

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

Paolo Andreani<sup>1</sup>, Anna Caldini<sup>2</sup>, Mariarosa Carta<sup>3</sup>, Ferruccio Ceriotti<sup>4</sup>, Alberto Falorni<sup>5</sup>, Grazia Ferrai<sup>6</sup>, Franco Ghiara<sup>7</sup>, Elvino Giordani<sup>8</sup>, Maristella Graziani<sup>9</sup>, Annunziata Lapolla<sup>10</sup>, Giuseppe Lippi<sup>11</sup>, Claudia Lo Cascio<sup>9</sup>, Italiano Maccaroni<sup>12</sup>, Lucia Malloggi<sup>13</sup>, Maurizio Marra<sup>14</sup>, Massimo Massi-Benedetti<sup>5</sup>, Ettore Migali<sup>15</sup>, Martina Montagnana<sup>11</sup>, Maura Musso<sup>16</sup>, Renata Paleari<sup>17</sup>, Gabriele Pegoretti<sup>18</sup>, Maria Letizia Tomassoni<sup>1</sup>, Roberto Testa<sup>14</sup>, Andrea Mosca<sup>17</sup>, per il Gruppo di Studio Intersocietario Diabete Mellito

<sup>1</sup>Az. Ospedaliera, Terni, <sup>2</sup>Az. Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze, <sup>3</sup>USL 6, Vicenza, <sup>4</sup>Diagnostica e Ricerca S. Raffaele spa, Milano, <sup>5</sup>Università degli Studi, Perugia, <sup>6</sup>Az. Ospedaliera S. Maria degli Angeli, Pordenone, <sup>7</sup>ASL <sup>3</sup>Genovese, Genova, <sup>8</sup>Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari (APSS) di Trento, Ospedale di Rovereto, <sup>9</sup>Laboratorio di Analisi Chimico Cliniche ed Ematologiche OCM, Az. Ospedaliera di Verona, <sup>10</sup>Servizio di Diabetologia, Università degli Studi, Padova, <sup>11</sup>Università degli Studi, Verona, <sup>12</sup>ASUR 8, Recanati, <sup>13</sup>Az. Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa, <sup>14</sup>INRCA, Ancona, <sup>15</sup>Az. Ospedaliera Valdarno, <sup>16</sup>ASO S.Croce e Carle, Cuneo, <sup>17</sup>Dip. Scienze e Tecnologie Biomediche, Università degli Studi, Milano, <sup>18</sup>Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari (APSS) di Trento, Ospedale di Trento

### ABSTRACT

**Recommendation for the execution of the oral glucose tolerance test for the diagnosis of diabetes mellitus.** The present document report the recommendations concerning the Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) performed for the classification of diabetes. These recommendations have been elaborated by the Italian joint Study Group on 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<sup>1,2</sup>. 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'utilità<sup>3,4,5,6,7</sup>. 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 Italia<sup>4</sup>. 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 raccomandazioni 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<sup>1</sup>, come stabilito dalla legge n. 115 del 1987<sup>8</sup>, ed anche alle raccomandazioni della IDF<sup>9</sup>.
- 2) INDICAZIONI:
  - a) L'esecuzione dell'OGTT è raccomandata per soggetti con glicemia a digiuno tra 110 e 125 mg/dL<sup>1</sup>.

- b) Per soggetti con glicemia a digiuno tra 100 e 109 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/m<sup>2</sup> e/o in presenza di altri fattori di rischio associati al diabete mellito.
- 3) CONTROINDICAZIONI ALLA ESECUZIONE DEL TEST:
  - i) il test non va eseguito in soggetti con documentata pregressa diagnosi di diabete mellito o con indagini che indichino la presenza di diabete mellito;
  - ii) il test non va eseguito in corso di patologie acute ed in presenza di fattori che possono influenzare il test medesimo, come in presenza di infezioni recenti, durante la coalescenza per interventi chirurgici o durante trattamenti con farmaci salvavita;
  - iii) nei soggetti gastroresecati 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. E' compito del personale di Sala Prelievi verificare che l'informazione abbia

**Tabella 1**

*Effetti sull'insulino resistenza (a) di farmaci che interferiscono con la tolleranza glucidica (esclusi gli antidiabetici)<sup>10</sup>*

	principio attivo	(a)
Androgeni	Formebolone, Gluebuterolo, 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, Lito, 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	Bendrofluzide, 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	Betametasona, Cortisone acetato, Deflazacort (effetto modesto), Desametazone, Idrocortisone, Metilprednisolone, Prednisolone, Triamcinolone	↑
Immunomodulatori	αIFN, γIFN	↑
Immunosoppressori	Basiliximab, Ciclosporina, Daclizumab, Sirolimus, Tacrolimus	↑
Inibitori dell'ACE	Ramipril	↑
Inibitori dell'anidraasi carbonica (antipertensivi)	Acetazolamide, Brinzolamide, Dorzolamide	↑
Inibitori delle gonadotropine (steroidi di sintesi)	Danazolo, Gestrinone	↑
Metilxantine stimolanti del SNC	Caffeina, Teofillina	↑

	principio attivo	(a)
Miorilassanti ad azione centrale	Baclofene	↑
Neurolettici	Clorpromazina, Acepromazina, Flufenazina Levomepromazina, Tioridazina, Perfenazina, Proclorperazina, Promazina, Trifluoperazina	↑
Ormone somatotropo	Somatotropina	↑
Ormoni della tiroide	Calcitonina, Tiroxina	↑
Progestinici	Medrossiprogesterone, Megestrol, 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	↑↓

raggiunto il paziente nel modo dovuto.

**b) PREPARAZIONE PER LA ESECUZIONE DEL TEST<sup>1</sup>:**

- 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 (vedi Tabella 1)<sup>10</sup>;
- ii) è preferibile che nei tre giorni precedenti il test l'alimentazione non subisca restrizioni e contenga almeno 150 grammi di carboidrati al giorno<sup>1,11</sup>;
- iii) nei tre giorni precedenti il test deve essere mantenuta la consueta attività fisica<sup>12</sup>;
- iv) l'assunzione di farmaci salvavita deve essere continuata anche prima dell'esecuzione del test;
- v) l'assunzione di altri farmaci deve essere rimandata fino all'avvenuta effettuazione dell'ultimo prelievo;
- vi) il test va effettuato a digiuno (di almeno 8 ore e non superiore a 14 ore).

**c) PRELIEVI, CONSERVAZIONE E PREPARAZIONE DEI CAMPIONI<sup>13</sup>:**

- i) la misura della glicemia va fatta 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) RAPIDITA' NELLA INTERPRETAZIONE DELLA GLICEMIA BASALE (vedi Tabella 2).**

- 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, qualo-

ra 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 Testing,<sup>13</sup> "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<sup>1</sup>.** 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<sup>13,14</sup>;

**Tabella 2**

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

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

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

- 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 °C<sup>15</sup>;
  - v) il tempo massimo per l'assunzione della bevanda glucosata è di 5 min..
- f) **CONTROLLO DELLE MODALITA' DI ATTESA DEL PRELIEVO DOPO CARICO.** Dopo l'assunzione del glucosio il soggetto va tenuto a riposo senza mangiare e fumare in ambiente confortevole e a temperatura ambiente costante compresa fra 15-25 °C fino al termine del test<sup>16,17</sup>; 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 malore 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'OMS<sup>8</sup>;
- 6) Ogni laboratorio che effettua il test deve conservarne 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: 230-237.
6. Hashimoto K, Ikewaki K, Yagi H, Nagasawa H, Imamoto S, Shibata T, Mochizuki S. 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, Siebert G, Dudenhausen JW. 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, and Parrott M. "Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Clin Chem* 2002;48:436-472.
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, Chanchaiyakul R, Taylor NAS, Jenkins AB. A non-linear effect of ambient temperature on apparent glucose tolerance. *Diab Res Clin Pract* 1997;36:35-40.