

Raccomandazioni 2015 per l'esecuzione dell'esame da carico orale di glucosio

Mariarosa Carta¹, Andrea Mosca², Annunziata Lapolla³, Roberto Testa⁴ per il Gruppo di Studio SIBioC-Medicina di Laboratorio/Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL) Diabete mellito

¹Laboratorio di Chimica Clinica ed Ematologia, Ospedale S. Bortolo, Vicenza

²Dipartimento di Fisiopatologia medico-chirurgica e dei trapianti, Centro per la Riferibilità Metrologica in Medicina di Laboratorio (CIRME), Università degli Studi, Milano

³Dipartimento Medicina, Cattedra di Malattie del Metabolismo, Università degli Studi, Padova

⁴Modelli di Integrazione Multidisciplinare in Patologia Clinica, Istituto Nazionale di Riposo e Cura per Anziani (INRCA), Ancona

ABSTRACT

2015 recommendations for oral glucose tolerance testing (OGTT). Despite its large use and importance, OGTT is still plagued by poor reproducibility and sometimes is not appropriately performed. In 2006 the joint Study Group on Diabetes mellitus made recommendations concerning OGTT in order to harmonize the test procedure according to WHO and American Diabetes Association guidelines. This document should be regarded as an updated version of the original 2006 recommendations, including some improvements and changes, particularly regarding the use of OGTT for the diagnosis of gestational diabetes in agreement with the 2010 guidelines of the Italian Ministry of Health. The list of drugs having effect on the glucose tolerance has been updated too.

PREMESSA

L'esame da carico orale di glucosio (OGTT) è unico per le sue caratteristiche: si tratta di una prova funzionale, la più praticata nei laboratori clinici per lo studio del metabolismo dei carboidrati, e numerose evidenze cliniche ne hanno ribadito l'utilità (1-7), nonostante sia gravato da modesta riproducibilità e scarsa accettazione da parte di medici e pazienti (8).

L'obiettivo di queste raccomandazioni è quello di fornire la procedura corretta di esecuzione dell'OGTT per la diagnosi di diabete mellito e di diabete gestazionale nella convinzione che una maggiore attenzione all'armonizzazione delle procedure porti a migliorare anche l'efficacia diagnostica dell'esame.

INDICAZIONI PER L'ESECUZIONE DELL'OGTT

Diagnosi di diabete mellito

La diagnosi di diabete mellito si basa, in presenza di sintomi caratteristici (poliuria, polidipsia e calo di peso), sul riscontro di una glicemia, anche non a digiuno, ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L). In assenza di sintomi caratteristici, deve essere invece rispettato uno dei seguenti 3 criteri:

- 1) glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L);

- 2) emoglobina glicata (HbA_{1c}) ≥ 48 mmol/mol, misurata in un laboratorio con metodo standardizzato IFCC;
- 3) glicemia ≥ 200 mg/dL (11,0 mmol/L), 2 ore dopo carico orale di 75 g di glucosio.

In tutti e tre i casi un risultato positivo va confermato con un secondo esame prima di porre la diagnosi di diabete.

E' necessario rimarcare che sia l'"American Diabetes Association" (ADA) che gli standard italiani per la cura del diabete mellito sottolineano come vi sia un miglior rapporto costo/efficacia a favore dei programmi di screening basati sulla glicemia plasmatica a digiuno rispetto a quelli basati sull'OGTT.

Soggetti con alterata glicemia a digiuno (IFG)

Si definisce IFG una glicemia a digiuno compresa tra 100 e 125 mg/dL (5,5-6,9 mmol/L). In questa condizione è utile eseguire un'OGTT, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio per diabete, per un migliore inquadramento diagnostico e prognostico dell'alterazione della glicemia (9).

Screening del diabete mellito gestazionale

Da più di 40 anni lo screening del diabete gestazionale si basa sull'esecuzione di un'OGTT, ma al

Corrispondenza a: Andrea Mosca, Dipartimento di Fisiopatologia medico-chirurgica e dei trapianti, Università degli Studi di Milano, Via Fratelli Cervi 93, 20090 Segrate (MI). Tel. 0250330422, Fax 0299987559, E-mail: andrea.mosca@unimi.it

Ricevuto: 28.01.2015

Accettato: 29.01.2015

momento non si è ancora raggiunto un accordo universale su quali siano le modalità di esecuzione e interpretazione di tale esame (10). Gli approcci possibili sono fondamentalmente di due tipi: in un'unica fase, con l'esecuzione di una sola curva con somministrazione di 75 g di glucosio, e a due fasi, con l'esecuzione prima di un minicarico con 50 g di glucosio seguito eventualmente - per le donne risultate positive allo screening - dall'esecuzione di una curva con 100 g di glucosio *per os* e prelievi fino a 3 ore. Nelle più recenti raccomandazioni l'ADA riporta entrambi gli approcci, sottolineando come non vi siano dati sufficienti per dimostrare la superiorità di uno rispetto all'altro (2). Manca anche uniformità di pensiero circa l'esecuzione dello screening a tutte le gravide o solo a categorie a rischio maggiore.

Gli standard italiani, in accordo con "International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups" (IADPSG) (11), OMS (12) e Ministero della Salute (13, 14), raccomandano l'approccio a una fase descritto come segue: esecuzione di un'OGTT con somministrazione di 75 g di glucosio *per os* e prelievi basale, dopo 60 e dopo 120 min (Tabella 1). Tale OGTT deve essere proposto alle gestanti non affette da diabete preesistente alla gravidanza, cioè quelle che non presentano al primo riscontro di gravidanza valori di glicemia plasmatica a digiuno ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) o glicemia "random" ≥ 200 mg/dL (11,0 mmol/L) o HbA_{1c} ≥ 48 mmol/mol, confermati da un secondo prelievo. L'OGTT deve essere eseguito tra la 16^a-18^a settimana di gestazione in presenza di:

- diabete gestazionale in una gravidanza precedente,
- obesità [indice di massa corporea (BMI) ≥ 30 kg/m²],
- riscontro, precedente o all'inizio della gravidanza, di valori di glicemia plasmatica compresi fra 100 e 125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L).

Nel caso in cui il risultato della curva sia normale, l'OGTT va ripetuto tra 24^a e 28^a a settimana di gestazione.

L'OGTT deve essere invece proposto tra 24^a e 28^a settimana di gestazione nelle donne con i seguenti fattori di rischio:

- età ≥ 35 anni,
- sovrappeso o obesità (BMI pregravidico ≥ 25 kg/m²),
- macrosomia fetale in una gravidanza precedente

Tabella 1

Diagnosi di diabete gestazionale mediante carico orale di glucosio

Tempo prelievo	Valore soglia	
	mg/dL	mmol/L
0 (a digiuno)	92	5,1
1 ora	180	10,0
2 ore	153	8,5

Si raccomanda l'assunzione di 75 g di glucosio anidro sciolto in 300 mL di acqua. E' sufficiente un solo valore oltre il valore soglia per porre diagnosi di diabete mellito gestazionale. In ogni caso, la curva deve essere completata.

($\geq 4,5$ kg),

- diabete gestazionale in una gravidanza precedente (anche se con OGTT normale a 16-18 settimane),
- anamnesi familiare di diabete (parente di 1° grado con diabete tipo 2),
- famiglia originaria di aree ad alta prevalenza di diabete [Asia meridionale (in particolare, India, Pakistan, Bangladesh), Caraibi (per la popolazione di origine africana), Medio Oriente (in particolare, Arabia Saudita, Egitto, Emirati Arabi Uniti, Giordania, Iraq, Kuwait, Libano, Oman, Qatar, Siria)].

Le donne con diagnosi di diabete mellito gestazionale devono anche sottoporsi a un controllo con OGTT con 75 g di glucosio per lo screening del diabete mellito tipo 2 in un periodo compreso tra le 6 settimane e i 6 mesi dopo il parto. Se il risultato dell'esame (interpretato con i criteri validi per l'adulto, non per le gravide) è normale, la curva dovrà comunque essere ripetuta ogni 3 anni, mentre invece dovrà essere ripetuta ogni anno in presenza di alterata tolleranza glucidica (IGT).

CONTROINDICAZIONI ALL'ESECUZIONE DELL'OGTT

L'esame non va eseguito in soggetti con pregressa diagnosi di diabete mellito documentata o con indagini che indichino la presenza di diabete mellito. L'esame non va eseguito in corso di patologie acute e in presenza di fattori che possano influenzare l'esame stesso, come infezioni recenti, durante la convalescenza per interventi chirurgici o durante trattamenti con farmaci salvavita. Infine, nei soggetti gastroresecati l'esame è controindicato per il rischio di evocare una sindrome da alterato svuotamento gastrico (15).

ESECUZIONE DELL'OGTT: ATTIVITA' RACCOMANDATE

Informazione

La durata e le modalità di esecuzione dell'esame vanno adeguatamente comunicate agli utenti direttamente dal laboratorio o dai medici richiedenti, dai centri di prenotazione delle prestazioni di laboratorio o dai servizi di diabetologia con qualunque mezzo considerato appropriato. Può essere utile la produzione di un foglietto informativo, anche in lingue diverse in aree con altra prevalenza di etnie straniere. E' compito del personale dell'Ambulatorio Prelievi verificare che l'informazione abbia raggiunto il paziente nel modo dovuto e a tale scopo può essere utile la raccolta di Consenso Informato (Figura 1).

Preparazione per l'esecuzione dell'esame

Nel corso di patologie acute, nel periodo di convalescenza successivo a interventi chirurgici e dopo l'utilizzo temporaneo di farmaci che possono interferire con la tolleranza al glucosio (Tabella 2), l'esame deve essere rimandato (16). Inoltre, è preferibile che nei 3

CONSENSO INFORMATO OGTT

Io sottoscritto/a

nato/a a..... il/...../.....

Genitore/legale rappresentante del/la paziente

Dichiaro di essere stato indirizzato al Laboratorio Analisi per l'esecuzione di alcune indagini:

- utili a meglio comprendere la natura di alcuni disturbi accusati e attribuiti in prima ipotesi a un sospetto di malattia da intolleranza ai glucidi/diabetica.
- utili a studiare l'evoluzione della malattia da cui sono da tempo affetto.
- utili per il controllo della gravidanza.

Assunzione di farmaci, allergie riferite

Dichiaro di aver ricevuto, nel corso del colloquio con il dott./ prof.

.....

informazioni dettagliate, chiare ed esaurienti circa la natura dell'esame diagnostico a cui mi devo sottoporre. Nel corso del colloquio in questione mi sono state illustrate le modalità di esecuzione dell'indagine, che consiste nella somministrazione/assunzione di glucosio, a cui faranno seguito prelievi di sangue ai fini della successiva analisi. Sono stato, inoltre, informato che a tale esame diagnostico/procedura possono essere connessi alcuni effetti collaterali quali: nausea/vomito, reazioni allergiche ed, eccezionalmente, broncospasmo per la presenza nello sciroppo di para-idrossibenzoati.

Ho avuto tempo e modo di porre al proposito tutte le domande che ho ritenute opportune e ho ottenuto in merito risposte esaurienti che ho compreso appieno e che mi hanno soddisfatto.

Firma dell'eventuale testimone

Ora, data e firma del medico che ha informato il paziente

Letto e approvato, in fede,

Ora, data e firma del paziente (o suo rappresentante legale)

Figura 1

Facsimile di Consenso Informato per l'esecuzione dell'esame da carico orale di glucosio (OGTT).

giorni precedenti l'esame, l'alimentazione non subisca restrizioni e contenga almeno 150 g di carboidrati al giorno (1, 17) e che sia mantenuta la consueta attività fisica (18). L'assunzione di altri farmaci deve essere rimandata fino all'avvenuta effettuazione dell'ultimo prelievo. L'esame va effettuato a digiuno (almeno 8 ore e non più di 14 ore).

Prelievo, conservazione, preparazione e dosaggio dei campioni

La misura della glicemia va fatta su plasma: la provetta deve essere posizionata in un idoneo contenitore per refrigerazione del campione e centrifugata entro 30 min per bloccare il processo di glicolisi. Questo tipo di approccio non è tuttavia

Tabella 2*Farmaci che interferiscono con la tolleranza glucidica (esclusi gli antidiabetici)*

Categoria	Principio attivo	Effetto sull'insulino resistenza
Androgeni	Formebolone, glubuterolo, nandrolone, oxandrolone, stanazolo	↓
Anestetici volatili	Alitano, enflurano, isoflurano, protossido d'azoto	↑
Antiandrogeni	Bicalutamide, buserelin, flutamida, goserelin, leuprolide	↑
Antiandrogeni (steroidi)	Ciproterone	↓
Antiarritmici	Amiodarone, chinidina, disopiramide	↕
Antibiotici	Acido nalidixico, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, nitrofurantoina, norfloxacin, ofloxacina, pefloxacina	↑
Anticonvulsanti	Carbamazepina, fenitoina	↑
Antidepressivi, inibitori selettivi del riassorbimento della serotonina	Clozapina, fluoxetina, litio, risperidone, sertralina	↕
Antidolorifici	Trometamina	↓
Antiestrogeni	Raloxifene, tamoxifene	↑
Antilipemici	Acido nicotinico	↑
Antineoplastici	L-asparaginasi, interferone α , streptozocina, talidomide	↑
Antinfiammatori non steroidei	Acido acetilsalicilico, indometacina (\uparrow), 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	↑
β -Bloccanti	Acebutololo, atenololo*, betaxololo*, bisoprololo*, carvedilolo, celiprololo, esmololo, labetalolo, metoprololo*, nadololo, nebivololo*, oxprenololo, pindololo, propranololo (\uparrow), sotalolo, timololo (effetto modesto, minimo in quelli cardioselettivi*)	↑
Calcio-antagonisti	Diltiazem, nicardipina, nifedipina, verapamil	↑
Catecolamine, β_2 -agonisti e altri simpaticomimetici	Bambuterolo, dopamina, efedrina, epinefrina, norefedrina, norpseudofedrina, pseudofedrina, 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	Betametassone, cortisone acetato, deflazacort (effetto modesto), desametasone, idrocortisone, metilprednisolone, prednisolone, triamcinolone	↑
Immunomodulatori	α e γ interferone	↑
Immunosoppressori	Basiliximab, ciclosporina, daclizumab, sirolimus, tacrolimus	↑
Inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina	Ramipril	↓
Inibitori dell'anidrasi carbonica (antipertensivi)	Acetazolamide, brinzolamide, dorzolamide	↑
Inibitori delle gonadotropine (steroidi di sintesi)	Danazolo, gestrinone	↑
Metilxantine stimolanti del sistema nervoso centrale	Caffeina, teofillina	↑
Miorilassanti ad azione centrale	Baclofene	↑
Neurolettici	Clorpromazina, acepromazina, flufenazina, levomepromazina, tioridazina, perfenazina, proclorperazina, promazina, trifluoperazina	↑
Ormone somatotropo	Somatotropina	↑
Ormoni tiroidei	Calcitonina, tiroxina	↑
Progestinici	Medrossiprogesterone, megestrolo, noretindrone(\downarrow), norgestel	↑
Somatostatina e analoghi	Lanreotide, octreotide	↓
Stupefacenti	Cocaina, morfina	↑
Vasodilatatori antipertensivi	Diazossido (usato nel trattamento delle ipoglicemie acute)	↑
Vitamine	Biotina, acido lipoico, niacina, piridossina, vitamina E	↕

Tabella 3*Diagnosi di diabete mellito mediante curva da carico orale di glucosio (OGTT)**

Tempo prelievo	Valore soglia	
	mg/dL	mmol/L
0 (a digiuno)	126	7,0
2 ore	200	11,0

*La diagnosi di diabete richiede una conferma o con un secondo OGTT o con glicemia a digiuno o con emoglobina glicata.

Tabella 4*Diagnosi di alterata glicemia a digiuno (IFG) e alterata tolleranza al glucosio (IGT) mediante curva da carico orale di glucosio*

Tempo prelievo	Intervallo concentrazioni		Diagnosi
	mg/dL	mmol/L	
0 (a digiuno)	100-125	5,6-6,9	Alterata glicemia a digiuno
2 ore	140-199	7,8-11,0	Alterata tolleranza al glucosio

proponibile nella maggior parte dei laboratori. Quindi si raccomanda di utilizzare provette contenenti anticoagulante e inibitori rapidi della glicolisi (19). L'utilizzo di fluoruro di sodio che inibisce l'enzima situato nella parte distale della via glicolitica, non sembra garantire un'azione sufficientemente rapida, mentre l'utilizzo di inibitori che agiscono bloccando la fosfofruttochinasi e l'esochinasi, posti più a monte nella via metabolica rispetto all'enzima, comporterebbe un'azione di blocco della glicolisi migliore. Sono in corso studi policentrici per valutare l'utilizzo di questi nuovi inibitori.

Per la determinazione della glicemia non deve essere utilizzata strumentazione di tipo "point of care testing" (POCT).

Rapidità nell'interpretazione della glicemia basale

E' necessario determinare velocemente il valore della glicemia basale per proseguire l'esame solo se indicato: il plasma deve essere quindi separato e analizzato subito. Se il valore ottenuto dalla glicemia basale è >125 mg/dL (6,9 mmol/L) e si tratta del primo valore nell'ambito diagnostico per il diabete, l'esame va ripetuto in un giorno diverso; se la glicemia basale è >125 mg/dL (6,9 mmol/L), qualora ci sia un altro risultato analogo precedente, si formula la diagnosi di diabete mellito e l'OGTT deve essere sospeso.

Come detto, il valore di glicemia basale non può essere ottenuto con POCT. Se per la valutazione preliminare della glicemia basale, per motivi di organizzazione del laboratorio, fosse tuttavia necessario utilizzare un glucometro, ciascun laboratorio deve fissare il proprio cut-off per la prosecuzione dell'OGTT in base alle prestazioni tecnico-analitiche dello strumento. Si raccomanda che tali prestazioni vengano monitorate con periodicità adeguata.

Carico orale

Il carico orale va effettuato con le seguenti modalità:

- la dose di glucosio anidro per il carico orale negli adulti e nelle donne in gravidanza è di 75 g; nei bambini è di 1,75 g/kg di peso corporeo fino a un massimo di 75 g. Nel caso di utilizzo di glucosio monoidrato la dose è di 82,5 g;
- il glucosio deve essere disciolto in 250-300 mL di acqua (19, 20);
- si possono anche utilizzare le bevande glucosate, eventualmente aromatizzate, purché appositamente studiate per OGTT e registrate come medicinali;
- una soluzione alternativa è quella di utilizzare le soluzioni glucosate prodotte, come preparati galenici, secondo precise procedure operative da parte delle farmacie dei rispettivi Enti;
- la soluzione glucosata va somministrata alla temperatura di 15-25 °C (21, 22);
- il tempo massimo per l'assunzione della bevanda glucosata è di 5 min (1).

Modalità di attesa del prelievo dopo carico

Dopo l'assunzione del glucosio il soggetto va tenuto a riposo senza mangiare e fumare in ambiente confortevole fino al termine dell'esame (21, 22). Il soggetto non può bere per almeno 15 min dopo l'assunzione del glucosio; quindi, fino al termine dell'esame, può assumere soltanto una moderata quantità di acqua a temperatura ambiente.

Tempistica di prelievo

Nell'OGTT effettuato al di fuori della gravidanza vanno eseguiti due prelievi, uno basale e il secondo dopo 120 min dal carico. Nella donna in gravidanza, invece, 3 prelievi: basale, dopo 60 e dopo 120 min.

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 dell'esame. L'esame non è valido se si manifesta vomito o in

presenza di chiari sintomi di disfagia e intolleranza alla soluzione glucosata (ad es., diarrea).

REFERTAZIONE DELL'OGTT

Il referto del laboratorio, oltre ai dati analitici, deve riportare:

- a) la quantità di glucosio somministrata,
- b) il tipo di campione analizzato (plasma),
- c) per il diabete mellito, i livelli decisionali adottati dall'ADA (Tabelle 3 e 4),
- d) per il diabete gestazionale i criteri adottati da IADPSG e dal Ministero della Salute (11, 14) (Tabella 1).

Ogni laboratorio che effettua l'esame deve conservarne la procedura completa scritta e approvata dal Responsabile del laboratorio, possibilmente concordata con il Responsabile del Servizio di Diabetologia di riferimento e approvata dalla Direzione Medica della struttura.

NOTA FINALE

La presente raccomandazione sostituisce completamente quella precedentemente pubblicata nel 2006 (23).

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

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. http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/who_ncd_ncs_99.2.pdf.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37:S81-90.
3. Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, et al. 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, et al. 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, 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, et al. Prevalence and prediction of unrecognised diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following acute stroke. *Age Ageing* 2004;33:71-7.
8. Balion CM, Raina PS, Gerstein HC, et al. Reproducibility of impaired glucose tolerance (IGT) and impaired fasting glucose (IFG) classification: a systematic review. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1180-5.
9. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014. http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2014_linee_guida.pdf.
10. Sacks DB. Diagnosis of gestational diabetes mellitus: It is time for international consensus. *Clin Chem* 2014;60:141-3.
11. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82.
12. WHO. Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Diagnosis criteria and classification of hyperglycemia first detected in pregnancy. Report of a WHO consultation. 2014; WHO/NMH/MND/13.2. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf.
13. Lapolla A, Mosca A. Screening e diagnosi del diabete gestazionale: definite le raccomandazioni. *Biochim Clin* 2012;36:12-4.
14. Sistema nazionale per le linee guida. Gravidanza fisiologica. Linea Guida 20. SNLG-ISS, Roma 2010. http://www.snlgi-iss.it/cms/files/LG_Gravidanza.pdf.
15. Fone DR, Horowitz M, Maddox A, et al. Gastrointestinal motility during the delayed gastric emptying induced by cold stress. *Gastroenterology* 1990;98:1155-61.
16. Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, et al. Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Int Med* 1993;118:529-39.
17. Buhling KJ, Elsner E, Wolf 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.
18. Denton JC, Schultz R, Jamurtas AZ, et al. Improvements in glucose tolerance in obese males with abnormal glucose tolerance following 10 days of aerobic exercise. *Prev Med* 2004;38:885-8.
19. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2011;57:e1-47.
20. Sievenpiper JL, Jenkins DJ, Josse RJ, et al. Dilution of the 75-g oral glucose tolerance test increases postprandial glycemia: implications for diagnostic criteria. *CMAJ* 2000;162:993-6.
21. Akanji AO, Oputa RN. The effect of ambient temperature on glucose tolerance. *Diabet Med* 1991;8:946-8.
22. Moses RG, Patterson MJ, Regan JM, et al. A non-linear effect of ambient temperature on apparent glucose tolerance. *Diab Res Clin Pract* 1997;36:35-40.
23. Andreani P, Caldini A, Carta M, et al. Raccomandazioni per l'esecuzione della curva standard da carico orale di glucosio (OGTT) per la diagnosi di diabete mellito. *Biochim Clin* 2006;30:537-40.