevato rischio di diabete (11-27) (Tab. 1). Nel 2007, Abdul-Ghani et al. hanno osservato che, nella popolazione messicano-americana del San Antonio Heart Study, il parametro 1h-PG aveva un'accuratezza nel predire lo sviluppo di diabete di tipo 2 maggiore rispetto a quella di glicemia a digiuno e 2h-PG (12). Tali risultati sono stati poco dopo confermati sulla popolazione di soggetti scandinavi-caucasici del Botnia Study, in cui si osservava che 1h-PG aveva un potere predittivo nei confronti dello sviluppo di diabete di tipo 2 (area sotto la curva ROC: 0.795) superiore rispetto a quello della glicemia a digiuno (area sotto la curva ROC: 0.672) e di 2h-PG (area sotto la curva ROC: 0.688) (13). La valutazione della performance di 14 indici glicemici misurati durante OGTT in due coorti europee indipendenti, quella reclutata nel Botnia Study avente un follow-up di circa 5 anni e quella del Malmö Prevention Project seguita per un follow-up di circa 23 anni, ha dimostrato che 1h-PG è il miglior predittore di insorgenza di diabete mellito sia nel medio che nel lungo termine, con un'accuratezza superiore alla glicemia a digiuno e alla glicemia dopo 30 e 120 min durante OGTT (14). Da una recente analisi effettuata su 543 soggetti partecipanti al Botnia Prospective Study è emerso inoltre che il parametro 1h-PG, valutato da solo o in combinazione con altri markers metabolici, aveva un'accuratezza nell'identificare i soggetti che sviluppavano diabete durante il follow-up di 10 maggiore rispetto a 2h-PG e HbA<sub>1c</sub> (19). La capacità predittiva della 1h-PG è risultata essere superiore agli altri parametri glicemici anche in altri studi condotti su popolazioni di diversa etnia (coreana, asiatica, giapponese o americana) (15-18).

Un cut-off di 1h-PG  $\geq$ 155 mg/dl è stato proposto per la prima volta nel San Antonio Heart Study come ottimale predittore di futuro diabete di tipo 2 con una elevata sensibilità e specificità (rispettivamente del 75 e 79%), diversamente dal valore di 2h-PG compreso tra 140-199 mg/dl che presentava una elevata specificità (92%) ma una più bassa sensibilità (51%) (12). In particolare, tra i soggetti che sviluppavano diabete durante il follow-up di circa 8 anni il 75% presentavano al basale un valore di 1h-PG  $\geq$ 155 mg/dl, mentre il 50% aveva alterata tolleranza ai carboidrati (IGT) dimostrando che la determinazione della 1h-PG permette di riconoscere una maggiore proporzione di soggetti a rischio di diabete rispetto al parametro 2h-PG (23). Studi longitudinali successivamente pubblicati hanno confermato come un valore di 1h-PG  $\geq$ 155 mg/dl consenta di identificare soggetti a maggior rischio di sviluppare diabete tra coloro che hanno NGT. Nello studio Israel Study of Glucose Intolerance, Obesity and Hypertension (Israel GOH) condotto su una popolazione multietnica è stato osservato che i soggetti con NGT e 1h-PG  $\geq$ 155 mg/dl (NGT 1h-high) presentavano un rischio circa 4 volte più alto di sviluppare diabete di tipo 2 durante un follow-up di 24 anni rispetto ai soggetti con NGT e 1h-PG <155 mg/dl (NGT 1h-low) (HR: 4.35, 95% CI=2.50-7.73) (20). Analogamente, nella popolazione caucasica reclutata nel CATAnzaro MEtabolic RIsk factors (CATAMERI) study è stato riscontrato che i soggetti con NGT 1h-high avevano un rischio di diventare diabetici durante un follow-up di circa 5 anni 4 volte più alto (HR: 4.02, 95% CI=1.06-15.26) rispetto ai soggetti con NGT 1h-low (22). Nello studio Malmö Preventive Project, nei soggetti con NGT 1h-high il rischio di sviluppare diabete, rispetto a quelli con NGT 1h-low, durante un follow-up di 12 e 39 anni era rispettivamente 4 (HR: 3.97, 95% CI: 2.16-6.93) e 3 (HR: 2.93, 95% CI: 2.48-3.46) volte più elevato. Un rischio ancora più alto è stato riscontrato nei soggetti con IGT 1h-high (HR: 13.76, 95% CI=6.13-30.87 dopo 12 anni e HR: 3.71, 95% CI=2.54-5.41 a 39 anni di follow-up) (25). Una meta-analisi di questi studi longitudinali ha dimostrato che i soggetti con NGT 1h-high hanno un rischio 4 volte più alto di sviluppare diabete (4.33, 95% CI=3.40-5.51) rispetto agli individui con NGT 1h-low (11). Il rischio di futuro diabete è 6 volte più elevato nei

**Tabella 1** ◆ Studi longitudinali che hanno valutato l'associazione tra elevati livelli di glicemia alla prima ora durante OGTT e sviluppo di diabete di tipo 2

| AUTORI E ANNO DI PUBBLICAZIONE | STUDIO  | POPOLAZIONE ANALIZZATA                            | FOLLOW-UP | AREA SOTTO LA CURVA ROC |       |
|--------------------------------|---|---|-----------|-------------------------|-------|
|                                |   |   |           | 1H-PG                   | 2H-PG |
| Abdul-Ghani et al, 2007        | San Antonio Heart Study (12, 23)  | Messico-americana (n=1551)                        | 7-8 anni  | 0.84                    | 0.79  |
| Abdul-Ghani et al, 2009        | Botnia Study (13)   | Scandinava (n=2442)                               | 7-8 anni  | 0.79                    | 0.68  |
| Priya M et al, 2013            | Dr. Mohan's Diabetes Specialties Centre (21)  | Asiatica ad elevato rischio di diabete (n=1179)   | 12 anni   | 0.69                    | 0.61  |
| Fiorentino et al, 2015         | CATAnzaro MEtabolic Risk factors (CATAMERI) study (22)                                | Caucasica ad alto rischio cardiovascolare (n=391) | 5 anni    | 0.78§                   | 0.73§ |
| Bergman et al, 2016            | Israel Study of Glucose Intolerance, Obesity and Hypertension (Israel GOH Study) (20) | Multietnica (n=853)                               | 24 anni   | 0.73                    | 0.70  |
| Oka et al, 2016                | Japanese population study (18)  | Giapponese (n=1445)                               | 4.5 anni  | 0.88                    | 0.79  |
| Oh et al, 2017                 | Korean Genome and Epidemiology Study (15)   | Coreana (n=5703)                                  | 12 anni   | 0.74                    | 0.63  |
| Paddock et al, 2017            | Southwestern Native American community Study (16)                                     | Americana (n=2436)                                | 12 anni   | 0.72                    | 0.70  |
| Sai Prasanna et al, 2017       | Madras Diabetes Research Foundation & Dr. Mohan's Diabetes Specialities Centre (11)   | Asiatica (n=1356)                                 | 3.5 anni  | 0.72                    | 0.62  |
| Pareek et al, 2018             | Malmö Preventive Project (25)   | Caucasica (n=4934)                                | 39 anni   | 0.69                    | 0.55  |

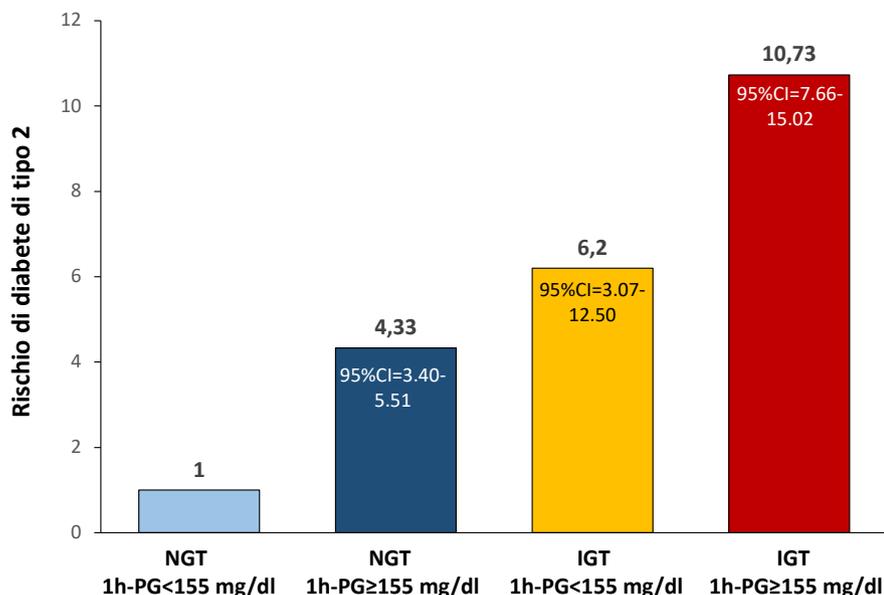
§ Personal communication (GS)

soggetti con IGT isolato (6.20, 95% CI=3.07-12.50) e aumenta ulteriormente nei soggetti con IGT e un valore di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl (10.73, 95% CI=7.66-15.02) (Fig. 1) (11).

Elevati valori di 1h-PG consentono, inoltre, di identificare soggetti a rischio di sviluppare la patologia diabetica anche tra le categorie di tolleranza glucidica definite secondo i valori di HbA<sub>1c</sub>. Sebbene la determinazione del valore di HbA<sub>1c</sub> è attualmente raccomandata per la definizione di prediabete (HbA<sub>1c</sub> 5.7-6.4) (7-8), il potere predittivo dell'HbA<sub>1c</sub> nei confronti dello sviluppo del diabete (area sotto la curva ROC: 0.73) è risultato essere inferiore rispetto a quello di 1h-PG (area sotto la curva ROC: 0.84) (24). Tuttavia la determinazione di 1h-PG in combinazione con HbA<sub>1c</sub> aumenta il suo potere predittivo, portando il valore dell'area sotto la curva ROC da 0.73 e 0.87 ( $p < 0.05$ ). Rispetto ai soggetti con normali valori di HbA<sub>1c</sub> (<5.7%) e 1h-PG <155 mg/dl, quelli con HbA<sub>1c</sub> <5.7% ma con 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl presentano un rischio di futuro diabete 9 volte più elevato, tale rischio è 40 volte maggiore nei soggetti con prediabete definito secondo i livelli di HbA<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub> 5.7-6.4%) e un valore di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl (24).

Nell'insieme queste evidenze indicano che elevati livelli di 1h-PG hanno un potere predittivo nei confronti dello sviluppo di diabete superiore rispetto a glicemia a digiuno, 2h-PG e HbA<sub>1c</sub> e che un valore di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl permette di riconoscere tra i soggetti con normale tolleranza glucidica definita sulla base degli attuali criteri di glicemia a digiuno, 2h-PG e HbA<sub>1c</sub>, un sottogruppo di individui con una elevata predisposizione a sviluppare diabete.

**Figura 1** ♦ Risultati della meta-analisi di studi prospettici che hanno valutato l'associazione tra 1h-pg  $\geq 155$  mg/dl e il rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2 (11)



#### IPERGLICEMIA ALLA PRIMA ORA DURANTE OGTT: INDICATORE DI ALTERATA OMEOSTASI GLUCIDICA

Numerosi studi condotti su popolazioni di diversa etnia hanno esplorato la prevalenza di livelli di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl nell'ambito delle varie categorie di tolleranza glucidica (13, 20-21, 23, 25, 29-32) (Tab. 2). Nella popolazione di 1611 soggetti messicano-americani del San Antonio Heart Study la condizione di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl è stata riscontrata nel 16.7% dei soggetti con NGT, nel 57.7% e nel 73.4% dei soggetti con rispettivamente alterata glicemia a digiuno (IFG) e IGT (23). Nella popolazione caucasica del Botnia Study, la prevalenza di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl era pari al 15.8% tra i soggetti con NGT, a 34.3% nel gruppo con IFG e saliva a 81.3% nel gruppo con IGT (13). Nel Genetics, PHYsiopathology, and Evolution of Type 2 diabetes (GENFIEV) study, condotto su 926 soggetti caucasici ad elevato rischio di diabete mellito di tipo 2, la condizione di 1-h-PG  $\geq 155$  mg/dl è stata osservata nel 39% dei soggetti con NGT, nel 76% dei soggetti con IFG, nel 90% degli individui con IGT, e nel 99% e 98% dei soggetti con rispettivamente IFG+IGT e diabete di nuova diagnosi (31). Un simile andamento è stato riscontrato anche nella popolazione caucasica ad elevato rischio cardio-metabolico dello studio CATAMERI, in cui la prevalenza di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl era del 25.4% tra i soggetti con NGT, del 56.6% nel gruppo con IFG e raggiungeva il 77.6%, 93.8% e 98.8% rispettivamente nei gruppi con IGT isolato, con IGT+IFG e con diabete di tipo 2 di nuova insorgenza (29). Nella stessa popolazione è stato inoltre osservato che la prevalenza di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl era pari al 40.9% tra i soggetti con normali livelli di HbA<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub> < 5.7%), raggiungeva il 71% nel gruppo con prediabete definito secondo il criterio di HbA<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub> 5.7-6.4%) e saliva al 97% nel gruppo con diabete diagnosticato da livelli di HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6.5\%$  (30). Nell'Israel GOH Study condotto su 853 individui di diversa origine etnica, il 25.4% e il 78.9% dei soggetti con NGT e IGT rispettivamente presentava 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl (20). Nello studio Malmö Preventive Project la prevalenza di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl era del 33% nel gruppo con NGT e saliva all'80% nel gruppo con IGT (25). Nella popolazione di 236 soggetti reclutati nello studio New York University Langone Diabetes and Endocrine Associates, la condizione di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl è stata riscontrata nel 28.9% dei soggetti con NGT, nel 60.5% dei soggetti con IFG e nel 94.4% e 90% dei soggetti con rispettivamente IGT e diabete (32).

Gli studi sull'epidemiologia di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl finora condotti hanno fornito robuste evidenze sulla stretta associazione tra 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl e alterazioni dell'omeostasi glucidica come dimostrato dal fatto che la maggior parte

dei soggetti con prediabete e la quasi totalità di quelli con diabete hanno livelli di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl. Tale cut-off ha dimostrato di avere una elevata specificità (89%), una buona sensibilità (69%) e un alto valore predittivo positivo (92%) nell'identificazione di soggetti con disglycemia (IFG e/o IGT o diabete) (31). Un altro aspetto meritevole di attenzione è che l'iperglicemia ad un'ora durante OGTT è una condizione abbastanza frequente tra i soggetti con NGT, soprattutto nelle popolazioni ad alto rischio cardio-metabolico. Il riscontro di elevati livelli di 1h-PG quindi permette di riconoscere una consistente proporzione di soggetti ad alto rischio di sviluppare diabete, che non viene identificata dagli attuali criteri ADA basati sulla determinazione di glicemia a digiuno, 2h-PG e HbA<sub>1c</sub>.

## FISIOPATOLOGIA DELL'IPERGLICEMIA ALLA PRIMA ORA DURANTE OGTT

Il razionale fisiopatologico alla base della stretta associazione tra iperglicemia alla prima ora durante OGTT e prediabete e diabete risiede nel fatto che le eccessive escursioni di 1h-PG sembrano essere il risultato di anomalie metaboliche note per essere coinvolte nella patogenesi del diabete di tipo 2. Nel San Antonio Heart Study, Abdul-Ghani et al osservarono che i livelli di 1h-PG erano più fortemente associati agli indici di sensibilità insulinica e secrezione insulinica derivati dall'OGTT in confronto a 2h-PG (12). L'associazione tra 1h-PG e sensibilità e secrezione insulinica è stata inoltre riscontrata in un altro studio condotto su una popolazione americana-indiana dell'Arizona, in cui i livelli di 1h-PG correlavano con la secrezione insulinica valutata mediante IVGTT ( $r=-0.384$ ) e con la sensibilità periferica stimata mediante clamp euglicemico iperinsulinemico ( $r=-0.340$ ) (16). L'associazione tra 1h-PG e secrezione insulinica era più forte rispetto a 2h-PG ( $r=-0.281$ ), mentre quest'ultimo parametro correlava più strettamente con la sensibilità insulinica ( $r=-0.408$ ) rispetto a 1h-PG (16). Numerosi studi hanno dimostrato che la sensibilità insulinica, stimata sia mediante gli indici derivati dall'OGTT che con il clamp euglicemico iperinsulinemico, è ridotta nei soggetti con NGT 1h-high, analogamente a quelli con IGT, rispetto ai soggetti con NGT 1h-low (11, 31-34). È stato inoltre riscontrato che i soggetti con NGT 1h-high, così come i soggetti con IGT, presentano una diminuita funzionalità  $\beta$ -cellulare con una ridotta secrezione insulinica glucosio-dipendente e una diminuita sensibilità  $\beta$ -cellulare al glucosio (11, 31-34).

Un'altra nota alterazione implicata nella patogenesi del diabete di tipo 2 è la riduzione della clearance dell'insulina, processo che gioca un ruolo centrale nella regolazione dei livelli circolanti dell'insulina e della sensibilità insulinica. In uno studio condotto su 438 soggetti di razza caucasica i livelli di 1h-PG sono risultati essere negativamente associati alla clearance dell'insulina, valutata mediante clamp euglicemico iperinsulinemico ( $r=-0.18$ ,  $p \leq 0.0001$ ), in maniera paragonabile a 2h-PG ( $r=-0.17$ ,  $p \leq 0.0001$ ) (35) e, analogamente, i soggetti con NGT 1h-high presentavano una riduzione della clearance dell'insulina paragonabile a quanto riscontrato nei soggetti con IGT (35).

Crescenti evidenze suggeriscono un link tra diabete di tipo 2 e aumentato assorbimento intestinale del glucosio (36-38). Le rapide ed eccessive escursioni glicemiche post-prandiali possono essere il risultato di un accelerato assorbimento intestinale del glucosio, che a sua volta dipende dalla velocità di svuotamento gastrico e dai livelli nel duodeno del co-trasportatore sodio/glucosio 1 (SGLT-1), localizzato nella membrana apicale degli enterociti, e del trasportatore del glucosio 2 (GLUT2) situato nella membrana basolaterale enterocitaria, fondamentali per permettere il passaggio del glucosio dal lume intestinale al circolo ematico (36-37). Nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 è stata osservata una aumentata espressione intestinale di SGLT-1 e GLUT2 (37-38). Uno studio effettuato su 54 soggetti sottoposti ad esofagogastroduodenoscopia con biopsie della mucosa duodenale ha dimostrato che i livelli duodenali di SGLT-1, ma non di GLUT-2, sono aumentati nei soggetti con NGT 1h-high, così come nei soggetti con IGT e diabete di tipo 2 (38). Una positiva associazione è stata osservata tra i livelli duodenali di SGLT-1 e 1h-PG, ma non con glicemia a digiuno e 2h-PG, suggerendo il ruolo dell'accelerato assorbimento intestinale del glucosio, guidato dall'aumentata espressione duodenale di SGLT-1 nel determinare eccessive e rapide escursioni glicemiche post-prandiali (38). Tale ipotesi è stata successivamente confermata dai risultati di un altro studio condotto su 23 soggetti sottoposti a OGTT con somministrazione di un tracciante stabile del glucosio (U-[<sup>13</sup>C]glucosio) per la misurazione della velocità di assorbimento intestinale del glucosio (39). Nei soggetti con 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl è stato riscontrato un accelerato assorbimento duodenale del glucosio rispetto ai soggetti con 1h-PG  $< 155$  mg/dl, indipendentemente dai livelli di 2h-PG. La velocità di assorbimento intesti-

nale del glucosio è risultata essere un determinante dei livelli di 1h-PG, assieme a sensibilità e secrezione insulinica, ma non di 2h-PG (39).

### **IPERGLICEMIA ALLA PRIMA ORA DURANTE OGTT: EMERGENTE CRITERIO DIAGNOSTICO DI DIABETE**

Come sopra descritto, livelli di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl predicono lo sviluppo di diabete indipendentemente dai valori di glicemia a digiuno, HbA<sub>1c</sub> e 2h-PG, e pertanto possono rappresentare un criterio per l'identificazione di soggetti con prediabete (11-20, 24-27). Numerosi studi, inoltre, hanno dimostrato il potere predittivo di 1h-PG anche nei confronti di eventi avversi cardiovascolari (11, 25, 40-45) supportando l'ipotesi di ridefinire gli attuali criteri diagnostici per il prediabete con l'introduzione della determinazione del parametro 1h-PG e la possibilità di sostituire il convenzionale OGTT a 2 ore con l'OGTT ad 1 ora. Tale opzione trova supporto da recenti evidenze che indicano come il parametro 1h-PG possa essere utile anche nella diagnosi del diabete mellito.

L'associazione di elevati livelli di glicemia a digiuno, 2h-PG e HbA<sub>1c</sub> con le complicanze diabetiche è alla base degli attuali criteri diagnostici di diabete. Infatti, i cut-off di glicemia a digiuno, 2h-PG e HbA<sub>1c</sub> per la diagnosi di diabete sono stati stabiliti in maniera "arbitraria" basandosi sull'osservazione che i soggetti con livelli di glicemia a digiuno, 2h-PG o HbA<sub>1c</sub> superiori a tali valori presentavano un aumentato rischio di complicanze microvascolari ritenute specifiche del diabete mellito, in particolare retinopatia diabetica (46).

Nella popolazione nord-europea del Malmö Preventive Project il parametro 1h-PG è risultato essere un predittore superiore rispetto a 2h-PG non solo di sviluppo di diabete ma anche di complicanze vascolari del diabete, tra cui la retinopatia diabetica (25). L'associazione tra elevati livelli di 1h-PG e retinopatia diabetica è stata osservata anche in uno studio condotto su una popolazione americana-indiana dell'Arizona (28) in cui la prevalenza e l'incidenza di retinopatia diabetica aumentava parallelamente all'aumentare dei livelli di 1h-PG e 2h-PG. Il potere diagnostico e predittivo di 1h-PG nei confronti della retinopatia diabetica (area sotto la curva ROC: 0.775 e 0.768, rispettivamente) era paragonabile a quello di 2h-PG (area sotto la curva ROC: 0.776 e 0.748, rispettivamente) ed il valore di 1h-PG  $\geq 230$  mg/dl presentava sensibilità e specificità per retinopatia diabetica pressoché identiche a quelle di 2h-PG  $\geq 200$  mg/dl (28), suggerendo che un valore di 1h-PG  $\geq 230$  mg/dl possa essere considerato diagnostico di diabete mellito al pari di 2h-PG  $\geq 200$  mg/dl.

### **CONCLUSIONI**

La migliore strategia per contrastare la crescente diffusione del diabete e delle sue complicanze è rappresentata dalla precoce identificazione dei soggetti a rischio di sviluppare diabete di tipo 2 su cui mettere in atto interventi sullo stile di vita e/o farmacologici che hanno dimostrato di poter prevenire o rallentare l'insorgenza della patologia diabetica e delle sue complicanze cardiovascolari (2-8). Nonostante la determinazione di 1h-PG non sia attualmente raccomandata per identificare i soggetti con prediabete (6-8), numerosi studi hanno in maniera concordante dimostrato che elevati livelli di 1h-PG sono un predittore indipendente di diabete con una accuratezza maggiore rispetto agli altri parametri glicemici attualmente raccomandati (11-20, 24-25). Il razionale fisiopatologico dell'associazione tra elevati livelli di 1h-PG e insorgenza di diabete risiede nel fatto che l'iperglicemia alla prima ora durante OGTT è il risultato di diverse anomalie metaboliche implicate nella patogenesi del diabete come l'insulino-resistenza, la disfunzione beta cellulare, la ridotta clearance dell'insulina e l'aumentato assorbimento intestinale del glucosio (11-16, 31-39).

Le attuali evidenze dimostrano come un valore di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl permette di identificare soggetti con un aumentato rischio di sviluppare diabete indipendentemente dalla tolleranza glucidica (11-13, 20-25). Infatti il riscontro di livelli di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl si associa ad un aumentato rischio di diabete non solo nei soggetti con normali livelli di glicemia a digiuno, normale tolleranza a 2h dell'OGTT o con HbA<sub>1c</sub>  $< 5.7\%$  ma anche negli individui con prediabete (IGT o con HbA<sub>1c</sub> 5.7-6.4%). Inoltre, molteplici studi hanno dimostrato che livelli di 1h-PG  $\geq 155$  mg/dl oltre ad essere un indicatore di alterata omeostasi glicemica e aumentato rischio di diabete si associano ad un peggior profilo cardio-metabolico caratterizzato da aumentati livelli di fattori pro-infiammatori, viscosità ematica, e da danno d'organo come steatosi

epatica, aterosclerosi carotidea, ipertrofia miocardica, disfunzione renale e un aumentato rischio di mortalità e morbidità cardiovascolare (11, 25, 40-45, 47-55).

Dagli studi in cui è stata valutata la prevalenza di 1h-PG $\geq$ 155 mg/dl nell'ambito delle diverse categorie di tolleranza glucidica emerge che una notevole percentuale di soggetti con normale tolleranza glucidica definita in accordo agli attuali criteri ADA basati su glicemia a digiuno, 2h-PG e HbA<sub>1c</sub>, presenta livelli di 1h-PG $\geq$ 155 mg/dl (13, 20-21, 23, 25, 29-32). Tale gruppo di individui, nonostante i normali livelli di glicemia a digiuno, 2h-PG e/o HbA<sub>1c</sub> presenta un aumentato rischio di diabete ed eventi cardiovascolari. Nell'insieme queste evidenze suggeriscono che la condizione di NGT 1h-high dovrebbe rientrare tra le categorie di prediabete al pari di IFG, IGT e HbA<sub>1c</sub> 5.7-6.4%, enfatizzando la necessità della determinazione di 1h-PG in aggiunta alla misurazione di glicemia a digiuno, 2h-PG e HbA<sub>1c</sub> al fine di identificare un considerevole numero di soggetti erroneamente considerati a basso rischio secondo gli attuali criteri dell'ADA. L'osservazione che l'iperglicemia alla prima ora durante OGTT è strettamente associata alle condizioni di disglicemia (prediabete e diabete) suggerisce che livelli di 1h-PG $\geq$ 155 mg/dl sono un indicatore precoce di alterata omeostasi glucidica. Tale dato in aggiunta all'evidenza che l'abilità di 1h-PG nel predire l'insorgenza del diabete e di eventi cardiovascolari è superiore rispetto a 2h-PG (11-20, 24-25, 43) supporta l'idea che nell'esecuzione dell'OGTT la determinazione di 1h-PG potrebbe sostituire quella di 2h-PG rendendo il test più breve, più economico e più facilmente attuabile nella pratica clinica. A sostegno di ciò vi sono anche recenti evidenze che indicano come elevati livelli di 1h-PG siano non solo un predittore di sviluppo di diabete ma possano avere anche un valore diagnostico (26-27). I risultati ottenuti sulla popolazione americana-indiana da Paddock et al. dimostrano come valori di 1h-PG  $\geq$ 230 mg/dl siano diagnostici di diabete mellito con una accuratezza paragonabile a quella di 2h-PG $\geq$ 200 mg/dl (28). Nonostante ulteriori studi siano necessari per confermare questi risultati in altre popolazioni e per stabilire un cut-off universalmente valido, i dati finora disponibili sono a favore della possibilità di applicare nel prossimo futuro il test 1h-OGTT come metodica di screening con indubbi vantaggi logistici rispetto al 2h-OGTT.

In conclusione, alla luce delle robuste evidenze scientifiche che dimostrano come un valore di 1h-PG $\geq$ 155 mg/dl sia un indicatore di disglicemia e di aumentato rischio di eventi cardio-vascolari e considerando che 1h-PG è un parametro facilmente misurabile durante l'OGTT e poco costoso, la sua determinazione dovrebbe essere raccomandata in aggiunta alla misurazione della glicemia a digiuno, 2h-PG e HbA<sub>1c</sub> per una migliore stratificazione del rischio cardio-metabolico.

## BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 9th ed.: International Diabetes Federation, 2019. Online version of IDF Diabetes Atlas available from: <https://www.diabetesatlas.org>.
2. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393-403, 2002.
3. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 359: 2072-2077, 2002.
4. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 364: 1104-1115, 2011.
5. Armato JP, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M, et al. Successful treatment of prediabetes in clinical practice using physiological assessment (STOP DIABETES). *Lancet Diabetes Endocrinol* 6: 781-789, 2018.
6. Makaroff LE. The need for international consensus on prediabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5: 5-7, 2017.
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 43(Suppl 1): S1-S162, 2020.
8. Associazione Medici Diabetologi (AMD)/Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2018.
9. Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo R, et al. Risk of progression to type 2 diabetes based on relationship between postload plasma glucose and fasting plasma glucose. *Diabetes Care* 29: 1613-1618, 2006

10. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 19: 708-723, 2002.
11. Fiorentino TV, Marini MA, Succurro E, et al. One-Hour Postload Hyperglycemia: Implications for Prediction and Prevention of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 103: 3131-3143, 2018.
12. Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo RA, et al. What is the best predictor of future type 2 diabetes? *Diabetes Care* 30: 1544-1548, 2007.
13. Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T, et al. Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabetes: results from the Botnia Study. *Diabetes Care* 32: 281-286, 2009.
14. Alyass A, Almgren P, Akerlund M, et al. Modelling of OGTT curve identifies 1 h plasma glucose level as a strong predictor of incident type 2 diabetes: results from two prospective cohorts. *Diabetologia* 58: 87-97, 2015.
15. Oh TJ, Lim S, Kim KM, et al. One-hour postload plasma glucose concentration in people with normal glucose homeostasis predicts future diabetes mellitus: a 12-year community-based cohort study. *Clinical Endocrinology* 86, 513-519, 2017.
16. Paddock E, Hohenadel MG, Piaggi P, et al. One-hour and two-hour postload plasma glucose concentrations are comparable predictors of type 2 diabetes mellitus in Southwestern Native Americans. *Diabetologia* 60: 1704-1711, 2017.
17. Sai Prasanna N, Amutha A, Pramodkumar TA, et al. The 1h post glucose value best predicts future dysglycemia among normal glucose tolerance subjects. *J Diabetes Complications* 31: 1592-1596, 2017.
18. Oka R, Aizawa T, Miyamoto S, et al. One-hour plasma glucose as a predictor of the development of Type 2 diabetes in Japanese adults. *Diabet Med* 33: 1399-405, 2016.
19. Peddinti G, Bergman M, Tuomi T, et al. One hour post-OGTT glucose improves the early prediction of type 2 diabetes by clinical and metabolic markers. *J Clin Endocrinol Metab* 104: 1131-1140, 2019.
20. Bergman M, Chetrit A, Roth J, et al. One-hour post-load plasma glucose level during the OGTT predicts dysglycemia: Observations from the 24year follow-up of the Israel Study of Glucose Intolerance, Obesity and Hypertension. *Diabetes Res Clin Pract* 120: 221-8, 2016.
21. Priya M, Anjana RM, Chiwanga FS, et al. 1-hour venous plasma glucose and incident prediabetes and diabetes in Asian Indians. *Diabetes Technol Ther* 15:497-502, 2013
22. Fiorentino TV, Marini MA, Andreozzi F, et al. One-hour post-load hyperglycemia is a stronger predictor of type 2 diabetes than impaired fasting glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 3744-3751, 2015.
23. Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Ali N, et al. One-hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes. *Diabetes Care* 31: 1650-1655, 2008.
24. Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Müller G, et al. Role of glycated hemoglobin in the prediction of future risk of T2DM. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 2596-600, 2011.
25. Pareek M, Bhatt DL, Nielsen ML, et al. Enhanced predictive capability of a 1-hour oral glucose tolerance test: a prospective population-based cohort study. *Diabetes Care* 41: 171-177, 2018.
26. Bergman M, Manco M, Sesti G, et al. Petition to replace current OGTT criteria for diagnosing prediabetes with the 1-hour post-load plasma glucose  $\geq 155$  mg/dl (8.6 mmol/L). *Diabetes Res Clin Pract* 146: 18-33, 2018.
27. Bergman M, Jagannathan R, Buyschaert M, et al. Lessons learned from the 1-hour post-load glucose level during OGTT: Current screening recommendations for dysglycaemia should be revised. *Diabetes Metab Res Rev*. 34: e2992, 2018.
28. Paddock E, Looker HC, Piaggi P, et al. One-Hour Plasma Glucose Compared With Two-Hour Plasma Glucose in Relation to Diabetic Retinopathy in American Indians. *Diabetes Care* 41: 1212-1217, 2018.
29. Fiorentino TV, Sesti F, Andreozzi F, et al. Frequency of 1-h post-load glucose  $\geq 155$  mg/dl among individuals with different glucose tolerance conditions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 26: 439-41, 2016.
30. Fiorentino TV, Sesti F, Andreozzi F, et al. One-hour post-load hyperglycemia combined with HbA1c identifies pre-diabetic individuals with a higher cardio-metabolic risk burden. *Atherosclerosis* 253: 61-69, 2016.
31. Bianchi C, Miccoli R, Trombetta M, et al. Elevated 1-hour postload plasma glucose levels identify subjects with normal glucose tolerance but impaired  $\beta$ -cell function, insulin resistance, and worse cardiovascular risk profile: the GENFIEV study. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 2100-2105, 2013.

32. Jagannathan R, Sevick MA, Li H, et al. Elevated 1-hour plasma glucose levels are associated with dysglycemia, impaired beta-cell function, and insulin sensitivity: a pilot study from a real world health care setting. *Endocrine* 52: 172-5, 2016.
33. Marini MA, Succurro E, Frontoni S, et al. Insulin sensitivity,  $\beta$ -cell function, and incretin effect in individuals with elevated 1-h postload plasma glucose levels. *Diabetes Care* 35: 868-872, 2012.
34. Manco M, Panunzi S, Macfarlane DP, et al. One-hour plasma glucose identifies insulin resistance and beta-cell dysfunction in individuals with normal glucose tolerance: Cross-sectional data from the Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Risk (RISC) study. *Diabetes Care* 33: 2090-2097, 2010.
35. Marini MA, Frontoni S, Succurro E, et al. Decreased insulin clearance in individuals with elevated 1-h post-load plasma glucose levels. *PLoS One* 8: e77440, 2013.
36. Burant CF, Flink S, DePaoli AM, et al. Small intestine hexose transport in experimental diabetes. Increased transporter mRNA and protein expression in enterocytes. *J Clin Invest* 93: 578-585, 1994.
37. Dyer J, Wood IS, Palejwala A, et al. Expression of monosaccharide transporters in intestine of diabetic humans. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 282: G241-248, 2002.
38. Fiorentino TV, Suraci E, Arcidiacono GP, et al. Duodenal sodium/glucose co-transporter 1 expression under fasting conditions is associated with post-load hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 102: 3979-3989, 2017.
39. Trico D, Mengozzi A, Frascerra S, et al. Intestinal Glucose Absorption Is a Key Determinant of 1-Hour Postload Plasma Glucose Levels in Nondiabetic Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 104: 2131-2139, 2019.
40. Strandberg TE, Pienimäki T, Strandberg AY, et al. One-hour glucose, mortality, and risk of diabetes: a 44-year prospective study in men. *Arch Intern Med* 171: 941-3, 2011.
41. Meisinger C, Wölke G, Brasche S, et al. Postload plasma glucose and 30-year mortality among nondiabetic middle-aged men from the general population: the ERFORT Study. *Ann Epidemiol* 16: 534-9, 2016.
42. Bergman M, Chetrit A, Roth J, Dankner R. One-hour post-load plasma glucose level during the OGTT predicts mortality: observations from the Israel Study of Glucose Intolerance, Obesity and Hypertension. *Diabet Med* 33: 1060-6, 2016.
43. Nielsen ML, Pareek M, Leósdóttir M, et al. One-hour glucose value as a long-term predictor of cardiovascular morbidity and mortality: The Malmö Preventive Project. *Eur J Endocrinol* 178: 225-236, 2018.
44. Orenca AJ, Daviglius ML, Dyer AR, et al. One-hour postload plasma glucose and risks of fatal coronary heart disease and stroke among nondiabetic men and women: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry (CHA) Study. *J Clin Epidemiol* 50: 1369-76, 1997.
45. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, et al. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program. *Diabetes* 36: 689-92, 1987.
46. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 32: 1327-34, 2009.
47. Fiorentino TV, Andreozzi F, Mannino GC, et al. One-Hour postload hyperglycemia confers higher risk of hepatic steatosis to HbA1c-defined prediabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 101: 4030-4038, 2016.
48. Fiorentino TV, Succurro E, Andreozzi F, et al. One-hour post-load hyperglycemia combined with HbA1c identifies individuals with higher risk of cardiovascular diseases: Cross-sectional data from the CATAMERI study. *Diabetes Metab Res Rev* 35: e3096, 2019.
49. Sesti G, Fiorentino TV, Succurro E, et al. Elevated 1-h post-load plasma glucose levels in subjects with normal glucose tolerance are associated with unfavorable inflammatory profile. *Acta Diabetol* 51: 927-32, 2014.
50. Marini MA, Fiorentino TV, Andreozzi F, et al. Elevated 1-h post-challenge plasma glucose levels in subjects with normal glucose tolerance or impaired glucose tolerance are associated with whole blood viscosity. *Acta Diabetol* 54: 775-784, 2017.
51. Sesti G, Hribal ML, Fiorentino TV, et al. Elevated 1 h postload plasma glucose levels identify adults with normal glucose tolerance but increased risk of non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Diab Res Care* 2: e000016, 2014.
52. Succurro E, Marini MA, Arturi F, et al. Elevated one-hour post-load plasma glucose levels identifies subjects with normal glucose tolerance but early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 207: 245-9, 2009.

53. Sciacqua A, Maio R, Miceli S, et al. Association between one-hour post-load plasma glucose levels and vascular stiffness in essential hypertension. *PLoS One* 7: e44470, 2012.
54. Sciacqua A, Miceli S, Carullo G, et al. One-hour post-load plasma glucose levels and left ventricular mass in hypertensive patients. *Diabetes Care* 34: 1406-1411, 2011.
55. Succurro E, Arturi F, Lugarà M, et al. One-hour post-load plasma glucose levels are associated with kidney dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 1922-1927, 2010.