

Raccomandazioni per l'esecuzione della Curva Standard da Carico Orale di Glucosio (OGTT) per la diagnosi di Diabete Mellito

P. Andreani^a, A. Caldini^b, M. Carta^c, F. Ceriotti^d, A. Falorni^e, G. Ferrai^f, F. Ghiara^g, E. Giordani^h, M. Grazianiⁱ, A. Lapolla^j, G. Lippi^k, C. Lo Cascio^l, I. Maccaroni^l, L. Malloggi^m, M. Marraⁿ, M. Massi-Benedetti^o, E. Migali^o, M. Montagnana^k, A. Mosca^p, M. Musso^q, R. Paleari^p, G. Pegoretti^r, R. Testaⁿ, M. L. Tomassoni^a

per il Gruppo di Studio Intersocietario Diabete Mellito

^aAz. Ospedaliera, Terni; ^bAz. Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze; ^cUSL 6, Vicenza;

^dDiagnostica e Ricerca S. Raffaele, Milano; ^eUniversità degli Studi, Perugia; ^fAz. Ospedaliera S. Maria degli Angeli, Pordenone;

^gASL 3-Genovese, Genova; ^hAz. Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento, Ospedale di Rovereto (TN);

ⁱOCM, Az. Ospedaliera di Verona; ^jUniversità degli Studi, Padova; ^kUniversità degli Studi, Verona; ^lASUR 8, Recanati (MC);

^mAz. Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa; ⁿINRCA, Ancona;

^oAz. Ospedaliera Valdarno, Montevarchi (AR); ^pUniversità degli Studi, Milano; ^qASO S.Croce e Carle, Cuneo;

^rAz. Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento, Ospedale di Trento

Summary

Recommendation for the execution of the oral glucose tolerance test for the diagnosis of diabetes mellitus

The Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) is a functional method which measures the body's ability to metabolize glucose. Despite its large-scale use, the OGTT is still not appropriately performed in most of the Italian laboratories, as proven by our previous recent survey. In particular, we have provided evidence for the variability for execution of the OGTT in Italian laboratories

indicating a poor tendency to standardise the procedures and the methodologies. These findings have been a stimulus to promote an effective Nationwide educational campaign, in order to standardise the procedures for the diagnosis of altered glucose metabolism and diabetes. The present document reports therefore the recommendations concerning the OGTT performed for the classification of diabetes. These recommendations do not apply to the execution of the OGTT during pregnancy for diagnosing gestational diabetes mellitus.

Premessa

Per la diagnosi di diabete mellito è necessario il riscontro di iperglicemia a digiuno e/o 2 ore dopo carico in almeno due distinte occasioni^{1,2}. L'OGTT è un test unico per le sue caratteristiche: è il test funzionale più praticato nei laboratori clinici per lo studio del metabolismo dei carboidrati e risultano sempre più numerose evidenze cliniche che ne ribadiscono l'utilità³⁻⁷. L'OGTT è tuttavia gravato da modesta riproducibilità e scarsa accettazione da parte di medici e pazienti ed è probabilmente eseguito con approssimazione da parte di alcuni laboratori, come del resto provato in una recente indagine conoscitiva svolta in Italia⁴. L'obiettivo generale di queste raccomandazioni è pertanto quello di ribadire, consolidare e mantenere aggiornata la procedura di esecuzione dell'OGTT per la diagnosi di diabete mellito. Le presenti raccomanda-

zioni non si applicano per l'esecuzione dell'OGTT in gravidanza per la diagnosi di diabete mellito gestazionale.

Raccomandazioni

- 1) Per la diagnosi di diabete mellito di tipo 2 si raccomanda l'esecuzione della glicemia a digiuno o, nei casi indicati, l'OGTT standard con 75 grammi di glucosio con due prelievi per la glicemia ai tempi 0' e 120' in armonia con i suggerimenti dell'OMS, come stabilito dalla legge n.115 del 1987, ed anche alle raccomandazioni della IDF^{1,8,9}.
- 2) Indicazioni:
 - a) l'esecuzione dell'OGTT è raccomandata per soggetti con glicemia a digiuno tra 110 e 125 mg/dL¹;
 - b) per soggetti con glicemia a digiuno tra 100 e 109

Tabella I. Effetti sull'insulino resistenza (a) di farmaci che interferiscono con la tolleranza glucidica (esclusi gli antidiabetici)¹⁰.

	<i>principio attivo</i>	<i>(a)</i>
Androgeni	Formebolone, Glutebuterolo, Nandrolone, Oxandrolone, Stanazolo	↓
Anestetici volatili	Alitano, Enflurano, Isoflurano, Protossido d'azoto	↑
Antiandrogeni	Bicalutamide, Buserelin, Flutamide, Goserelin, Leuprolide	↑
Antiandrogeni (steroidi)	Ciproterone	↓
Antiarritmici	Amiodarone, Chinidina, Disopiramide	↑↓
Antibiotici	Acido nalidixico, Ciprofloxacina, Enoxacina, Gatifloxacina, Levofloxacina, Moxifloxacina, Nitrofurantoina, Norfloxacina, Ofloxacina, Pefloxacina	↑
Anticonvulsanti	Carbamazepina, Fenitoina	↑
Antidepressivi (SSRI)	Clozapina, Fluoxetina, Litio, Risperidone, Sertralina	↑↓
Antidolorifici	Trometamina	↓
Antiestrogeni	Raloxifene, Tamoxifene	↑
Antilipemici	Acido Nicotinico	↑
Antineoplastici	I-asparaginasi, αIFN, Streptozocina, Talidomide	↑
Antinfiammatori non steroidei	Acido acetilsalicilico, Indometacina (↑↓), Paracetamolo	↑
Antipertensivi ad azione centrale	Clonidina, Metildopa	↑
Antiprotozari	Chinina, Atovaquone, Pentamidina	↑
Antistaminici	Difenidramina, Idrossizina	↓
Antitubercolari	Acido salicilico, Isoniazide, Rifampicina	↑
Antivirali	Didanosina, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Stavudina	↑
Beta-bloccanti	Acebutololo, Atenololo*, Betaxololo*, Bisoprololo*, Carvedilolo, Celiprololo, Esmololo, Labetalolo, Metoprololo*, Nadololo, Nebivololo*, Oxprenololo, Pindololo, Propanololo (↑↓), Sotalolo, Timololo (effetto modesto, minimo in quelli *cardioselettivi)	↑
Calcioantagonisti	Diltiazem, Nicardipina, Nifedipina, Verapamil	↑
Catecolamine, Beta2 agonisti ed altri simpaticomimetici	Bambuterolo, Dopamina, Efedrina, Epinefrina, Norefedrina, Norpseudoefedrina, Pseudoefedrina, Ritodrina, Salbutamolo, Terbutalina	↑
Diuretici dell'ansa	Bumetanide, Furosemide, Torasemide (effetti inferiori ai tiazidici)	↑
Diuretici tiazidici	Bendrofluazide, Ciclopentiazide, Clortalidone, Idroclorotiazide, Indapamide, Mefruside, Metazolone, Politiazide, Xipamide	↑
Diuretici vari	Acido etacrinico, Spironolattone Triamterene	↑↓
Estrogeni	Estrogeni coniugati, Dietilstilbestrolo, Estradiolo, Estriolo, Estrone, Etinilestradiolo, Fosfestrolo, Mestranolo, Piperazina, Poliestradiolo, Tibolone (effetti minimi se usati soltanto per terapia ormonale sostitutiva)	↑
Glicocorticoidi	Betametazone, Cortisone acetato, Deflazacort (effetto modesto), Desametasone, Idrocortisone, Metilprednisolone, Prednisolone, Triamcinolone	↑
Immunomodulatori	αIFN, γIFN	↑
Immunosoppressori	Basiliximab, Ciclosporina, Daclizumab, Sirolimus, Tacrolimus	↑
Inibitori dell'ACE	Ramipril	↓
Inibitori dell'anidasi carbonica (antipertensivi)	Acetazolamide, Brinzolamide, Dorzolamide	↑
Inibitori delle gonadotropine (steroidi di sintesi)	Danazolo, Gestrinone	↑
Metilxantine stimolanti del SNC	Caffeina, Teofillina	↑
Miorilassanti ad azione centrale	Baclofene	↑
Neurolettici	Clorpromazina, Acepromazina, Flufenazina, Levomepromazina, Tioridazina, Perfenazina, Proclorperazina, Promazina, Trifluoperazina	↑
Ormone somatotropo	Somatotropina	↑
Ormoni della tiroide	Calcitonina, Tiroxina	↑
Progestinici	Medrospanprogestosterone, Megestrolone, Noretindrone(-), Norgestel(+)	↑
Somatostatina e analoghi	Lanreotide, Octreotide	↓
Stupefacenti	Cocaina, Morfina	↑
Vasodilatatori antipertensivi	Diazossido (usato nel trattamento delle ipoglicemie acute)	↑
Vitamine	Biotina, Ac. Lipoico, Niacina, Piridossina, Vit. E	↑↓

mg/dL non vi è una raccomandazione di consenso. Il Gruppo di Studio DM consiglia l'esecuzione dell'OGTT per tali soggetti al di sopra dei 45 anni ed in presenza di familiarità per diabete mellito di tipo 2 se con BMI > 25 kg/m² e/o in presenza di altri fattori di rischio associati al diabete mellito.

3) Controindicazioni:

- a) il test non va eseguito in soggetti con documentata pregressa diagnosi di diabete mellito o con indagini che indichino la presenza di diabete mellito;
- b) il test non va eseguito in corso di patologie acute ed in presenza di fattori che possono influenzare il test come infezioni recenti, durante la convalescenza per interventi chirurgici o durante trattamenti con farmaci salvavita;
- c) nei soggetti gastrectomizzati il test è controindicato per il rischio di evocare i sintomi della sindrome da alterato svuotamento gastrico.

4) Si raccomandano le seguenti attività:

- a) *informazione*: la durata e le modalità di esecuzione del test vanno adeguatamente comunicate agli utenti direttamente dal Laboratorio di Analisi Cliniche o dai medici richiedenti, dai centri di prenotazione delle prestazioni di laboratorio, dai servizi di diabetologia con qualunque appropriato mezzo. Può essere utile la produzione di un foglietto informativo. È compito del personale di Sala Prelievi verificare che l'informazione abbia raggiunto il paziente nel modo dovuto.

b) *preparazione per l'esecuzione del test*¹:

- i) nel corso di patologie acute, nel periodo di convalescenza successivo ad interventi chirurgici e dopo l'utilizzo temporaneo di farmaci che possono interferire con la tolleranza al glucosio il test va rimandato (Tab. I)¹⁰;
- ii) è preferibile che nei tre giorni precedenti il test l'alimentazione non subisca restrizioni e contenga almeno 150 grammi di carboidrati al giorno¹¹;
- iii) nei tre giorni precedenti il test deve essere mantenuta la consueta attività fisica¹²;
- iv) l'assunzione di farmaci deve essere rimandata fino all'avvenuta effettuazione dell'ultimo prelievo;
- v) il test va effettuato a digiuno (di almeno 8 ore e non superiore a 14 ore).

c) *prelievi, conservazione e preparazione dei campioni*¹³:

- i) la misura della glicemia va fatta esclusivamente su plasma, ed il sangue deve essere prelevato in una provetta contenente anticoagulante ed inibitori della glicolisi;
- ii) il campione può essere conservato nella provetta primaria a temperatura ambiente non oltre le 72 ore.

d) *rapidità nella interpretazione della glicemia basale* (Tab. II):

Tabella II. Concentrazioni glicemiche per la diagnosi di diabete mellito e per le altre categorie di iperglicemia (WHO, 1999, mod.).

plasma		
glicemia		
	mg/dL	mmol/L
diabete mellito*		
a digiuno	≥ 126	≥ 7,0
o 2 h dopo carico	≥ 200	≥ 11,1
o glicemia random	≥ 200	≥ 11,1
alterata tolleranza glucidica (IGT)		
e 2 h dopo carico	140 - 199	7,8 - 11
alterata glicemia a digiuno (IFG)		
	110 - 125	6,1 - 6,9

* si può fare diagnosi di diabete essendo stata verificata l'iperglicemia in almeno due occasioni.

- i) è necessario determinare velocemente il valore della glicemia basale per proseguire il test solo se indicato; perciò il plasma va separato e analizzato subito;
- ii) se il valore ottenuto dalla glicemia basale è superiore a 125 mg/dL e si tratta del primo valore nel range diagnostico per il diabete il test va ripetuto in un giorno diverso; se la glicemia basale è superiore a 125 mg/dL, qualora ci sia un altro risultato analogo precedente, si formula la diagnosi di diabete mellito e il test deve essere sospeso;
- iii) il valore di glicemia basale refertato non può essere ottenuto da Point Of Care Testing¹³, "POCT"; se per la valutazione preliminare della glicemia basale, per motivi di organizzazione del laboratorio, fosse necessario utilizzare un glucometro da Point of Care ciascun laboratorio deve fissare il proprio cut-off per la prosecuzione del test in base alle prestazioni tecnico-analitiche dello strumento. Si raccomanda che tali prestazioni vengano monitorate con periodicità adeguata.
- e) *carico orale*¹. Il carico orale va effettuato con le seguenti modalità:
 - i) la dose di glucosio anidro per il carico orale negli adulti è di 75 grammi e nei bambini di 1,75g/kg di peso corporeo fino ad un massimo di 75 grammi; nel caso di utilizzo di glucosio monoidrato la dose è di 82,5 grammi;
 - ii) il glucosio deve essere disciolto in 250-300 mL di acqua^{13,14};
 - iii) si possono anche utilizzare le bevande glucosate, eventualmente aromatizzate, purché appositamente studiate per il carico orale di glucosio;
 - iv) la soluzione glucosata va somministrata alla temperatura di 15-25 °C¹⁵;
 - v) il tempo massimo per l'assunzione della bevanda glucosata è di 5 min..
- f) *controllo delle modalità di attesa del prelievo dopo carico*. Dopo l'assunzione del glucosio il soggetto va te-

nuto a riposo senza mangiare e fumare in ambiente confortevole e a temperatura ambiente costante compresa fra 15-25 °C fino al termine del test^{16,17}; il soggetto non può bere nulla per almeno 15 minuti dall'assunzione del glucosio, quindi fino al termine del test può assumere soltanto acqua alla temperatura ambiente.

- g) *controllo degli effetti indesiderati*. Durante tutta la procedura il soggetto deve rimanere in un'area sotto il controllo di personale sanitario che ha la responsabilità di intervenire in caso di maleore ed eventualmente decidere la sospensione del test. Il test non è valido se si manifesta vomito.
- 5) Il referto del Laboratorio, oltre ai dati analitici, deve riportare:
- a) la quantità di glucosio somministrata;
 - b) il tipo di campione analizzato (plasma);
 - c) l'indicazione circa l'organismo internazionale di riferimento adottato se diverso dall'OMS⁸.
- 6) Ogni laboratorio che effettua il test deve conservare la procedura completa scritta e approvata dal Responsabile del Laboratorio, possibilmente concordata con il Responsabile del Servizio di Diabetologia di Riferimento. Se il protocollo di esecuzione e i criteri di interpretazione si discostano dalle indicazioni dell'OMS, tale procedura deve contenere le motivazioni e la relativa documentazione.

Bibliografia

1. WHO. Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. 1999; WHO/NCD/NCS/99.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (position statement). *Diabetes Care* 2006;29:S43-8.
3. Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, Andres R. The relation of fasting and 2-h post-challenge plasma glucose concentration to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study for Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care* 2005;28:2626-32.
4. Orsini Federici M, Mosca A, Testa R, Lapolla A, Andreani P, Massi Benedetti M. National survey on the execution of the oral glucose tolerance test (OGTT) in a representative cohort of Italian laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:568-73.
5. Bloomgarden Z. Cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 230-7.
6. Hashimoto K, Ikewaki K, Yagi H, Nagasawa H, Imamoto S, Shibata T, et al. Glucose intolerance is common in Japanese patients with acute coronary syndrome who were not previously diagnosed with diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1182-6.
7. Gray CS, Scott JF, French JM, Alberti KG, O'Connell JE. Prevalence and prediction of unrecognised diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following acute stroke. *Age Ageing* 2004;33:71-7.
8. Legge 16 marzo 1987 n. 115: "Disposizioni per la prevenzione e la cura del diabete mellito".
9. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Brussels, 2005.
10. Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, Minocha A, Peiris AN. Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Int Med* 1993;118:529-39.
11. Buhling KJ, Elsner E, Wolf C, Harder T, Engel B, Wascher C, et al. No influence of high- and low-carbohydrate diet on the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Clin Biochem* 2004;37:323-7.
12. Denton JC, Schultz R, Jamurtas AZ, Angelopoulos TJ. Improvements in glucose tolerance in obese males with abnormal glucose tolerance following 10 days of aerobic exercise. *Prev Med* 2004; 38:885-8.
13. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. "Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Clin Chem* 2002;48:436-72.
14. 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.
15. Fone DR, Horowitz M, Maddox A, Akkermans LM, Read NW, Dent J. Gastrointestinal motility during the delayed gastric emptying induced by cold stress. *Gastroenterology* 1990;98:1155-61.
16. Akanji AO, Oputa RN. The effect of ambient temperature on glucose tolerance. *Diabet Med* 1991;8:946-8.
17. Moses RG, Patterson MJ, Regan JM, Chaunaiyakul R, Taylor NAS, Jenkins AB. A non-linear effect of ambient temperature on apparent glucose tolerance. *Diab Res Clin Pract* 1997;36:35-40.