OGTT tra pratica clinica ed evidenze cliniche

P. Andreani[a], M. Orsini Federici[b]

[a]*Laboratorio Analisi chimico-cliniche e Microbiologia - Azienda Ospedaliera "S. Maria" - Terni*
[b] *Dipartimento di Medicina Interna - Università di Perugia - Perugia*

a nome del Gruppo di Studio Intersocietario sul Diabete Mellito SIBioC-SIMeL

Il Gruppo di Studio Intersocietario SIBioC-SIMeL sul Diabete Mellito nell'estate 2003 ha condotto un'indagine conoscitiva tra un gruppo di laboratori italiani per capire il livello di standardizzazione nell'esecuzione e nell'interpretazione del Test da Carico Orale di Glucosio (OGTT, Oral Glucose Tolerance Test). I risultati sono già stati presentati al Congresso Nazionale SIMeL di Lamezia Terme dello scorso anno e successivamente al Convegno Interregionale SIMeL di Vicenza. Nonostante la legge n.115 del 1987, l'indagine mostra uno scarso coordinamento tra i laboratori e i centri anti-diabetici di riferimento: un protocollo di esecuzione per l'OGTT concordato con l'equipe diabetologica esiste nel 70% dei laboratori pubblici intervistati e nella metà circa del totale. Le unità di diabetologia sembrerebbero più attive al nord che al sud, inoltre l'OGTT con 100g di glucosio è stato quasi del tutto abbandonato. Solo un terzo dei laboratori ha un percorso diagnostico di laboratorio definito, piuttosto si seguono le indicazioni del medico curante anche quando contravvengono autorevoli linee guida, come quelle dell'Organizzazione Mondiale della sanità (OMS) o dell'American Diabetes Association (ADA). Il fenomeno è ancora più accentuato tra i laboratori privati. La diagnosi di diabete gestazionale è risultato l'aspetto più critico dell'OGTT per la varietà delle pratiche di esecuzione del test. Rimane comunque un problema aperto, nonostante sia molto dibattuto da anni da numerosi esperti. Dall'indagine risulta che il minicarico si esegue nella metà dei laboratori, il 5% dei laboratori esegue direttamente il test con 100g a 3-4 prelievi e meno del 2% esegue il carico orale con 75g a due prelievi (0' e 120'). In quasi i due terzi dei laboratori italiani il referto dell'OGTT non riporta indicazioni sulle modalità di esecuzione[1].

L'OGTT è ancora il *gold standard* per la diagnosi di diabete mellito, ma quali sono i limiti? L'ADA dal 1997 sostiene che non c'è più motivo di continuare ad usare l'OGTT a causa dell'equivalenza tra i livelli diagnostici di glicemia di 126 mg/dL a digiuno e di 200 mg/dL dopo carico orale di glucosio, della scarsa ripetibilità dell'OGTT, e, terzo motivo, della scarsa accettazione del test da parte di medici e pazienti[2].

L'equivalenza tra i livelli diagnostici di glicemia di 126 mg/dL a digiuno e di 200 mg/dL dopo carico orale di glucosio è un argomento che è stato ampiamente dibattuto e respinto soprattutto dai diabetologi europei, con studi che hanno invece dimostrato la non equivalenza tra i livelli di glicemia ottenuti a digiuno o dopo carico. L'ADA quest'anno ha stabilito di diminuire la soglia di normalità della glicemia da 110 a 100 mg/dL, con conseguente cambiamento di intervallo dei valori per la definizione di alterata glicemia a digiuno da 110-125 a 100-125 mg/dL[3]. Secondo "Diabetes UK", utilizzando un cut-off di glicemia di 110 mg/dL (usato da World Health Organization, WHO 99) per l'iperglicemia a digiuno, sfuggirebbero il 20% delle intolleranze al glucosio, quelle con valori a digiuno tra 100 e 110 mg/dL, ma con un cut-off di 100 mg/dL ne mancherebbero ancora l'11%.

La ripetibilità del test è un problema affrontato in diversi studi nemmeno troppo recenti, e, quasi costantemente, la ripetizione del test dà risultati migliori: indiziati maggiori sono il maggiore stress nell'esecuzione del primo test e soprattutto il cambiamento nello stile di vita dopo il primo risultato patologico.

La scarsa accettazione del test da parte di medici e di pazienti è un aspetto rilevante, anche se è mal interpretabile in termini di modificazione dell'*outcome* clinica.

Stabilito che ci sono importanti differenze di approccio diagnostico ed interpretativo è opportuno rivedere, semplificare e uniformare le procedure di esecuzione dell'OGTT per la diagnosi di diabete mellito. Scopo della presente comunicazione è infatti fornire una traccia di discussione per un documento tecnico sull'OGTT del Gruppo di Studio Intersocietario SIBioC-SIMeL sul Diabete.

Quali problemi organizzativi l'esecuzione del-

Corrispondenza a: Dott Paolo Andreani, Laboratorio Analisi, Azienda Ospedaliera "S. Maria", Via Tristano di Ioannuccio, 2 - 05100 Terni, Tel 0744-205084 - Fax 0744-205006

l'OGTT pone al laboratorio nella gestione del paziente che rimane in attesa prima del risultato della glicemia basale, nella gestione del referto, nella gestione della consegna del referto al paziente positivo al test?
Il "Report 1999" del WHO nell'"Annex 1", descrive la procedura di esecuzione dell'OGTT[4], il documento è identico all'analogo del 1985.
L'OGTT è indicato esclusivamente a scopo diagnostico e l'esame non va fatto in chi è già diabetico. Nel corso di patologie acute va rimandato, e l'utilizzo temporaneo di farmaci che possono interferire con la tolleranza glucidica deve farne rinviare l'esecuzione.
Si deve fornire al paziente una breve spiegazione con le precise modalità di esecuzione del test almeno tre giorni prima, possibilmente tramite un foglio informativo, per permettere una corretta preparazione. Per tre giorni prima del test l'alimentazione non deve subire restrizioni e deve contenere almeno 150g di carboidrati al giorno, inoltre nei tre giorni precedenti deve essere mantenuta la consueta attività fisica.
Un'anamnesi accurata deve verificare che il soggetto non abbia già presentato precedenti valori glicemici diagnostici di diabete o che sia temporaneamente non idoneo all'esecuzione del test. Si devono registrare i fattori che possono influenzare il test come le infezioni recenti, o l'assunzione di farmaci salvavita che deve essere continuata anche nella giornata di esecuzione del test, o altro ancora. La Tabella I contiene una lista dei farmaci che modificano la tolleranza al glucosio.
Il prelievo deve essere effettuato in provetta contenente inibitori della glicolisi. Gli inibitori in realtà non prevengono completamente la glicolisi. Come per tutti gli altri test della glicemia non si usa il siero a meno che i globuli rossi non siano immediatamente rimossi. Il plasma va separato ed analizzato velocemente perché è opportuno determinare immediatamente il valore della glicemia basale per poter continuare il test soltanto nei casi in cui non si realizzino già i valori glicemici diagnostici di diabete mellito. Se in un individuo non in gravidanza la glicemia a digiuno è inferiore a 100 mg/dL su plasma la diagnosi di diabete mellito è improbabile. Se la glicemia basale è superiore a 125 mg/dL il test è già diagnostico di diabete mellito qualora ci sia un altro risultato analogo anche ottenuto da un test della glicemia diverso.
La dose per il carico orale negli adulti è di 75g di glucosio anidro anche nei soggetti obesi. Per il carico orale si possono utilizzare bevande glucosate specifiche, purchè siano rispettate quantità e soprattutto concentrazione di glucosio e le sostanze aromatizzanti non interferiscano con il metabolismo del glucosio. Il glucosio deve essere disciolto in almeno 250-300 mL di acqua, cioè in concentrazioni rispettivamente comprese tra il 30% ed il 25%. Una maggiore diluizione della bevanda sembra provocare un assorbimento più rapido del glucosio con il raggiungimento di picchi più elevati, al contrario l'aumento di concentrazione ritardando lo svuotamento gastrico produce valori incrementali inferiori[5,6]. La velocità di assorbimento del glucosio sembra perciò legata alla rapidità dello svuotamento gastrico che è proporzionale alla quantità di sostanza ingerita. Nei soggetti affetti da "dumping sindrome", la sindrome da aumentato svuotamento gastrico frequente nei gastrectomizzati è consigliabile l'esecuzione di un prelievo intermedio dopo 60' dal carico. Il tempo massimo per l'assunzione della bevanda glucosata è di 5 minuti. La temperatura della bevanda e quella ambiente influiscono entrambe sul test. Per valori intorno ai 25-30°C ci sarebbero concentrazioni di glicemia più alte mediamente di circa 20 mg/dL rispetto a temperature ambiente comprese tra 5-14°C[7,8]. Sembrerebbe che lo stress da freddo possa favorire lo svuotamento gastrico[9]. Le due ore successive vanno trascorse a riposo in un ambiente il più possibile confortevole, a temperatura ambiente costante, e senza fumare né assumere sostanze diverse dall'acqua. Il test non è valido se si manifesta vomito. Con il secondo prelievo termina la fase di campionamento e almeno per il 75g-OGTT a due prelievi (0' e 120') non sono previsti altri successivi prelievi.
L'interpretazione dei dati inizia già con l'esame della glicemia basale e quindi deve essere rapida e corretta.
Il referto del laboratorio deve contenere il tipo di campione (venoso o capillare, sangue intero o plasma), la quantità di glucosio somministrata e deve far riferimento ai valori interpretativi dell'OMS o quantomeno indicare la fonte dei valori diagnostici proposti. Le note anamnestiche di rilievo dovrebbero essere riportate anche nel referto, come pure problemi che si siano manifestati durante l'esecuzione del test e l'eventuale sospensione dello stesso. Se solo uno dei due valori ottenuti dall'OGTT cade nel range diagnostico di diabete mellito ed in assenza di chetoacidosi o coma iperglicemico è necessario un altro valore patologico da qualunque altro test di misura della glicemia per formulare la diagnosi di diabete, non necessariamente un nuovo OGTT, ma comunque eseguito in giorno diverso. I pazienti con test da carico orale positivo devono essere informati personalmente dal Personale Medico del Laboratorio circa l'alterazione del metabolismo glucidico posseduta ed invitati a presentarsi ad una struttura di Diabetologia di riferimento. Ogni laboratorio che effettua il test dovrebbe avere la procedura completa scritta del test e approvata dal Responsabile del Laboratorio e dal Responsabile del Servizio di Diabetologia di Riferimento.
Per l'interpretazione devono essere utilizzati i valori diagnostici per il diabete mellito e per le altre alterazioni del metabolismo glucidico prodotti dall'OMS o comunque devono essere indicate fonti diverse[4].

Bibliografia

1. Andreani P. L'OGTT tra pratica clinica ed evidenze scientifiche. Riv Med Lab – JLM 2004; 5:121-6.
2. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997; 20:1183-97.
3. ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (position statement). Diabetes Care 2004; 27:S5-10.
4. World Health Organisation. Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO/NCD/NCS/99; 1999.
5. Mosca A, Benzi L, Navalesi R, Franzini C. Diagnosi e sorveglianza del diabete mellito: aggiornamento sul ruolo del laboratorio. Biochim Clin 1997; 21:594-605.
6. Sievenpiper JL, Jenkins DJ, Josse RJ, Vuksan V. Dilution of the 75-g oral glucose tolerance test increases postprandial glycemia: implications for diagnostic criteria. CMAJ 2000; 162:993-6.
7. Akanji AO, Oputa RN. The effect of ambient temperature on glucose tolerance. Diabet Med 1991; 8:946-8.
8. Moses RG, Patterson MJ, Regan JM, Chaunchaiyakul R, Taylor NAS, Jenkins AB. A non-linear effect of ambient temperature on apparent glucose tolerance. Diab Res Cl Pract 2000; 36:35-40.
9. Fone DR, Horowitz M, Maddox A, Akkermans LM, Read NW, Dent J. Gastroduodenal motility during the delayed gastric emptying induced by cold stress. Gastroenterology 1990; 98:1155-61.

Tabella I. Farmaci interferenti con la tolleranza al glucosio

Farmaci che migliorano la tolleranza al glucosio	
Steroidi anabolizzanti	Nandrolone, Stanazolo
Antagonisti degli ormoni	Lanreotide, Octreotide
Farmaci che peggiorano la tolleranza al glucosio	
Diuretici tiazidici	Bendrofluazide, Clortalidone, Ciclopentiazide, Idroclorotiazide, Indapamide, Mefruside, Metazolone, Politiazide, Xipamide
Diuretici dell'ansa (effetti inferiori ai tiazidici)	Bumetanide, Furosemide, Torasemide
Diuretici composti: in particolare quelli contenenti tiazidici	
Diuretici con potassio: in particolare quelli contenenti tiazidici	
Beta bloccanti (effetto modesto, minimo in quelli cardioselettivi*)	Acebutololo, Atenololo*, Betaxololo*, Bisoprololo*, Carvedilolo, Celiprololo, Esmololo, Labetalolo, Metoprololo*, Nadololo, Nebivololo*, Oxprenololo, Pindololo, Propanololo, Sotalolo, Timololo
Farmaci anti-ipertensivi in combinazione con i diuretici tiazidici	
Farmaci anti-ipertensivi	Diazossido
Farmaci anti-lipemici	Acido Nicotinico
Farmaci anticonvulsanti	Fenitoina
Antibiotici	Nitrofurantoina
Terapia glucocorticoide sistemica	Betametasone, Cortisone acetato, Deflazacort, Desametazone, Idrocortisone, Metilprednisolone, Prednisolone, Triamcinolone
Estrogeni (effetti minimi se usati soltanto per terapia ormonale sostitutiva)	Estrogeni coniugati, Dietilstilbestrolo, Estradiolo, Estriolo, Etinilestradiolo, Fosfestrolo Tetrasodico, Mestranolo, Estrone Solfato, Piperazina, Poliestradiolo Fosfato, Raloxifene, Tibolone
Farmaci anti-androgeni	Bicalutamide, Ciproterone Acetato, Flutamide
Ormone somatotropo	Somatotropina
Altri farmaci endocrini	Danazolo, Gestrinone
Contraccettivi orali contenenti estrogeni	
Farmaci miorilassanti	Baclofene