



Società Italiana di Diabetologia

Position Statement sull'appropriatezza nella prescrizione degli esami di laboratorio in diabetologia

Redattori

Geremia Bolli, Azienda Ospedaliera e Università di Perugia
Enzo Bonora, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata e Università di Verona
Antonio Bossi, Azienda Ospedaliera di Treviglio (BG)
Daniela Bruttomesso, Azienda Ospedaliera e Università di Padova
Raffaella Buzzetti, Azienda ULS di Latina e Università Sapienza di Roma
Rosalba Giacco, Azienda Ospedaliera Universitaria e Università Federico II di Napoli
Francesco Giorgino, Azienda Ospedaliera Universitaria e Università di Bari
Gabriella Gruden, Azienda Ospedaliera Universitaria e Università di Torino
Davide Lauro, Policlinico e Università Tor Vergata di Roma
Livio Luzi, Policlinico San Donato e Università di Milano
Roberto Miccoli, Azienda Ospedaliera e Università di Pisa
Laura Sciacca, Azienda Ospedaliera Garibaldi e Università di Catania
Giorgio Sesti, Azienda Ospedaliera e Università di Catanzaro
Vincenza Spallone, Policlinico e Università Tor Vergata di Roma
Giovanni Targher, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata e Università di Verona

Indice

1. Premessa
2. Acido urico
3. Apolipoproteine A1 e B
4. Autoanticorpi specifici del diabete autoimmune
5. Calcio
6. C-Peptide
7. Creatin chinasi (CK)
8. Enzimi epatici (AST, ALT, GGT)
9. Esame emocromocitometrico
10. Esame fisico-chimico delle urine
11. Fibrinogeno
12. Fruttosamina
13. Insulina
14. Lipoproteina (a)
15. Omocisteina
16. Potassio
17. Profilo proteico sierico (protidogramma)
18. Proteina C-reattiva
19. Sodio
20. TSH (ormone tireotropo)
21. Urea (azotemia)
22. Urinocoltura
23. Vitamina D

1. PREMESSA

La sempre maggiore diffusione del diabete in Italia, il mandato inderogabile di offrire pari opportunità nella diagnosi, nel monitoraggio e nella cura a tutte le persone con la malattia e l'irrinunciabile necessità di operare, una volta che essa si è sviluppata, per prevenire le sue complicanze acute e croniche comportano spese ingenti per il cittadino e la società. Considerando i costi reali (in genere più alti) e non le tariffe virtuali (in genere più basse), in questo momento l'assistenza medica delle quasi 4 milioni di persone con diabete noto che vivono in Italia costa annualmente al Servizio Sanitario Nazionale quasi 15 miliardi di euro (oltre il 10% del Fondo Sanitario). Tale spesa è da attribuire a visite specialistiche diabetologiche (circa 1%), esami di laboratorio routinari come la emoglobina glicata (HbA1c)(circa 1%), farmaci per l'iperglicemia orali e iniettabili (circa 4%), dispositivi (siringhe e aghi, lancette e strisce reattive)(circa 4%). In totale non più del 10% della spesa è attribuibile alla gestione standard della malattia. Il grosso della spesa (circa il 90%) è da attribuire a ricoveri ospedalieri ordinari e Day Hospital (circa il 68%), altri farmaci (circa 14%) e prestazioni ambulatoriali di vario tipo (consulenze specialistiche, esami strumentali, esami di laboratorio, procedure terapeutiche)(circa 8%). Dell'ultima voce un contributo significativo viene da esami di laboratorio diversi da quelli che rappresentano il monitoraggio "standard" della malattia (HbA1c, glicemia, colesterolo totale e HDL, trigliceridi, creatinina, microalbuminuria) ma che spesso vengono prescritti ai pazienti diabetici(1).

In un momento di ristrettezze economiche come l'attuale, la ricerca dell'appropriatezza in sanità (una delle maggiori voci di spesa del bilancio statale e regionale) è diventata parte importante della cosiddetta "spending review". In tale contesto la Società Italiana di Diabetologia, consapevole che ottimizzare l'uso delle risorse è l'unico modo di poter garantire alle persone con diabete l'accesso all'innovazione in campo diagnostico e terapeutico, ha deciso di redigere un *position statement* sull'appropriatezza delle prescrizioni degli esami di laboratorio alle persone con diabete. Esiste la consapevolezza che non poche risorse economiche per l'innovazione possono essere liberate con un risparmio sulla spesa per esami non indispensabili. Ovviamente, nell'auspicio che una quota consistente delle risorse liberate con tale risparmio resti nell'area degli investimenti per le persone con diabete.

Questo documento non riguarda i parametri di laboratorio standard nel monitoraggio del diabete e neppure l'automonitoraggio glicemico domiciliare, per i quali si rimanda agli Standard Italiani per la Cura del Diabete (2) dai quali è stata derivata la tabella 1, ma piuttosto altri parametri di laboratorio che vengono spesso prescritti alle persone con diabete senza che in molte circostanze ci sia una forte e convincente evidenza sulla loro reale utilità clinica. Il proponimento è fornire raccomandazioni solidamente sostenute da prove scientifiche sia ai colleghi diabetologi che agli specialisti in altre discipline e ai colleghi della medicina di famiglia. Da notare che le raccomandazioni fanno riferimento alle sole persone con diabete.

Il documento è sufficientemente sintetico e include la bibliografia essenziale a sostegno di ogni singola raccomandazione. Per classificare le raccomandazioni, così come previsto dal Sistema Nazionale delle Linee Guida (<http://www.snlg-iss.it/>), è stato utilizzato il classico approccio con indicazione del livello della prova scientifica (dove I è il valore più elevato) e della forza della raccomandazione (dove A è la maggiore in senso prescrittivo e E è la maggiore in senso non prescrittivo)(tabella 2).

Il documento fa riferimento a una ventina di parametri di laboratorio che sono prescritti con una elevata o discreta frequenza nelle persone con diabete mentre non prende in considerazione parametri valutati molto più raramente perché relativi a situazioni cliniche molto specifiche. In particolare, il *position statement* riguarda parametri che vengono prescritti, più o meno frequentemente, per esplorare la patogenesi del problema metabolico (es. autoanticorpi GAD o C-peptide), il danno d'organo (es. CK o urea), il rischio cardiovascolare globale (es. apoproteina B o omocisteina) oppure nel contesto della cosiddetta routine di laboratorio (es. emocromocitometrico, esame fisico-chimico delle urine, enzimi epatici). L'appropriatezza di queste prescrizioni, alla luce della attuali evidenze scientifiche, è spesso assai discutibile. Una stima della frequenza di prescrizione inappropriata degli esami valutati in questo *statement* porta a calcolare che su base nazionale il risparmio annuo potrebbe essere di oltre 50 milioni di euro.

Bibliografia

1. CINECA e Società Italiana di Diabetologia – Osservatorio ARNO Diabete, Rapporto 2015. Centauro Edizioni Scientifiche, Bologna, 2015

Tabella 1 - Parametri di laboratorio routinari nel monitoraggio del diabete mellito e frequenza di determinazione (per maggiori dettagli vedi *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*).

Parametro	Frequenza della determinazione	Livello della prova e forza della raccomandazione
HbA1c	Almeno 2 volte all'anno in tutti; 4 volte all'anno nei soggetti in compenso precario o instabili o nei quali è stata modificata la terapia	Livello VI, forza B
Colesterolo LDL	Almeno una volta all'anno ma più frequentemente se l'obiettivo terapeutico non è stato raggiunto	Livello III, forza B
Colesterolo HDL	Almeno una volta all'anno ma più frequentemente se l'obiettivo terapeutico non è stato raggiunto	Livello III, forza B
Trigliceridi	Almeno una volta all'anno ma più frequentemente se l'obiettivo terapeutico non è stato raggiunto	Livello III, forza B
Creatinina per stimare la velocità di filtrazione glomerulare (eGFR)	Almeno una volta all'anno ma più frequentemente nei pazienti con microalbuminuria o nefropatia conclamata	Livello VI, forza B
Microalbuminuria	Almeno una volta all'anno dal momento della diagnosi nel diabete tipo 2 e dopo 5 anni di malattia nel diabete tipo 1.	Livello VI, forza B

Tabella 2 - Livelli di prova e forza delle raccomandazioni

Livelli di prova / Prove di tipo	Livello delle raccomandazioni / Forza
<p>I Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati</p>	<p>A L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II</p>
<p>II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato</p>	<p>B Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata</p>
<p>III Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro meta-analisi</p>	<p>C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento</p>
<p>IV Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro meta-analisi</p>	<p>D L'esecuzione della procedura non è raccomandata</p>
<p>V Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo</p>	<p>E Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura</p>
<p>VI Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee-guida o consensus conference o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee-guida</p>	

2. ACIDO URICO

RACCOMANDAZIONI

Il dosaggio dell'acido urico nel diabete può essere utile nel rivelare la presenza di iperuricemia asintomatica, condizione che comporta un rischio aumentato di artrite acuta e/o litiasi renale, ma non è indicato per aumentare la capacità di predire gli eventi cardiovascolari né per motivare un trattamento ipouricemizante finalizzato a ridurre il rischio cardiovascolare.

(Livello di evidenza: VI; Forza della raccomandazione: C)

Il dosaggio dell'acido urico potrà eventualmente essere eseguito al momento della diagnosi del diabete ma non è necessario un monitoraggio del parametro a meno che non si riscontri un valore elevato e non si instauri un trattamento specifico il cui effetto va periodicamente monitorato.

(Livello di evidenza: VI; Forza della raccomandazione: C)

COMMENTO

L'acido urico è il prodotto terminale del catabolismo delle purine. Una sua elevazione nel sangue può dipendere da aumento della biosintesi delle stesse, da aumentata citolisi (es. leucemia o terapia citolitica), da ridotta eliminazione renale. Un contributo può venire anche da una alimentazione ricca di purine o da un uso frequente di bibite dolcificate con fruttosio. Elevate concentrazioni di acido urico sono associate ad un aumentato rischio di artrite acuta da cristalli (attacco gottoso), di litiasi renale uratica e, più raramente, di nefropatia interstiziale (1).

Nelle ultime 3-4 decadi l'iperuricemia è stata ripetutamente evidenziata in associazione al diabete tipo 2, alle dislipidemie, all'obesità, all'ipertensione, spesso nel contesto di una sindrome metabolica caratterizzata da insulino-resistenza (2). Inoltre, l'iperuricemia è stata associata ad un aumentato rischio di diabete e di malattie cardiovascolari, sia nella popolazione generale che nei diabetici (3,4). Studi sperimentali suggeriscono che l'acido urico possa svolgere un'azione pro-aterogena (5) ma altri suggeriscono un suo ruolo anti-ossidante e quindi potenzialmente anti aterogeno (6).

Non sono disponibili studi di intervento che abbiano documentato un possibile beneficio cardiovascolare della riduzione dell'uricemia. Resta quindi eventualmente sostenibile solo l'ipotesi che l'acido urico possa essere un biomarcatore di aumentato rischio cardiovascolare. Tuttavia, non c'è evidenza che la sua misurazione aumenti la capacità di predire lo sviluppo di eventi cardiovascolari in aggiunta a quanto calcolabile usando i classici fattori di rischio. Per questo le linee guida delle principali società scientifiche di area non raccomandano di misurare e ridurre l'acido urico nel sangue.

Bibliografia

1. Williams Textbook of Endocrinology, 13th Edition. Section VII, Chapter 10, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2015
2. Bonora E, Capaldo B, Perin PC, Del Prato S, De Mattia G, Frittitta L, Frontoni S, Leonetti F, Luzi L, Marchesini G, Marini MA, Natali A, Paolisso G, Piatti PM, Pujia A, Solini A, Vettor R, Bonadonna RC; Group of Italian Scientists of Insulin Resistance (GISIR). Hyperinsulinemia and insulin resistance are independently associated with plasma lipids, uric acid and blood pressure in non-diabetic subjects. The GISIR database. Nutr Metab Cardiovasc Dis.18: 624-31, 2008
3. Keenan T, Blaha MJ, Nasir K, Silverman MG, Tota-Maharaj R, Carvalho JA, Conceição RD, Blumenthal RS, Santos RD. Relation of uric acid to serum levels of high-sensitivity C-reactive protein, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol and to hepatic steatosis. Am J Cardiol 110:1787-92, 2012
4. Viazzi F, Leoncini G, Vercelli M, Deferrari G, Pontremoli R. Serum uric acid levels predict new-onset type 2 diabetes in hospitalized patients with primary hypertension: the MAGIC study. Diabetes Care 34:126-8, 2011

5. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Wittteman JC, Breteler MM. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke* 37:1503-7, 2006
6. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis* 148: 131-9, 2000

3. APOLIPOPROTEINE A1 E B

RACCOMANDAZIONI

Il dosaggio delle apoproteine A1 e B può essere considerato nella stratificazione del rischio cardiovascolare del soggetto diabetico ma allo stato attuale non è raccomandato.

(Livello di evidenza: III; Forza della raccomandazione: B)

COMMENTO

L'apolipoproteina A1 (apoA1) e l'apolipoproteina B (apoB) sono importanti marcatori rispettivamente di ateroprotezione e aterogenicità. L'apoA1 è la principale proteina strutturale delle HDL (high-density lipoproteins) ed è responsabile del trasporto inverso del colesterolo dai tessuti periferici al fegato dove viene eliminata. Ridotti livelli plasmatici di apoA1 sono stati associati con un aumentato rischio di malattia coronarica. Bassi livelli di colesterolo HDL sono tipici della dislipidemia aterogena e della sindrome metabolica. L'apoB è presente nei chilomicroni, nelle VLDL (very low-density lipoproteins), nelle IDL (intermediate-density lipoproteins) e nelle LDL (low-density lipoproteins). Si conoscono due forme di apoB: l'apoB48 e l'apoB100. L'apoB100 è sintetizzata nel fegato ed è quella comunemente dosata nel plasma. Dato che ogni particella lipoproteica contiene una singola apoB, la concentrazione di apoB riflette il numero delle particelle VLDL, IDL e LDL, e può essere pertanto utile misurarla in presenza di particelle LDL di dimensioni inferiori e più numerose, a parità di livelli ematici di colesterolo LDL, come avviene nel diabete di tipo 2 e nella sindrome metabolica.

Relativamente al rischio cardiovascolare, alcuni studi hanno mostrato che i livelli di apoB potrebbero rappresentare il miglior parametro lipidico per valutare tale rischio rispetto ad altri parametri come il colesterolo LDL e il colesterolo non-HDL (1-3), anche se questa conclusione non è largamente condivisa (4,5). In presenza di diabete, un limitato numero di studi ha mostrato che la concentrazione dell'apoB predice la morbilità e la mortalità cardiovascolare (6-9), non sempre meglio di altri marcatori lipidici (9). Inoltre, le concentrazioni sieriche dell'apoA1 e dell'apoB hanno anche mostrato di essere associate con la retinopatia diabetica (10,11), la microalbuminuria (12,13), l'aterosclerosi carotidea (14,15) e le calcificazioni delle arterie coronariche (16). Studi preliminari ed una recente metanalisi (17) hanno mostrato che nei pazienti trattati con statine i livelli di colesterolo HDL e apoA1 si associavano con una riduzione del rischio cardiovascolare, anche tra coloro che raggiungevano livelli molto bassi di colesterolo LDL. Inoltre, un aumento dell'apoA1 si associava a un ridotto rischio di eventi cardiovascolari maggiori, mentre non valeva lo stesso per il colesterolo HDL. Questi risultati suggeriscono la potenziale importanza del dosaggio di apoA1 e apoB. Ulteriori studi saranno necessari per indagare l'effetto di terapie in grado di aumentare la concentrazione di apoA1 sulla riduzione del rischio cardiovascolare. La terapia intensiva con statine (18-20) e la sua associazione con altri farmaci quali l'ezetimibe (21), l'acido nicotinico (22) o il fenofibrato (23) ha effetti favorevoli sul colesterolo LDL, HDL, non-HDL e totale e anche sui livelli di apoA1 e apoB e sul rapporto apoB/apoA1.

L'American Diabetes Association e l'American College of Cardiology hanno proposto il dosaggio dell'apoB in pazienti con diabete (24), suggerendo di perseguire livelli di apoB <90 e <80 mg/dl per i pazienti con rischio cardiovascolare rispettivamente elevato e molto elevato, in particolare in presenza di livelli ematici di trigliceridi >200 mg/dl (24,25). Inoltre negli Standard Italiani per la Cura del Diabete AMD-SID il rapporto apoB/apoA1 viene individuato come un ulteriore indice di rischio cardiovascolare nel diabetico (rischio elevato: negli uomini <0,9; nelle donne <0,8) (26). Ulteriori studi clinici sono necessari per raccomandare in maniera definitiva il dosaggio delle apolipoproteine nella comune pratica clinica, anche per superare alcune problematiche relative alla standardizzazione del loro dosaggio (27).

Bibliografia

1. Sniderman AD. How, when, and why to use apolipoprotein B in clinical practice. *Am J Cardiol* 90:48i-54i, 2002

2. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, De GJ, Furberg CD. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 4:337-345, 2011
3. Harper CR, Jacobson TA. Using apolipoprotein B to manage dyslipidemic patients: time for a change? *Mayo Clin Proc* 85:440-445, 2010
4. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 302:1993-2000, 2009
5. Ramjee V, Sperling LS, Jacobson TA. Non-high-density lipoprotein cholesterol versus apolipoprotein B in cardiovascular risk stratification: do the math. *J Am Coll Cardiol* 58:457-463, 2011
6. Jiang R, Schulze MB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB, Hu FB. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease event among men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:1991-1997, 2004
7. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargero G, Prina-Cerai S, Pagano G, Cavallo-Perin P. Effect of age on the association of non-high-density-lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B with cardiovascular mortality in a Mediterranean population with type 2 diabetes: the Casale Monferrato study. *Diabetologia* 49:937-944, 2006
8. Stettler C, Suter Y, Allemann S, Zwahlen M, Christ ER, Diem P. Apolipoprotein B as a long-term predictor of mortality in type 1 diabetes mellitus: a 15-year follow up. *J Intern Med* 260:272-280, 2006
9. Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, Sullivan DR, Mann K, Simes J, Best JD, Hamwood S, Keech AC. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 53:1846-1855, 2010
10. Sasongko MB, Wong TY, Nguyen TT, Kawasaki R, Jenkins A, Shaw J, Wang JJ. Serum apolipoprotein AI and B are stronger biomarkers of diabetic retinopathy than traditional lipids. *Diabetes Care* 34:474-479, 2011
11. Hu A1, Luo Y, Li T, Guo X, Ding X, Zhu X, Wang X, Tang S. Low serum apolipoprotein A1/B ratio is associated with proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 250:957-962, 2012
12. Hegele RA, Harris SB, Zinman B, Hanley AJ, Connelly PW. Increased plasma apolipoprotein B-containing lipoproteins associated with increased urinary albumin within the microalbuminuria range in type 2 diabetes. *Clin Biochem* 32:143-148, 1999
13. Tseng CH. Apolipoprotein B is an independent risk factor for microalbuminuria in Taiwanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26:2965-2966, 2003
14. Matsumoto K, Fujita N, Nakamura K, Senoo T, Tominaga T, Ueki Y. Apolipoprotein B and insulin resistance are good markers of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 82:93-97, 2008
15. Dahlen EM, Lanne T, Engvall J, Lindstrom T, Grodzinsky E, Nystrom FH, Ostgren CJ. Carotid intima-media thickness and apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio in middle-aged patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 26:384-390, 2009
16. Martin SS, Qasim AN, Mehta NN, Wolfe M, Terembula K, Schwartz S, Iqbal N, Schutta M, Bagheri R, Reilly MP. Apolipoprotein B but not LDL cholesterol is associated with coronary artery calcification in type 2 diabetic whites. *Diabetes* 58:1887-1892, 2009
17. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Hovingh GK, Mora S, Pedersen TR, Larosa JC, Welch KM, Amarenco P, Demicco DA, Tonkin AM, Sullivan DR, Kirby A, Colhoun HM, Hitman GA, Betteridge DJ, Durrington PN, Clearfield MB, Downs JR, Gotto AM Jr, Ridker PM, Kastelein JJ. Levels and changes of HDL cholesterol and apolipoprotein A-I in relation to risk of cardiovascular events among statin-treated patients: a meta-analysis. *Circulation* 128:1504-1512, 2013
18. Ballantyne CM, Blazing MA, Hunninghake DB, Davidson MH, Yuan Z, DeLucca P, Ramsey KE, Hustad CM, Palmisano J. Effect on high-density lipoprotein cholesterol of maximum dose simvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: results of the Comparative HDL Efficacy and Safety Study (CHESS). *Am Heart J* 146:862-869, 2003

19. Jones PH, Hunninghake DB, Ferdinand KC, Stein EA, Gold A, Caplan RJ, Blasetto JW; Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin Study Group. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. *Clin Ther* 26:1388-1399, 2004
20. Lamon-Fava S, Diffenderfer MR, Barrett PH, Buchsbaum A, Matthan NR, Lichtenstein AH, Dolnikowski GG, Horvath K, Asztalos BF, Zago V, Schaefer EJ. Effects of different doses of atorvastatin on human apolipoprotein B-100, B-48, and A-I metabolism. *J Lipid Res* 48:1746-1753, 2007
21. Guyton JR, Betteridge DJ, Farnier M, Leiter LA, Lin J, Shah A, Johnson-Levonas AO, Brudi P. Achievement of recommended lipid and lipoprotein levels with combined ezetimibe/statin therapy versus statin alone in patients with and without diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 8:160-172, 2011
22. Pang J, Chan DC, Hamilton SJ, Tenneti VS, Watts GF, Barrett PH. Effect of niacin on high-density lipoprotein apolipoprotein A-I kinetics in statin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34:427-432, 2014
23. d'Emden MC, Jenkins AJ, Li L, Zannino D, Mann KP, Best JD, Stuckey BG, Park K, Saltevo J, Keech AC; FIELD Study Investigators. Favourable effects of fenofibrate on lipids and cardiovascular disease in women with type 2 diabetes: results from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 57:2296-2303, 2014
24. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106:3143-3421, 2002
25. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, Witztum JL: Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 51:1512-1524, 2008
26. Associazione Medici Diabetologi - Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014.
27. Ganda OP, Jumes CG, Abrahamson MJ, Molla M. Quantification of concordance and discordance between apolipoprotein-B and the currently recommended non-HDL-cholesterol goals for cardiovascular risk assessment in patients with diabetes and hypertriglyceridemia. *Diabetes Res Clin Pract* 97:51-6,

4. AUTOANTICORPI SPECIFICI DEL DIABETE AUTOIMMUNE

RACCOMANDAZIONI

Il dosaggio degli autoanticorpi IAA va effettuato limitatamente alla fascia di età infantile/adolescenziale al momento della diagnosi e comunque dopo aver iniziato la terapia insulinica da non più di 10-15 giorni, nei casi in cui sia necessario porre una diagnosi differenziale con diabete neonatale, MODY, forme di diabete genetico e ove non sia evidente da un punto di vista clinico la diagnosi di T1DM.

(Livello di prova III; Forza della raccomandazione A)

Il dosaggio degli autoanticorpi GAD rappresenta un importante ausilio diagnostico a tutte le età, ma in particolare nell'età infantile/adolescenziale, ove non sia chiara dal punto di vista clinico la diagnosi di T1DM.

(Livello di prova I; Forza della raccomandazione A)

Il dosaggio degli autoanticorpi GAD è raccomandato nei casi inquadrati come T2DM in cui l'esordio sia stato precoce (<50 anni), il fenotipo non è quello classico (esempio non sono presenti obesità, dislipidemia o ipertensione), soprattutto se la risposta alla terapia anti-diabetica orale è scarsa e coesistono malattie autoimmuni organo-specifiche.

(Livello di prova II; Forza della raccomandazione A)

COMMENTO

Il diabete mellito tipo 1 (T1DM) è una malattia autoimmune a suscettibilità poligenica determinata dalla distruzione delle beta-cellule pancreatiche (1). Gli autoanticorpi, rivolti verso la beta-cellula (ICA)(2), la decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD)(3), l'insulina (IAA)(4), la tirosina fosfatasi (IA-2A)(5), il trasportatore dello zinco 8 (ZnT8)(6), di cui almeno uno presente nel 95-98% del siero dei pazienti alla diagnosi (6), non sembrano avere un ruolo patogenetico diretto. Tuttavia la loro presenza nel siero li rende marcatori preziosi di malattia.

La presenza di autoanticorpi diabete specifici è stata messa in evidenza anche in alcuni pazienti con diagnosi di diabete di tipo 2 (T2DM)(7). Tale forma di diabete, definita successivamente LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), si caratterizza anche perché non richiede necessariamente terapia insulinica nei primi 6 mesi dal momento della diagnosi clinica (8). Il LADA costituisce in Italia circa il 5% del diabete diagnosticato come T2DM (9).

Nel T1DM la velocità di perdita di massa beta-cellulare condiziona l'esordio clinico e la sintomatologia caratterizzata da poliuria, polidipsia, dimagrimento fino alla chetoacidosi (10,11). Nei bambini/adolescenti con T1DM la presenza di iperglicemia e segni clinici di insulino-deficienza, nella maggior parte dei casi, non pone dubbi diagnostici e comunque la loro eventuale assenza in un bambino/adolescente con diagnosi clinica di T1DM non modifica il tipo di terapia (12).

In una minoranza di casi, più frequenti nella fascia di età tra 15 ed i 30 anni e nell'adulto, l'esordio clinico può avvenire, tuttavia, in assenza del caratteristico quadro sintomatologico (13). In tali casi solo la determinazione autoanticorpale permette di differenziare il T1DM dal T2DM. Il dosaggio degli autoanticorpi riveste inoltre un importante significato per la predizione di diabete nei familiari di primo grado. Per i soggetti LADA la determinazione di autoanticorpi diabete specifici ha un ruolo fondamentale in quanto la positività ad almeno un autoanticorpo, per lo più GAD, rappresenta il principale criterio diagnostico.

Bibliografia

1. Atkinson MA, Maclaren N. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 331:1428–1436, 1994
2. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 2:1279-1283, 1974

3. Baekkeskov S, Nielsen JH, Marnier B, Bilde T, Ludvigsson J, Lernmark Å. Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. *Nature* 298:167-9, 1982
4. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK, et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetes mellitus before insulin treatment. *Science*; 222:1337-9, 1983
5. Ellis TM, Schatz DA, Ottendorfer EW, Lan MS, Wasserfall C, Salisbury PJ, She JX, Notkins AL, Maclaren NK, Atkinson MA. The relationship between humoral and cellular immunity to IA-2 in IDDM. *Diabetes*; 47:566-9, 1998
6. Wenzlau JM1, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, Rewers M, Eisenbarth GS, Jensen J, Davidson HW, Hutton JC. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 104:17040-17045, 2007
7. Irvine WJ, Gray RS, McCallum CJ. Pancreatic islet-cell antibody as a marker for asymptomatic and latent diabetes and prediabetes. *Lancet* 2(7995):1097-102, 1976
8. Furlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, Harrison LC. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia* 48:2206-12, 2005
9. Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C, et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care* 30:932-8, 2007
10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*;36:S67-S74, 2013
11. SID/AMD (2014). Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014
12. Meschi F, Favalli V, Ferro G. Diagnosi del diabete nel bambino: quando pensare anche al diabete non-autoimmune. *Diabetologia* 42: 226-230, 2014
13. Pozzilli P, Guglielmi C, Caprio S, Buzzetti R. Obesity, autoimmunity, and double diabetes in youth. *Diabetes Care* 34 Suppl 2:S166-70, 2011

5. CALCIO

RACCOMANDAZIONI

Il dosaggio della calcemia non è un esame di routine nella gestione della malattia diabetica.

(Livello della prova: VI; Forza della raccomandazione: D)

Nei pazienti diabetici con osteoporosi di nuova diagnosi il dosaggio della calcemia è raccomandato.

(Livello della prova: VI; Forza della raccomandazione: B)

Nei pazienti diabetici è raccomandato un monitoraggio annuale della calcemia in corso di trattamento con vitamina D, soprattutto se viene utilizzato il calcitriolo.

(Livello della prova: I; Forza della raccomandazione: A)

In presenza di malattia renale cronica allo stadio 3b (GFR <45 ml/min per 1.73 m²) è raccomandato almeno una volta il dosaggio della calcemia insieme a fosforemia, PTH e fosfatasi alcalina.

(Livello della prova: VI; Forza della raccomandazione: A)

In presenza di malattia renale cronica allo stadio 3b (GFR <45 ml/min per 1.73 m²) è raccomandato il monitoraggio della calcemia, insieme a fosforemia, PTH e fosfatasi alcalina con intervalli temporali nelle valutazioni (es. 6 mesi) in relazione alla presenza di anomalie, alla progressione della malattia renale cronica e alla presenza di trattamento concomitante dell'iperfosforemia.

(Livello della prova: VI; Forza della raccomandazione: C)

COMMENTO

Vi è evidenza che il diabete mellito di tipo 1 (T1DM) e di tipo 2 (T2DM) è associato a aumentato rischio di fratture osteoporotiche (1,2). In particolare in maschi adulti oltre ad età, basso BMI, eccessiva assunzione di alcol, fumo, terapia steroidea, storia di fratture, storia di cadute nell'anno precedente, ipogonadismo, e storia di eventi cerebrovascolari, anche il diabete è associato in maniera indipendente a un aumentato rischio di fratture osteoporotiche (1). Il trattamento con glitazoni rappresenta una ulteriore condizione di rischio di fratture ma solo nelle donne (3).

La calcemia (corretta per l'albuminemia) rientra nelle procedure di routine del percorso diagnostico dell'osteoporosi, insieme con fosforemia, VES, creatininemia, emocromo, albuminemia e transaminasi (4).

Il trattamento con vitamina D, con e senza calcio, per la prevenzione delle fratture osteoporotiche nelle donne in postmenopausa e nei maschi anziani aumenta il rischio di ipercalcemia, in particolare se la forma impiegata è il calcitriolo (risk ratio 4.41, IC 2.14-9.09)(5), per cui è opportuno un monitoraggio della calcemia in corso di trattamento, in particolare con calcitriolo.

Nelle fasi avanzate della nefropatia diabetica si osserva un progressivo declino della funzione renale che dallo stadio 3 si accompagna a deterioramento della omeostasi minerale con possibile comparsa di iperfosforemia, elevati livelli di PTH, bassi livelli di vitamina 1,25(OH)2D, e ipocalcemia, con associate alterazioni ossee e calcificazioni extrascheletriche in un quadro di disordine minerale e osseo da malattia renale cronica con implicazioni prognostiche negative (6).

Per quanto le evidenze sui vantaggi del trattamento di queste alterazioni siano limitate a studi osservazionali e prevalentemente a pazienti in dialisi, le linee guida nefrologiche raccomandano il dosaggio di calcemia, fosforemia, PTH e fosfatasi alcalina in presenza di GFR <45 ml/min allo scopo di determinarne i valori basali, mentre non formulano indicazioni sulla frequenza di monitoraggio per la mancanza di evidenze di beneficio (7). Viene suggerito come ragionevole di ripetere nello stadio 3 calcemia e fosforemia ogni 6-12 mesi, e nello stadio 4 ogni 3-6 mesi con misurazioni annuali del PTH e di intensificare i controlli in presenza di anomalie o di progressione della malattia renale, o in corso di trattamento dell'iperfosforemia (6).

Bibliografia

1. Drake MT, Murad MH, Mauck KF, Lane MA, Undavalli C, Elraiyah T, Stuart LM, Prasad C, Shahrour A, Mullan RJ, Hazem A, Erwin PJ, Montori VM. Clinical review. Risk factors for low bone mass-related fractures in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 97:1861-70, 2012
2. Carnevale V, Romagnoli E, D'Erasmus L, D'Erasmus E. Bone damage in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 24:1151-7, 2014
3. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ*. 180:32-9, 2009
4. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 24:23-57, 2013
5. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in postmenopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD000227, 2014
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 113:S1-130, 2009
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 3:1-150, 2013

6. C-PEPTIDE

RACCOMANDAZIONI

La misurazione dei livelli ematici di C-peptide non può essere considerata un esame di routine nel diabete.

(Livello di evidenza: VI; Forza della raccomandazione: D)

La misurazione del C-peptide è indicata quando vi è incertezza sulla tipologia del diabete, soprattutto se questa informazione può influenzare la scelta terapeutica.

(Livello di evidenza: III; Forza della raccomandazione: B)

COMMENTO

La valutazione della funzione beta-cellulare non è semplice e non va considerata routinaria nel diabete (1). La misurazione del C-peptide plasmatico viene talora preferita alla misurazione dell'insulinemia per valutare la funzione β -cellulare (2). Questo accade ovviamente sempre nei pazienti in terapia insulinica dal momento che l'insulina somministrata a scopo terapeutico costituisce parte di quella misurata con i comuni metodi di determinazione dell'insulinemia, così che il risultato riflette la somma dell'insulina esogena+endogena (3).

Il C-peptide non ha un metabolismo epatico come l'insulina ma un catabolismo renale (4). Di conseguenza, i suoi livelli circolanti possono risultare più alti nei pazienti con insufficienza renale (5).

Il C-peptide può essere misurato a digiuno, su campione random o dopo stimolo con glucagone, glucosio o pasto misto. Quest'ultimo approccio è meglio tollerato rispetto al test con glucagone ma richiede più tempo (1-2 ore rispetto a 5-10 minuti). I risultati del test con glucosio orale o pasto misto possono però essere utilizzati in modelli matematici per derivare misurazioni più solide esaustive della secrezione beta-cellulare. Tale approccio è comunque riservato ai contesti scientifici più che a quelli clinici per la complessità della modellistica, oltre che per i costi (6).

La misurazione del C-peptide può essere talora utile in caso di incertezza sul tipo di diabete. Livelli di C-peptide a digiuno <0.20 nmol/l sono indicativi di grave deficit insulinico e si riscontrano tipicamente nel diabete tipo 1 (T1DM). Valori <0.60 nmol/l suggeriscono una possibile diagnosi di T1DM ma anche nel diabete tipo 2 (T2DM) di lunga durata i livelli di C-peptide possono scendere sotto tale soglia (7).

Il C-peptide può essere utile per distinguere un sottotipo di T1DM definito "fulminante" e caratterizzato da insorgenza improvvisa, marcata iperglicemia, chetoacidosi e coma, con HbA1c normale o quasi normale, assenza di autoanticorpi, coinvolgimento del pancreas esocrino e C-peptide ≤ 0.033 nmol/l (8).

Un livello di C-peptide ≥ 0.20 nmol/l dopo prelievo ematico casuale in pazienti inquadrati come T1DM, con malattia diagnosticata prima dei 30 anni e con oltre 3 anni di durata è compatibile con un MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), soprattutto in presenza di storia familiare tipica. La diagnosi dovrà essere però confermata mediante specifici test genetici. Il C-peptide appare invece poco utile per differenziare il MODY dal T2DM.

Indipendentemente dalla classificazione eziologica, un severo deficit di funzione beta-cellulare, definito da un C-peptide <0.20 nmol/l dopo pasto misto o <0.08 nmol/l a digiuno costituisce sempre un'indicazione al trattamento con insulina (9).

Poche evidenze giustificano la misura del C-peptide per predire la risposta al trattamento instaurato nei pazienti con T2DM non-insulino trattati. Al contrario essa può essere utile per identificare pazienti con T2DM insulino-trattati con una funzione β -cellulare ancora buona e nei quali potrebbe essere possibile sostituire totalmente o parzialmente la terapia insulinica con altri farmaci anti-iperglicemici (9).

In pazienti prone alla chetosi ma non affetti da T1DM, senza autoanticorpi contro le beta-cellule, livelli di C-peptide preservati (a digiuno > 0.33 nmol/l o dopo stimolo con glucagone >0.50 nmol/l) suggeriscono una discreta probabilità che, dopo la risoluzione della chetoacidosi, si possa avere, anche dopo 1 anno, un buon controllo glicemico senza trattamento insulinico (50% dei caucasici), rispetto a quelli con C-peptide basso (10).

I pazienti con T1DM anche con modesta funzione β -cellulare residua misurata con il C-peptide dimostrano un migliore controllo glicemico, meno ipoglicemie e minore incidenza di complicanze microvascolari (retiniche) (11).

Bibliografia

1. Sacks DB. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 34:e61-69, 2011
2. Brandenburg D. History and diagnostic significance of C-peptide. *Exp Diabetes Res* 2008: 576862, 2008
3. Heald AH, Bhattacharya B, Cooper H, Ullah A, McCulloch A, Smellie S, Wark G. *Ann Clin Biochem* 43: 306-8, 2006
4. Van Cauter E, Mestrez F, Sturis J, Polonsky KS. Estimation of insulin secretion rates from C-peptide levels. Comparison of individual and standard kinetic parameters for C-peptide clearance. *Diabetes* 41: 368–377, 1992
5. Abe M, Okada K, Matsumoto K. Plasma insulin and C-peptide concentrations in diabetic patients undergoing hemodialysis: comparison with five types of high-flux dialyzer membranes. *Diabetes Res Clin Pract* 82: e17–19, 2008
6. Greenbaum CJ, Mandrup-Poulsen T, McGee PF, Battelino T, Haastert B, Ludvigsson J et al. Mixed-meal tolerance test versus glucagon stimulation test for the assessment of beta-cell function in therapeutic trials in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 31: 1966–1971, 2008
7. Berger B, Stenstrom G, Sundkvist G. Random C-peptide in the classification of diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 60: 687– 693, 2000
8. Tanaka S, Endo T, Aida K, et al. Distinct diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes based on serum C-peptide response and HbA1c levels at onset. *Diabetes Care* 27: 1936-41, 2004
9. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med* 30: 803–817, 2013
10. Maldonado MR, Otiniano ME, Cheema F, Rodriguez L, Balasubramanyam A. Factors associated with insulin discontinuation in subjects with ketosis-prone diabetes but preserved beta- cell function. *Diabet Med* 22: 1744–1750, 2005
11. Sjoberg S, Gunnarsson R, Gjotterberg M, Lefvert AK, Persson A, Ostman J. Residual insulin production, glycaemic control and prevalence of microvascular lesions and polyneuropathy in long-term type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 30: 208–213, 1987

7. CREATINCHINASI (CK)

RACCOMANDAZIONI

Il monitoraggio della CK durante terapia con statine non è raccomandato.

(Livello di evidenza: I; Forza della raccomandazione: D)

Il CK va misurato solo nel caso di sospetta miopatia da statine.

(Livello di evidenza: I; Forza della raccomandazione: B)

Il dosaggio della CK può essere considerato ragionevole prima di avviare una terapia ipolipidemizzante ma non è raccomandato.

(Livello di evidenza: VI; Forza della raccomandazione: C)

COMMENTO

La creatinchinasi (CK) o creatin-fosfo-chinasi (CPK) è un enzima prodotto da vari tessuti in 3 isoforme (CK-MM, CK-BB, CK-MB) derivanti dall'unione di 2 subunità (B: brain; M: muscle); inoltre esistono 2 forme mitocondriali (ubiquitaria e sarcomerica) (1,2). L'isoenzima CK-BB è localizzato prevalentemente a livello cerebrale (>95%): il suo dosaggio nel plasma è di limitata importanza. L'isoenzima CK-MM è tipico della muscolatura scheletrica (circa 90%). Nel miocardio sono presenti entrambi gli isoenzimi: CK-MM (60%) e CK-MB (40%).

La quantificazione delle CK-MB viene utilizzata per la diagnosi differenziale del dolore toracico, per escludere o confermare un danno miocardico.

Valori elevati di CK sono osservati in corso di distrofia muscolare, dermatomiosite, polimiosite, rabdomiolisi, esiti di traumatismo, infarto miocardico (ma anche miocardite), ictus cerebrale o convulsioni (nel Parkinson i livelli sono solitamente normali), embolia polmonare, ipertermia maligna, malattie infettive (tetano, tifo), sindrome di Reye, ipotiroidismo e ipertiroidismo clinicamente manifesto, traumi da sport da contatto, da incidenti stradali, iniezioni intramuscolari, interventi chirurgici, punture d'insetto, scottature e ustioni. Valori falsamente elevati possono essere dovuti ad interferenze di dosaggio per la presenza di Macro-CK (3). Nel diabete, una causa di aumento della CK è la nefropatia con insufficienza renale. Discriminante, in tal caso, è la valutazione del filtrato glomerulare: la mancanza di sintomatologia clinica e di farmaci potenzialmente interferenti sono dirimenti nel richiedere un approfondimento al laboratorio.

Tutte le statine possono determinare un aumento della CK per miopatia ma il fenomeno è limitato a <5% dei trattati. Non è stato mai osservato che la miopatia da statine sia più frequente fra i diabetici che fra i non diabetici. Durante terapia con statine l'attenzione dovrebbe essere rivolta alla comparsa di eventuale sintomatologia dolorosa (mialgie, artromialgie) mentre il monitoraggio della CK non è ritenuto necessario (4), anche se una determinazione prima dell'avvio della terapia potrebbe essere utile per eventuali confronti qualora si dovesse eseguire il dosaggio per sospetta miopatia. In tal caso va considerata la sospensione del farmaco se CK >10 volte rispetto al limite superiore di normalità (ULN) o presenza di rabdomiolisi o persistenza di sintomi non tollerabili (anche se CK <10 volte ULN). Se CK inferiori a tale limite, si potranno effettuare cambiamenti terapeutici (statine a diverso metabolismo o uso di altri farmaci ipolipemizzanti) (5).

Bibliografia

1. Kuby SA and Noltmann EA. ATP-creatine transphosphorylase. In: Boyer, P.D., Lardy, H. and Myrbäck, K. (Eds), The Enzymes, 2nd Ed, vol. 6, Academic Press, New York, pp. 515–603, 1962
2. Kuby SA, Palmieri RH, Okabe K, Cress MC, Yue RH. Studies on adenosine triphosphate transphosphorylases. XVII. A physicochemical comparison of the ATP-creatine transphosphorylase (creatine kinase) isozymes from man, calf, and rabbit. Journal of Protein Chemistry 2: 469-488, 1983

3. Lee KN, Csako G, Bernhardt P, Elin RJ. Relevance of macro creatine kinase type 1 and type 2 isoenzymes to laboratory and clinical data. *Clin Chem* 40: 1278-1283, 1994.
4. Wiklund O, Pirazzi C, Romeo S. Monitoring of Lipids, Enzymes, and Creatine Kinase in Patients on Lipid-Lowering Drug Therapy. *Curr Cardiol Rep* 15:397, 2013
5. Bitzur R, Cohen H, Kamari Y, Harats D. Intolerance to Statins: Mechanisms and Management. *Diabetes Care* 36 (Supplement 2): S325-S330, 2013

8. ENZIMI EPATICI (AST, ALT, GGT)

RACCOMANDAZIONI

E' raccomandato un dosaggio degli enzimi epatici al momento della diagnosi di diabete e poi con cadenza annuale o biennale. Il dosaggio dovrà essere più frequente se i valori sono patologici o se è stata evidenziata steatosi epatica all'ecografia dell'addome.

(Livello di evidenza: III; Forza della raccomandazione: B)

E' opportuno un dosaggio annuale delle transaminasi (eventualmente solo ALT) e della GGT prima di avviare e in corso di trattamento cronico con statine.

(Livello di evidenza: VI; Forza della raccomandazione: C)

COMMENTO

Le transaminasi (AST, ALT) e la gamma-glutamyl-transpeptidasi GGT sono usate nella pratica clinica soprattutto al fine di evidenziare la presenza di un danno/patologia epatica di qualsiasi eziologia. Le transaminasi sono prevalentemente indicatori di citolisi epatocitaria mentre la GGT è un indicatore soprattutto di colestasi (1). I valori normali delle transaminasi e della GGT nel sangue variano a seconda dei laboratori e delle metodiche analitiche utilizzate.

Esiste una forte associazione fra livelli moderatamente elevati di GGT e/o transaminasi ed aumentato rischio di mortalità e di sviluppare eventi cardiovascolari e diabete tipo 2 (1-3). Il Verona Diabetes Study ed altri studi hanno anche documentato che il rischio di morte per cirrosi è significativamente più elevato nei diabetici rispetto alla popolazione generale (4-6). I pazienti con diabete hanno anche un rischio più elevato di sviluppare cirrosi, insufficienza epatica e necessità di trapianto (7). In un recente database amministrativo sulle cause di decesso dei soggetti residenti in Veneto, è stato dimostrato che i diabetici hanno un rischio più che doppio di morire per cause epatiche rispetto alla popolazione generale; tale aumento di rischio coinvolgeva tutte le principali cause di epatopatia: l'abuso alcolico, le epatiti virali e, specialmente, le cause non-alcoliche e non virali, che sono largamente attribuibili all'epatopatia steatosica non alcolica (NAFLD) (8). Ad oggi, la NAFLD rappresenta la causa più frequente di epatopatia cronica nella pratica clinica. Circa il 60-70% dei pazienti con diabete tipo 2 sono affetti da NAFLD (9-11). E' noto che la NAFLD nei pazienti con diabete determina un aumento di circa 2-4 volte del rischio di mortalità totale ed un incremento di oltre 20 volte del rischio di morte per cause epatiche (9-11). Diversi studi hanno inoltre dimostrato una significativa associazione tra diabete, NAFLD e aumentato rischio di sviluppare eventi cardiovascolari e insufficienza renale cronica (12-14).

Per quanto riguarda il rapporto fra uso di statine e rischio di epatotossicità, è stato chiaramente dimostrato che l'elevazione delle transaminasi è un evento che si presenta raramente (0.5-2% dei casi ed è in relazione alla dose del farmaco) nei pazienti trattati con statine (15). Tuttavia, varie Società scientifiche raccomandano un periodico controllo delle transaminasi durante il trattamento con statine (ed in caso di variazione della posologia) e la sospensione della terapia solo per incrementi delle transaminasi oltre 3 volte i limiti superiori di normalità (15,16).

Bibliografia

1. Targher G. Elevated serum gamma-glutamyltransferase activity is associated with increased risk of mortality, incident type 2 diabetes, cardiovascular events, chronic kidney disease and cancer – a narrative review. *Clin Chem Lab Med* 48: 147–157, 2010
2. Fraser A, Harris R, Sattar N, et al. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. *Diabetes Care* 32:741–750, 2009
3. Kunutsor SK, Apekey TA, Khan H. Liver enzymes and risk of cardiovascular disease in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis* 236: 7–17, 2014

4. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, et al. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 22:756–761, 1999
5. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 364: 829–841, 2011
6. Campbell PT, Newton CC, Patel AV, et al. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. adults. *Diabetes Care* 35: 1835–1844, 2012
7. Porepa L, Ray JG, Sanchez-Romeu P, et al. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease. *CMAJ* 182: E526–531, 2010
8. Zoppini G, Fedeli U, Gennaro N, et al. Mortality from chronic liver diseases in diabetes. *Am J Gastroenterol* 109: 1020–1025, 2014
9. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10: 330–344, 2013
10. Smith BW, Adams LA. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 7: 456–465, 2011
11. Williams KH, Shackel NA, Gorrell MD, et al. Diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a pathogenic duo. *Endocr Rev* 34: 84–129, 2013
12. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 363: 1341–1350, 2010
13. Targher G, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 483–495, 2013
14. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, et al. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 59: 1174–1197, 2014
15. Catapano AL, Reiner Z, DeBacker G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 217: 3–46, 2011
16. Terry A. Jacobson, MD, FNLA, Chair, The NLA Task Force on Statin Safety – 2014 Update*. NLA Task Force on Statin Safety - 2014 update. *Journal of Clinical Lipidology* 8, S1–S4, 2014

9. ESAME FISICO-CHIMICO DELLE URINE

RACCOMANDAZIONI

La glicosuria non è raccomandata per lo screening del diabete né per il monitoraggio del compenso glicemico.

(Livello di prova: VI; Forza della raccomandazione: D)

La chetonuria non deve essere utilizzata per diagnosticare o monitorare il decorso di un coma chetoacidotico ma può essere utile nell'inquadrare il diabete all'esordio perché una forte positività suggerisce che si tratta di diabete tipo 1.

(Livello di prova VI; Forza della raccomandazione: C)

L'esame fisico-chimico delle urine non è raccomandato per lo screening della micro/macroalbuminuria.

(Livello di prova: VI; Forza della raccomandazione D)

L'esecuzione dell'esame fisico-chimico delle urine per documentare una positività per nitriti ed esterasi leucocitaria è raccomandata esclusivamente nei pazienti diabetici con sintomi/segni clinici suggestivi di IVU ma non per la ricerca della batteriuria asintomatica.

(Livello di prova: VI; Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

L'esame fisico-chimico di un campione urinario fresco dà luogo a risultati poco sensibili ed accurati e queste ne limita spesso l'utilità clinica. In particolare, la glicosuria non riflette in modo accurato i valori glicemici e non fornisce informazioni al di sotto della soglia glicemica di 180 mg/dl (1,2). Il test al nitroprussiato, usato per la determinazione dei corpi chetonici nelle urine, non rileva il beta-idrossibutirrato e fattori preanalitici (pH urine, presenza di infezioni delle vie urinarie (IVU), uso di ACE-inibitori) possono generare sia falsi negativi che falsi positivi (1).

L'esame fisico-chimico delle urine non ha sufficiente sensibilità analitica per consentire la rilevazione della microalbuminuria (1). Nei pazienti con macroalbuminuria, l'esame è solitamente positivo, ma il risultato è semiquantitativo, impreciso, non standardizzato e fortemente influenzato dal grado di concentrazione delle urine, con conseguente possibilità di falsi positivi e negativi (1,3-6). Pertanto, la sua positività non esime dalla necessità di eseguire un test di screening come il rapporto albuminuria/creatininuria (ACR) o la determinazione dell'escrezione renale di albuminuria su raccolta urinaria (AER).

Spesso l'esame fisico-chimico delle urine viene richiesto prima della esecuzione del test di screening della microalbuminuria al fine di escludere la presenza di infezione delle vie urinarie (IVU). Tuttavia, solo le IVU sintomatiche che possono essere diagnosticate clinicamente sono considerate un fattore confondente nella diagnosi di albuminuria (5), mentre la batteriuria asintomatica non altera l'albuminuria (7-11) e il Working Group on Standardization of Albumin in Urine non raccomanda di escluderne la presenza per confermare la diagnosi di albuminuria (12).

E' stato suggerito che l'esame fisico-chimico delle urine può essere utile nel guidare la scelta del tipo di test di screening per la nefropatia: l'AER, che è più accurata dell'ACR, dovrebbe essere preferita in caso di riscontro di proteinuria all'esame fisico-chimico delle urine (13). Tuttavia, la buona performance dell'ACR e un recente studio che ha dimostrato la superiorità dell'ACR rispetto all'esame fisico-chimico delle urine + ACR in un modello economico di costo-efficacia (14) suggeriscono di richiedere direttamente l'ACR senza preliminarne l'esecuzione dell'esame fisico-chimico delle urine (5).

Una positività per i nitriti e l'esterasi leucocitaria consentono, nel paziente diabetico con sintomi/segni di IVU di avvalorare l'ipotesi diagnostica. Al contrario, non vi è indicazione all'esecuzione di accertamenti, incluso l'esame fisico-chimico delle urine, per porre diagnosi di batteriuria asintomatica (ASB) in quanto il trattamento di quest'ultima con antibiotici non riduce il rischio di IVU sintomatiche o di ospedalizzazione per IVU (15).

Bibliografia

1. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 57:e1-e47, 2011
2. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM, Sacks DB. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 27:1761-73, 2004
3. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, Sandberg S, Aakre KM, McQueen MJ, Itoh Y, Lieske JC, Secombe DW, Jones G, Bunk DM, Curhan GC, Narva AS; National Kidney Disease Education Program-IFCC Working Group on Standardization of Albumin in Urine. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem* 55:24-38, 2009
4. Dube J, Girouard J, Leclerc P, Douville P. Problems with the estimation of urine protein by automated assays. *Clin Biochem* 38:479-85, 2005
5. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 3:136-50, 2013
6. Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? *Ann Clin Biochem* 46:205-17, 2009
7. Carter JL, Tomson CR, Stevens PE, Lamb EJ. Does urinary tract infection cause proteinuria or microalbuminuria? A systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 21:3031-37, 2006
8. Renko MI, Tapanainen P, Tossavainen P, Pokka T, Uhari M. Meta-analysis of the significance of asymptomatic bacteriuria in diabetes. *Diabetes Care* 34:230-35, 2011
9. Kramer CK, Azevedo MJ, Teló G, Gross JL. Albuminuria is not associated with bacteriuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Nephron Clin Pract* 120:c54-8, 2012
10. Kramer CK, Camargo J, Ricardo ED, Almeida FK, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Does bacteriuria interfere with albuminuria measurements of patients with diabetes? *Nephrol Dial Transplant* 24:1193-96, 2009
11. Hernandez C, Simo R. Albumin excretion rate is not affected by asymptomatic urinary tract infection: a prospective study. *Diabetes Care* 27:1565-69, 2004
12. White SL, Yu R, Craig JC, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Diagnostic accuracy of urine dipsticks for detection of albuminuria in the general community. *Am J Kidney Dis* 58:19-28, 2011
13. Younes N, Cleary PA, Steffes MW, de Boer IH, Molitch ME, Rutledge BN, Lachin JM, Dahms W; DCCT/EDIC Research Group. Comparison of urinary albumin-creatinine ratio and albumin excretion rate in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:1235-42, 2010
14. National Institute for Health and Care Excellence. NICE clinical guideline 73. Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Early Identification and Management in Adults in Primary and Secondary Care. 2008
15. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M; Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 347:1576-83, 2002

10. ESAME EMOCROMOCITOMETRICO

RACCOMANDAZIONI

Allo stato attuale delle conoscenze è raccomandato valutare l'esame emocromocitometrico nei diabetici con insufficienza renale moderata/grave (eGFR <45 ml/min) e di monitorarlo con cadenza semestrale/annuale se alterato.

(Livello di prova: III; Forza della raccomandazione: B)

L'esame emocromocitometrico non è raccomandato in presenza di normale funzione renale o di lieve insufficienza.

(Livello di prova: VI; Forza della raccomandazione: B)

La ricerca dell'anemia non è indicata a meno che non siano presenti elementi clinici sospetti.

(Livello di prova: VI; Forza della raccomandazione: D)

COMMENTO

Il trattamento a lungo termine con metformina è una causa potenziale di carenza di vitamina B12 ed è stato associato anche a diminuite concentrazioni sieriche di folato (1). Entrambi i fenomeni possono contribuire allo sviluppo di anemia. Tuttavia attualmente non ci sono chiare indicazioni a operare una ricerca sistematica dell'anemia e del deficit di vitamina B12 o folato nei pazienti in trattamento con metformina. Un aumento del volume corpuscolare medio degli eritrociti (MCV o Mean Corpuscular Volume) deve fare sospettare una carenza di vitamina B12 o folato. Da notare che il diabete tipo 1 (T1DM) e il LADA possono associarsi ad altre manifestazioni di autoimmunità fra cui l'anemia perniciosa con carenza di vitamina B12 e la gastrite cronica autoimmune con eventuale carenza nell'assorbimento del ferro e conseguente anemia. In questo ultimo caso l'MCV è basso.

L'iperglicemia non causa anemia ma questa alterazione si sviluppa comunemente nell'insufficienza renale cronica di cui il diabete è una delle cause più frequenti nel mondo occidentale. E' stato riscontrato che in pazienti con nefropatia diabetica l'anemia si sviluppa più precocemente ed è più grave rispetto a pazienti con nefropatia da altre cause (2,3). A parità di funzione renale nei diabetici l'anemia è due volte più frequente rispetto ai non diabetici (4). L'anemia può essere presente nei pazienti diabetici anche in assenza di albuminuria (5,6).

E' stata anche rilevata un'associazione tra anemia e aumentato rischio di comparsa e progressione delle complicanze croniche del diabete, incluse nefropatia e retinopatia (7-13). In un recente studio è stata trovata un'alta incidenza di anemia in pazienti con ulcere al piede (14). Pertanto alcuni autori hanno suggerito nei pazienti diabetici, anche in quelli senza nefropatia, uno screening regolare per l'anemia al fine di ritardare la progressione delle complicanze vascolari (15).

In caso di alterazioni importanti della funzione renale (eGFR <60 o, in secondo un criterio più stringente, <45 ml/min x 1.73 mq), è utile cercare l'anemia, mentre ciò non è giustificato nei diabetici con una normale funzione renale. L'anemia della nefropatia è spesso attribuibile a deficit di eritropoietina e si avvantaggia dal trattamento con tale ormone. Non è chiaro, tuttavia, quanto tale trattamento possa influenzare lo sviluppo e la progressione delle complicanze del diabete e quindi gli esiti.

Bibliografia

1. Sahin M, Tutuncu NB, Ertugrul D, Tanaci N, Guvener ND. Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 21: 118–123, 2007
2. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT et al. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 24:495–499, 2001
3. Ishimura E, Nishizawa Y, Okuno S et al. Diabetes mellitus increases the severity of anemia in non-dialyzed patients with renal failure. *J Nephrol* 11:83–86, 1998

4. Astor BC, Muntner P, Levin A et al. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch Intern Med* 162:1401–1408, 2002
5. Craig KJ, Williams JD, Riley SG et al. Anemia and diabetes in the absence of nephropathy. *Diabetes Care* 28:1118–1123, 2005
6. Brito PL, Fioretto P, Drummond K et al. Proximal tubular basement membrane width in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 53:754–761, 1998
7. Thomas MC, Tsalamandris C, MacIssaac R, Jerums G. Anemia in diabetes; an emerging complication of microvascular disease. *Current Diabetes Reviews* 1:107–126, 2005
8. Keane WF, Lyle PA. Recent advances in management of type 2 diabetes and nephropathy: lessons from the RENAAL study. *Am J Kidney Dis* 41:S22–S25, 2003
9. Rossing K, Christensen PK, Hovind P et al. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 66:1596–1605, 2004
10. Ueda H, Ishimura E, Shoji T et al. Factors affecting progression of renal failure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26:1530–1534, 2003
11. Yokoyama H, Tomonaga O, Hirayama M et al. Predictors of the progression of diabetic nephropathy and the beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in NIDDM patients. *Diabetologia* 40:405–411, 1997
12. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39:233–252, 1998
13. Qiao Q, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laara E. The relationship between hemoglobin levels and diabetic retinopathy. *J Clin Epidemiol* 50:153–158, 1997
14. Wright JA, Oddy MJ, Richards T. Presence and Characterisation of Anaemia in Diabetic Foot Ulceration. *Anemia* 2014:104214, 2014
15. Cawood TJ, Buckley U, Murray A et al. Prevalence of anaemia in patients with diabetes mellitus. *Irish Journal of Medical Science* 175: 25–27, 2006

11. FIBRINOGENO

RACCOMANDAZIONI

Il dosaggio del fibrinogeno non deve essere considerato un esame di routine nei pazienti con diabete. E' raccomandato solo nei pazienti con specifici disturbi emocoagulativi.

(Livello di evidenza: VI; Forza della raccomandazione: D)

COMMENTO

Il fibrinogeno è un fattore essenziale della coagulazione ed è sintetizzato dal fegato. Il dosaggio del fibrinogeno è usato nella pratica clinica per indagare le cause di alcuni disturbi emocoagulativi (principalmente caratterizzati da episodi di emorragia inspiegabile o prolungata o in presenza di PT e/o APTT allungati) e come ausilio diagnostico e monitoraggio terapeutico nella coagulazione intra-vascolare disseminata.

I dati epidemiologici che hanno valutato la relazione fra livelli circolanti di fibrinogeno e rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare nella popolazione diabetica sono pochi, a fronte dei maggiori dati che sono disponibili in letteratura nella popolazione generale (1,2). Nello studio di Casale Monferrato è stato dimostrato che livelli moderatamente elevati di fibrinogeno sono un predittore indipendente di aumentata mortalità cardiovascolare in un campione di circa 1500 pazienti con diabete tipo 2 che sono stati seguiti per 11 anni (3). In una recente meta-analisi, che includeva 9 studi prospettici di popolazione condotti in Inghilterra e in Scozia (4), è stato documentato una significativa associazione fra livelli di fibrinogeno e aumentato rischio di mortalità totale e cardiovascolare sia nei diabetici che nei non diabetici. Tali associazioni rimanevano significative anche dopo aggiustamento per i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare. Tuttavia, questo studio ha anche dimostrato che il dosaggio del fibrinogeno non fornisce alcuna informazione aggiuntiva nella predizione del rischio di mortalità totale/cardiovascolare in aggiunta ai tradizionali fattori di rischio (4). Tali conclusioni sono state confermate anche da altri autori (5). Recentemente, in un'analisi post-hoc dello studio ADVANCE è stato osservato che i livelli di fibrinogeno non predicavano significativamente gli eventi cardiovascolari fatali e non fatali né lo sviluppo di complicanze micro-vascolari, dopo aggiustamento per i fattori di rischio cardiovascolare concomitanti (6). Ad oggi, non è quindi del tutto chiaro se livelli moderatamente elevati di fibrinogeno siano un reale fattore di rischio causale o un semplice marcatore di rischio di malattia aterosclerotica (7). Inoltre, non sono disponibili in letteratura trials clinici di intervento che abbiano specificatamente valutato se la riduzione del fibrinogeno di per sé si associ ad una riduzione degli eventi cardiovascolari nella popolazione diabetica.

Bibliografia

1. Danesh J, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 279: 1477–1482, 1998
2. Danesh J, Lewington S, Thompson SG, et al., Fibrinogen Studies Collaboration. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 294:1799–1809, 2005
3. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al; Casale Monferrato Study. Fibrinogen and AER are major independent predictors of 11-year cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetologia* 48: 427–434, 2005
4. Kengne AP, Czernichow S, Stamatakis E, et al. Fibrinogen and future cardiovascular disease in people with diabetes: aetiological associations and risk prediction using individual participant data from nine community-based prospective cohort studies. *Diab Vasc Dis Res* 10: 143–151, 2013
5. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, et al. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 367: 1310–1320, 2012

6. Lowe G, Woodward G, Hillis G, et al. Circulating inflammatory markers and the risk of vascular complications and mortality in people with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease or risk factors: the ADVANCE Study. *Diabetes* 63: 1115–1123, 2014
7. Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, et al. Fibrinogen and cardiovascular disease: Genetics and biomarkers. *Blood Rev* 25: 239–245, 2011

12. FRUTTOSAMINA

RACCOMANDAZIONI

Il dosaggio della fruttosamina non è raccomandato nel monitoraggio del diabete se non in situazioni rare in cui non sia affidabile il dosaggio della HbA1c e non sia possibile implementare un monitoraggio glicemico domiciliare.

(Livello di prova: VI; Forza della raccomandazione: D)

COMMENTO

La fruttosamina (1-amino-1-deossi-fruttosio, chiamata anche isoglucosamina, sintetizzata per la prima volta nel 1886) è una cheto-amina che deriva dal legame del fruttosio a proteine (soprattutto albumina) attraverso un processo di glicazione con formazione intermedia di una base instabile di Schiff e successivo riarrangiamento Amadori (1). Dal momento che l'emivita dell'albumina è 2-3 settimane, la fruttosamina riflette la glicemia media all'incirca delle 2 settimane precedenti il prelievo. È intuitivo che un limite del dosaggio della fruttosamina sono i valori falsamenti bassi che si riscontrano in caso di ipoalbuminemia (insufficienza epatica, sindrome nefrosica, enteropatia proteino-disperdente). Un altro grande limite è che il suo dosaggio, diversamente da quello della HbA1c, non è mai stato standardizzato. Il confronto fra misurazioni fatte in laboratori diversi non è quindi attuabile. Precisione e accuratezza del singolo dosaggio restano poi incerti.

Non ci sono linee guida per l'uso della fruttosamina accanto o in alternativa alla glicemia, alla HbA1c e al monitoraggio domiciliare della glicemia. In teoria, la fruttosamina può essere considerata utile tutte le volte che c'è bisogno di un indice integrato del controllo glicemico a breve termine (2). Ad esempio se si desidera verificare l'efficacia di una modifica della terapia anti-iperglicemizzante una paio di settimane dopo averla instaurata. Questa evenienza in clinica è assai rara anche perché la stessa informazione è desumibile dal controllo glicemico domiciliare. Forse la situazione in cui l'utilità del dosaggio della fruttosamina potrebbe essere maggiormente sostenuta è la gravidanza, laddove può essere necessario dimostrare rapidamente l'efficacia della terapia instaurata, obiettivo irrealizzabile con la HbA1c. Tuttavia, anche in gravidanza l'informazione sul livello di controllo glicemico è ottenuta con un efficace automonitoraggio glicemico domiciliare, approccio che in gravidanza va sempre implementato. Quindi anche in questa situazione il dosaggio della fruttosamina non è clinicamente utile.

Gli Standard Italiani per la Cura del Diabete AMD-SID (3) non menzionano in nessuna parte la fruttosamina, parametro che è invece menzionato dagli Standard di Cura del Diabete dell'American Diabetes Association (4), dove si afferma che essa può essere utile nei casi in cui il dosaggio della HbA1c A1c non è attendibile per elevate condizioni che modificano, allungandola o accorciandola, la vita media dei globuli rossi, oppure quando esiste una forte discrepanza fra glicemia media ed HbA1c (esistono in effetti soggetti definibili "alti glicatori" o "bassi glicatori" ma anche persone che non riportano correttamente i dati sul proprio diario glicemico). Un recente lavoro ha dimostrato che anche la fruttosamina, oltre che l'HbA1c, si associa al rischio di retinopatia e nefropatia diabetica (5). Tuttavia, se si ipotizzasse di usare la fruttosamina al posto della HbA1c, il suo dosaggio dovrebbe essere fatto almeno due volte al mese e questo sarebbe poco conveniente per il paziente e molto dispendioso per il sistema sanitario. In tali situazioni è sufficiente fare riferimento alle glicemie misurate a domicilio.

Bibliografia

1. Armbruster DA: Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. Clin Chem 33:2153, 1987
2. Goldstein DE et al: Tests of glycemia in diabetes. Diabetes Care 27:1761, 2004
- Austin GE et al: Usefulness of fructosamine for monitoring outpatients with diabetes. Am J Med Sci 318:316, 1999
3. Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia – Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014, BUP, Bologna 2014
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care. Diabetes Care 39 (Suppl.1):S39-S46, 2016

5. Selvin E, Rawling SAM, Grams M, Klein R, Sharrett AR, Steffes M, Coresh J. Prognostic utility of fructosamine and glycated albumin for incident diabetes and microvascular complications, *Lancet Diabetes Endocrinology* 2: 279-88, 2014

13. INSULINA

RACCOMANDAZIONI

Il dosaggio dell'insulinemia a digiuno o nel contesto di test più o meno complessi (es. OGTT) per derivare parametri di insulino-resistenza e di disfunzione beta-cellulare deve essere confinato all'ambito scientifico. Tale dosaggio e i test derivati non sono raccomandati nella pratica clinica.

(Livello di evidenza: VI; Forza della raccomandazione: D)

COMMENTO

L'insulino-resistenza e la disfunzione beta-cellulare sono aspetti fondamentali nella patogenesi del diabete tipo 2 ma entrambi sono misurabili con difficoltà nel contesto clinico (1). La misura dell'insulinemia può essere di ausilio ma il risultato, per essere informativo su insulino-resistenza e/o disfunzione beta-cellulare, dovrebbe essere utilizzato per derivare indicatori fisiopatologici più complessi che spesso richiedono l'uso di test dinamici (es. carico orale di glucosio o OGTT, carico endovena di glucosio o IVGTT, pasto misto, ecc.) (2).

Facendo riferimento alla sola insulinemia a digiuno, essa può essere utilizzata insieme alla glicemia nel contesto del modello HOMA (Homeostasis Model Assessment) per derivare stime della funzione beta-cellulare e/o della sensibilità insulinica. I parametri HOMA- β (funzione beta-cellulare) e HOMA-S oppure HOMA-IR (insulino-resistenza) sono ben correlati con gli indicatori ottenuti con metodologie ritenute "gold standard" (es. clamp euglicemico iperinsulinemico, clamp iperglicemico, ecc.) (3,4) ma non possono essere applicati su larga scala nel contesto clinico. I parametri derivati dall'HOMA sono stati molto usati in ambito scientifico (ormai migliaia di lavori pubblicati) ma nella diagnostica routinaria soffrono di una mancata standardizzazione, legata alla assenza di standard di riferimento per il dosaggio dell'insulinemia. Il confronto fra misurazioni dell'insulina eseguite in laboratori differenti non è al momento possibile, così come non è ottimale la riproducibilità dei dati nel singolo laboratorio clinico per il cambio del materiale diagnostico (5).

La sola insulinemia a digiuno ha buona specificità ma bassa sensibilità nella stima dell'insulino-resistenza: un valore alto è indicativo di bassa sensibilità insulinica ma un valore normale non è garanzia di normale sensibilità insulinica. Quanto alla stima della funzione beta-cellulare con la sola insulinemia a digiuno, essa è assai imprecisa perché l'iperglicemia tende a generare valori insulinemici superiori al normale anche in presenza di grave deficit secretorio (6,7). Questo è testimoniato bene da livelli inappropriatamente bassi di insulinemia dopo glucosio orale o endovena o pasto misto. Anche in questo caso, tuttavia, non esiste uno standard di riferimento per interpretare in maniera univoca i risultati dei test.

Bibliografia

1. Accili D. Lilly lecture 2003: the struggle for mastery in insulin action: from triumvirate to republic. *Diabetes* 53: 1633–1642, 2004
2. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294: E15-26, 2008
3. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis Model Assessment (HOMA) closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. Studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 23: 57-63, 2000.
4. Matsuda M. Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 20: 79-86, 2010
5. American Diabetes Association. Task Force on Standardization of the Insulin Assay (Task Force Report). *Diabetes* 45: 242–246, 1996

6. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modelling. *Diabetes Care* 27: 1487-1495, 2004
7. Sacks DB. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 34: e61-69, 2011

14. LIPOPROTEINA (a)

RACCOMANDAZIONI

La misurazione di Lp(a) dovrebbe essere considerata nei pazienti affetti da diabete con microalbuminuria, nei pazienti con nefropatia cronica o con storia familiare di malattia aterosclerotica prematura.

(Livello di evidenza III; Forza della raccomandazione: C)

COMMENTO

La lipoproteina (a) [Lp(a)] è una particella lipoproteica simile alle LDL con una molecola di apolipoproteina (a) legata covalentemente all'apolipoproteina B-100 mediante un ponte disolfuro. I livelli plasmatici di Lp(a) sono in gran parte geneticamente determinati. La Lp(a) va misurata con metodi standardizzati e sensibili e generalmente è espressa in mmol/L o in mg/dl di proteina Lp(a)(1).

Diversi studi epidemiologici hanno documentato un'associazione positiva tra livelli sierici di Lp(a) e rischio cardiovascolare, in particolare di malattia coronarica, nella popolazione generale (2-5). Tuttavia non sono ancora stati chiariti i meccanismi che coinvolgono la Lp(a) nel processo aterosclerotico e quindi nella patogenesi degli eventi cardiovascolari. È stato suggerito che per la sua omologia strutturale con le LDL e con il plasminogeno la Lp(a) possa facilitare la formazione delle strie lipidiche e promuovere la trombosi (6).

La terapia farmacologica con ipolipemizzanti, LDL-afèresi o niacina si è dimostrata efficace nella riduzione delle concentrazioni di Lp(a)(6). Ciononostante, non è noto se tale modifica si traduca in una effettiva riduzione del rischio di eventi cardiovascolari.

I pazienti affetti da diabete hanno un rischio cardiovascolare superiore a quello della popolazione generale. E' stato ipotizzato che la causa possa essere, almeno in parte, dovuta alla presenza di un'elevata concentrazione di questa lipoproteina. Tuttavia, gli studi condotti per esplorare questa ipotesi finora hanno fornito risultati discordanti (7-11).

Il colesterolo non-HDL (calcolato come differenza tra colesterolo totale e colesterolo-HDL) rappresenta un indice pratico, validato ed economico per valutare la concentrazione delle lipoproteine più aterogene, inclusa la Lp(a) [LDL, VLDL, IDL e Lp(a)] e quindi del rischio cardiovascolare (12,13). Tale indice è particolarmente utile nei pazienti diabetici che non presentano alterazioni della concentrazione di colesterolo-LDL (14). Pertanto, nella popolazione generale per calcolare il rischio cardiovascolare è sufficiente misurare il colesterolo non HDL in quanto la terapia farmacologica per la riduzione della concentrazione del colesterolo-LDL diminuisce anche il potenziale rischio legato alla Lp(a)(15). Invece, nei soggetti ad altissimo/alto rischio come i pazienti con malattia coronarica conosciuta, ictus cerebrale, diabete tipo 2 e tipo 1 con microalbuminuria, nei pazienti con insufficienza renale cronica o nei soggetti con storia familiare di malattia aterosclerotica prematura la misurazione di Lp(a) dovrebbe essere presa in considerazione (16,17).

Bibliografia

1. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on lipoprotein(a) and cardiovascular disease: recent advances and future directions. *Clin Chem* 49:1785-1796, 2003
2. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 102:1082-1085, 2000
3. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG: Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 301(22):2331-2339, 2009
4. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al., Emerging Risk Factors Collaboration. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 302:412-423, 2009
5. Genser B, Dias KC, Siekmeier R, Stojakovic T, Grammer T, Maerz W. Lipoprotein (a) and risk of cardiovascular disease—a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Clin Lab* 57:143-156, 2011

6. Dubé JB, Boffa MB, Hegele RA, Koschinsky ML. Lipoprotein(a): more interesting than ever after 50 years. *Curr Opin Lipidol* 23:133-140, 2012
7. Haffner SM, Morales PA, Stern MP, Gruber MK. Lp(a) concentrations in NIDDM. *Diabetes* 41:1267–1272, 1992
8. Jenkins AJ, Steele JS, Janus ED, Santamaria JD, Best JD. Plasma apolipoprotein (a) is increased in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 35:1055–1059, 1992
9. Rainwater DL, MacCluer JW, Stern MP, Vande-Berg JL, Haffner SM. Effects of NIDDM on lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) size. *Diabetes* 43:942–946, 1994
10. Mora S, Kamstrup PR, Rifai N, Nordestgaard BG, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a) and risk of type 2 diabetes. *Clin Chem* 56:1252-1260, 2010
11. Qi Q, Workalemahu T, Zhang C, Hu FB, Qi L. Genetic variants, plasma lipoprotein(a) levels, and risk of cardiovascular morbidity and mortality among two prospective cohorts of type 2 diabetes. *Eur Heart J* 33:325-334, 2012
12. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106:3143-3421, 2002
13. Grundy SM. Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. *Circulation* 106:2526-2529, 2002
14. Peters AL. Clinical Relevance of Non-HDL Cholesterol in Patients With Diabetes. *Clinical Diabetes* 26: 3-7, 2008
15. Milionis HJ, Daskalopoulou SS, Elisaf M, Mikhailidis DP. The predictive value of lipid markers in vascular disease. *Curr Pharm Des* 11:2209-2224, 2005
16. Nordestgaard BG, Chapman J, Ray K, Bore´n J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglul, Tybjærg-Hansen A, for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 31:2844–2853, 2010
17. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. *Eur Heart J* 32:1769-818, 2011

15. OMOCISTEINA

RACCOMANDAZIONI

Sulla base delle evidenze disponibili, nei pazienti diabetici non sono raccomandati né uno screening per la identificazione della iperomocisteinemia né la supplementazione vitaminica per correggere l'iperomocisteinemia.

(Livello di prova: II; Forza della raccomandazioni: D)

COMMENTO

L'omocisteina può essere trans-sulfurata a cisteina (mediatori cistationina beta-sintasi e vitamina B6) o rimetilata a metionina (mediatori betaina-omocisteina metil transferasi e metilene-tetraidrofolato reductasi [MTHFR], co-fattori folati, vitamine B6 e B12). Aumenti della omocisteinemia (valori normali 5-15 umol/L) dipendono da difetti enzimatici, deficit di folati, vitamina B6, o vitamina B12, farmaci (fibrati, acido nicotinico), insufficienza renale. L'iperomocisteinemia è definita severa oltre 100 umol/L. I livelli circolanti di folati (fino a 400 ug/die), Vitamina B6 e Vitamina B12 sono inversamente correlati ai livelli circolanti di omocisteina. La forma genetica più comune di iperomocisteinemia è legata alla presenza di una variante di MTHFR (C677T) che, allo stato omozigote, causa iperomocisteinemia modesta.

L'interesse per l'iperomocisteinemia deriva dalle proprietà pro-trombotiche e pro-aterogene dell'omocisteina e dall'associazione con cerebrovasculopatia, arteriopatia periferica, coronaropatia e malattia tromboembolica venosa. Tuttavia tentativi di prevenzione secondaria delle cardiovasculopatie mediante supplementi di folati e vitamine B6 e B12, hanno dato risultati incerti sia sul piano degli eventi cardiovascolari che della mortalità (1,2). Per questo motivo attualmente non esistono raccomandazioni di trattare l'iperomocisteinemia, ad eccezione per le forme severe, ove è consigliata la supplementazione con folati e vitamine B6 e B12.

Nel diabete tipo 2 livelli elevati di omocisteina (che correlano positivamente con la HbA1c e negativamente con l'insulinemia), sembrano essere fattore di rischio indipendente per eventi cardiovascolari e morte (3-5). Mancano tuttavia forti evidenze che l'iperomocisteinemia abbia un ruolo patogenetico nella genesi delle complicanze.

Da uno studio italiano è emerso che l'iperomocisteinemia e la mutazione C677T non sono predittori di patologia cardiovascolare (6). Allo stato attuale un solo studio prospettico, eseguito in Finlandia, ha dimostrato che nei diabetici di tipo 2 i livelli circolanti di omocisteina sono un fattore di rischio indipendente per eventi avversi cardiovascolari (7). Non ci sono evidenze che il dosaggio dell'omocisteina migliori la predizione del rischio. Resta poi da provare che una supplementazione con folati abbia effetti benefici.

Per quanto riguarda il rapporto con la nefropatia diabetica, esiste una relazione tra livelli circolanti di omocisteina e microalbuminuria, indipendentemente dalla presenza di ipertensione e diabete di tipo 2 (8). Inoltre, in pazienti con diabete tipo 2 con elevata prevalenza di arteriopatia periferica e nefropatia, esiste una relazione tra livelli circolanti di omocisteina ed entità dell'albuminuria (9). Tuttavia, uno studio multicentrico randomizzato in diabetici di tipo 1 o 2 ha dimostrato che la supplementazione con acido folico e vitamine B6 e B12, con riduzione significativa dell'omocisteinemia, non si associava ad alcun beneficio ma piuttosto ad un'accelerata riduzione del filtrato glomerulare ed ad un eccesso di eventi avversi cardiovascolari (10).

Studi osservazionali suggeriscono una associazione dei livelli circolanti di omocisteina con la retinopatia diabetica e la neuropatia periferica (11,12).

Infine l'ipovitaminosi B12 da metformina è associata ad un incremento dei livelli plasmatici di omocisteina (13) ma mancano evidenze che leghino tale incremento ad eventi avversi sul piano delle complicanze.

Bibliografia

1. Martí-Carvajal A.J., Solà I., Lathyris D., Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Database Rev. Syst. CD006612, 2009.

2. Lee M., Hong K.S., Chang S.C., Saver J.L. Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic acid on stroke prevention: a meta-analysis. *Stroke* 41: 1205-1212, 2010
3. Rudy A., Kowalska I., Strackowski M., Kinalska I. Homocysteine concentrations and vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 31: 112-117, 2005
4. Stehouver C.D., Gall M.A., Hougaard P., Jacobs C., Parving H.H. Plasma homocysteine concentration predicts mortality in non-insulin-dependent diabetic patients with and without albuminuria. *Kidney Int* 55: 308-314, 1999
5. Ndrepepa G., Kastrati A., Braun S., Koch W., Kolling K., Mehilli J., Schomig A. A prospective cohort study of predictive value of homocysteine in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 373: 70-76, 2006
6. Russo T.G., Di Benedetto A., Magazzù D., Giandalia A., Giorda C.B., Ientile R., Previti M., Di Cesare E., Cucinotta D. Mild hyperhomocysteinemia, C677T polymorphism on methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of macroangiopathy in type 2 diabetes: a prospective study. *Acta Diabetol* 48:95-101, 2011
7. Soinio M., Marniemi J., Laakso M., Lehto S., Ronnema T. Elevated plasma homocysteine level is an independent predictor of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 140:94-100, 2004
8. Hogeveen E.K., Kostense P.J., Jager A., Heine R.J., Jacobs C., Bouter L.M., Donker A.J., Stehouwer C.D. Serum homocysteine level and protein intake are related to risk of microalbuminuria: the Hoorn Study. *Kidney Int* 54:203-209, 1998
9. Mao S., Xiang W., Huang S., Zhang A. Association between homocysteine status and the risk of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 431: 206-210, 2014
10. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy. A randomized controlled trial. *JAMA* 303: 1603-1609, 2010
11. Gonzales R, Pedro T, Martinez-Hervas S, Civera M, Priego MA, Català M, Chaves FJ, Ascaso JF, Carmena R, Real JT. Plasma homocysteine levels are independently associated with the severity of peripheral polyneuropathy in type 2 diabetic subjects. *J Peripheral Nervous System* 17: 191-196, 2012
12. Satyanarayana A, Balakrishna N, Pitla S, Reddy PY, Mudili S, Lopamudra P, Suryanarayana P, Viswanath K, Ayyagari R, Reddy GB. Status of B-Vitamins and Homocysteine in diabetic retinopathy: Association with Vitamin – B12 deficiency and Hyperhomocysteinemia. *PLoS ONE* 6 (11):e26747, 2011
13. deJager J, Kooy A, Lehert P, Wulfelé MG, van der Kolk J, Bets D, Verburg J, Donker AJM, Stehouwer CDA. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomized placebo controlled trial. *BMJ* 340:c2181, 2013

16. POTASSIO

RACCOMANDAZIONI

Il dosaggio periodico del potassio ematico è raccomandato nelle persone con diabete quando queste sono trattate con farmaci che possono aumentarlo (ACE inibitori, ARB, inibitori della renina, beta-bloccanti e anti-aldosteronici) o ridurlo (diuretici tiazidici o dell'ansa). Tale dosaggio è opportuno dopo alcune settimane dall'inizio della terapia e, successivamente, ogni 6-12 mesi.

(Livello di evidenza: I; Forza della raccomandazione: A)

La potassiemia dovrebbe essere monitorata con frequenza almeno trimestrale nei soggetti con insufficienza renale cronica avanzata (stadi 4-5) e nei pazienti diabetici in dialisi.

(Livello di evidenza: III; Forza della raccomandazione: A)

COMMENTO

La potassiemia non viene alterata dalla presenza di diabete ma nelle persone con diabete può subire variazioni specificamente legate al trattamento instaurato. La somministrazione d'insulina può indurre una modesta ipopotassiemia poiché l'ormone promuove la captazione del potassio nelle cellule, specialmente nel tessuto muscolare scheletrico e nel fegato, aumentando l'attività della pompa Na⁺-K⁺-ATPase (1). La chetoacidosi diabetica (DKA) e, in misura minore, la sindrome iperosmolare non chetosica sono associate ad una marcata carenza del potassio a livello intracellulare (2) e la correzione di questa severa anomalia metabolica con infusione di insulina determina sempre un calo della potassiemia e richiede praticamente sempre l'infusione anche di potassio. La carenza di potassio può essere mascherata dall'acidosi (scambio fra gli ioni potassio e idrogeno) o dall'insufficienza pre-renale da disidratazione (ritenzione di potassio).

I farmaci ipoglicemizzanti non insulinici non hanno effetti particolari sulla potassiemia, neppure i più recenti inibitori della SGLT-2 che inducono glicosuria, mentre questa può essere influenzata da vari farmaci usati per il trattamento dell'ipertensione. I diuretici tiazidici e dell'ansa riducono la potassiemia, mentre i farmaci che antagonizzano il sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori, bloccanti il recettore dell'angiotensina, inibitori della renina) la aumentano. Un effetto modesto di aumento della potassiemia è caratteristica anche dei beta-bloccanti mentre l'effetto maggiore di rialzo della potassiemia è esercitato dai farmaci anti-aldosteronici. Per questo motivo il dosaggio della potassiemia è giustificato nei soggetti con queste terapie qualche settimana dopo l'inizio della terapia stessa e in successivi controlli periodici.

Nel diabete una causa rarissima di iperpotassiemia è la rabdomiolisi in corso di trattamento con statine. Rara è l'ipopotassiemia causata da neuropatia autonoma con alterazione della motilità intestinale e diarrea cronica.

L'incidenza di iperpotassiemia è maggiore nei pazienti diabetici che nella popolazione generale (3). Oltre ai farmaci di cui sopra, una causa di iperpotassiemia è l'insufficienza renale avanzata (stadi 4-5) che interessa però non più dell'1% dei pazienti diabetici (4). Va anche ricordato che nel diabete non raramente vi è un ipoaldosteronismo iporeninico e che questo può causare ridotta eliminazione tubulare del potassio con conseguente aumento della potassiemia (5).

Bibliografia

1. Minaker KL, Rowe JW. Potassium homeostasis during hyperinsulinemia: effect of insulin level, beta-blockade, and age. *Am J Physiol* 242: E373-E377, 1982
2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 29: 2739-2748, 2006

3. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004; 351: 585-592; Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. Hyperkalemia in diabetes mellitus. *J Diabet Complications* 4:3-7, 1990
4. Pugliese G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Nicolucci A, Penno G; RIACE Study Group. Chronic kidney disease in type 2 diabetes: lessons from the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicentre Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 24:815-22, 2014
5. DeFronzo RA. Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int* 17: 118-134, 1980

17. PROFILO PROTEICO SIERICO (PROTIDOGRAMMA)

RACCOMANDAZIONI

La valutazione del protidogramma nel diabete è indicata solo in presenza di grave insufficienza epatica o di sindrome nefrosica.

(Livello di prova: VI; Forza della raccomandazione: C)

COMMENTO

Il profilo proteico sierico (protidogramma), ottenuto tramite l'elettroforesi del siero, analizza la quantità delle classi di proteine presenti nel siero (Albumina, Alfa-1-globuline, Alfa-2-globuline, Beta-globuline e Gamma-globuline). La maggior parte delle proteine sieriche è prodotta dal fegato ma altre sono prodotte dalle cellule del sistema immunitario o da altre cellule. Lo stato nutrizionale e le condizioni generali di salute influenzano la sintesi delle proteine sieriche. Un deficit di albumina può svilupparsi sia per patologia epatica grave (es. cirrosi) che per perdita importante dal rene (sindrome nefrosica). Un aumento delle gamma-globuline è un altro indicatore di patologia epatica grave (1).

Il diabete di per sé non influenza la concentrazione delle proteine sieriche in assenza di grave danno d'organo epatico o renale. D'altro canto il diabete si associa spesso a steatosi epatica (NAFLD) che può evolvere in NASH e in cirrosi epatica (2). Il diabete si complica anche con nefropatia che può esprimersi come una sindrome nefrosica (3). In tali circostanze il protidogramma può alterarsi.

Bibliografia

1. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition, McGraw Hill, New York, 2015
2. Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. N. Engl. J. Med. 363: 1341-1350, 2010.
3. Pugliese G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Nicolucci A, Penno G; RIACE Study Group. Chronic kidney disease in type 2 diabetes: lessons from the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicentre Study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 24:815-22, 2014

18. PROTEINA C-REATTIVA

RACCOMANDAZIONI

Il dosaggio della hs-PCR non è un esame raccomandato nella gestione della malattia diabetica

(Livello di evidenza: I; Forza della raccomandazione: D)

Il dosaggio della hs-PCR può essere effettuato nei pazienti diabetici nell'eventualità che dopo la valutazione quantitativa del rischio cardiovascolare, resti incerta la decisione sulla opportunità di implementare un trattamento.

(Livello di evidenza: III; Forza della raccomandazione: C)

COMMENTO

La Proteina C-Reattiva (PCR) è una delle molecole aspecifiche della fase acuta dell'infiammazione e quando presente in circolo a basse concentrazioni indica uno stato infiammatorio cronico. E' sintetizzata "de novo" dal fegato e la sua produzione è controllata dall'interleuchina-6. La variabilità biologica intra-individuale della PCR è molto bassa (1).

Alti livelli sierici di PCR sono associati ad un maggiore rischio di eventi trombotici, incluso l'infarto del miocardio (2). I dati clinici sono supportati da evidenze sperimentali e di laboratorio che dimostrano che l'aterotrombosi oltre ad essere una malattia da accumulo lipidico rappresenta anche una malattia infiammatoria cronica.

Utilizzando metodi di dosaggio ad alta sensibilità, standardizzati, sono state identificate tre classi di rischio con livelli sierici di hs-PCR <1 mg/L, compresi tra 1 e 3 mg/L e >3 mg/L, corrispondenti, rispettivamente, a gruppi a basso, moderato ed alto rischio per futuri eventi cardiovascolari (1). I pazienti affetti da diabete hanno livelli sierici di hs-PCR più alti rispetto ai non diabetici (3) e quelli con coronaropatia più alti rispetto ai pazienti diabetici senza malattia coronarica (4).

Mentre l'associazione tra livelli di hs-PCR ed eventi coronarici è basata su evidenze scientifiche abbastanza concordi, le evidenze che la sua aggiunta nel modello di predizione di rischio possa migliorare la stratificazione sono molto deboli. Infatti, i risultati di studi di coorte condotti sia nella popolazione generale che in pazienti diabetici tipo 2 (ADVANCE Study), con malattia cardiovascolare diagnosticata o con fattori di rischio, mostrano che l'aggiunta di PCR ai fattori di rischio tradizionali non incrementa la predizione del rischio cardiovascolare (5,6).

L'European Atherosclerosis Society (EAS) nelle ultime linee guida non ravvede la necessità di misurare la hs-PCR nella prevenzione cardiovascolare per l'assenza di specificità del marcatore, di un nesso di causalità tra causa-effetto, di strategie terapeutiche che agiscono sui livelli di hs-PCR riducendo l'incidenza di eventi cardiovascolari e per il costo elevato del test rispetto a quello dei fattori di rischio tradizionali (es. glicemia, lipidi)(7). L'American College of Cardiology e l'American Heart Association escludono l'utilizzo routinario di hs-PCR nel calcolo del rischio e ne giustificano l'utilizzo solo nell'eventualità che, dopo la valutazione quantitativa del rischio con l'approccio classico (es. score di Framingham o simile), la decisione di instaurare un trattamento resta incerta (8). Pertanto, nei pazienti diabetici come nella popolazione generale, gli interventi di prevenzione cardiovascolare di provata efficacia devono essere attuati indipendentemente dai livelli di hs-PCR.

Bibliografia

1. Devaraj S, Singh U, Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in Atherothrombosis. Clin Chem 55: 229-238, 2009
2. Ridker PM. Inflammatory biomarkers and risks of myocardial infarction, stroke, diabetes, and total mortality: implications for longevity. Nutr Rev 65:S253-9, 2007
3. King DE, Mainous AG, Buchanan TA, Pearson WS. C-reactive protein and glycemic control in adults with diabetes. Diabetes Care 26:1535-9, 2003

4. Pu LJ1, Lu L, Xu XW, Zhang RY, Zhang Q, Zhang JS, Hu J, Yang ZK, Ding FH, Chen QJ, Lou S, Shen J, Fang DH, Shen WF. Value of serum glycated albumin and high-sensitivity C-reactive protein levels in the prediction of presence of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 5:27, 2006
5. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, Coresh J, Heiss G, Wu KK, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Sorlie P, Diao G, Sharrett AR. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 166:1368-73, 2006
6. Lowe G, Woodward M, Hillis G, Rumley A, Li Q, Harrap S, Marre M, Hamet P, Patel A, Poulter N, Chalmers J. Circulating inflammatory markers and the risk of vascular complications and mortality in people with type 2 diabetes and cardiovascular disease or risk factors: the ADVANCE study. *Diabetes* 63:1115-23, 2014
7. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Perk J, De Backer G, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). *Eur Heart J* 33:1635-701, 2012
8. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 129 (25 Suppl 2):S49-73,2014

19. SODIO

RACCOMANDAZIONI

Il dosaggio della sodiemia non fa parte della gestione routinaria delle persone con diabete e pertanto non è raccomandato.

(Livello della evidenza: VI; Forza della raccomandazione: D)

COMMENTO

Il grave scompenso metabolico (soprattutto la sindrome iperosmolare non chetotica) può accompagnarsi ad un aumento delle concentrazioni del sodio (1) e in questi casi il dato di laboratorio va corretto per la concomitante iperglicemia (2).

Al di fuori del grave scompenso metabolico, il dosaggio della sodiemia nella persona con diabete può essere indicato solo se esiste un fondato sospetto che il parametro stesso possa essere significativamente alterato per altra patologia (es. iponatremia della SIADH, uso cronico di diuretici ad alte dosi, insufficienza surrenalica, ecc.)(3).

Bibliografia

1. Liamis G, Gianoutsos C, Elisaf MS. Hyperosmolar nonketoticsyndrome with hypernatremia: how can we monitor treatment? *Diabetes Metab* 26: 403-405, 2000
2. Katz MA. Hyperglycemia-induced hyponatremia--calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med* 289:843-4, 1973
3. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition, 2015, McGraw Hill, New York, 2015

20. TSH (ORMONE TIREOTROPO)

RACCOMANDAZIONI

Il dosaggio del TSH è raccomandato nei pazienti con diabete di tipo 1 per lo screening delle disfunzioni tiroidee su base autoimmunitaria.

(Livello della prova III; Forza della raccomandazione B)

Il dosaggio del TSH è raccomandato al momento della diagnosi del diabete di tipo 1 ma a distanza da un eventuale episodio di chetoacidosi diabetica una volta ottenuto un buon controllo glicemico.

(Livello della prova III; Forza della raccomandazione B)

Se risultato normale, il dosaggio del TSH può essere ripetuto inizialmente ogni 1-2 anni e successivamente ogni 2-3 anni mentre se risultato al di sopra della norma va ripetuto con frequenza da valutare in relazione alla presenza di positività dei TPO-Ab e ai livelli di TSH.

(Livello della prova VI; Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti con LADA è opportuno eseguire uno screening dell'ipotiroidismo subclinico con dosaggio del TSH.

(Livello della prova III; Forza della raccomandazione B)

Nel LADA è opportuna una valutazione del TSH ogni 2-3 anni.

(Livello della prova VI; Forza della raccomandazione B)

Lo screening della disfunzione tiroidea mediante dosaggio del TSH non è raccomandato in tutti i diabetici di tipo 2.

(Livello della prova VI; Forza della raccomandazione D)

Lo screening dell'ipotiroidismo subclinico mediante dosaggio del TSH può essere utile nei diabetici di tipo 2 di età >65 anni.

(Livello della prova III; Forza della raccomandazione B)

Il dosaggio del TSH deve essere eseguito all'inizio della gravidanza nelle donne con diabete di tipo 1, se il TSH è anormale è richiesto il dosaggio di FT4 e TPOAb.

(Livello della prova I; Forza della raccomandazione A)

E' utile inserire il dosaggio del TSH tra gli esami in corso di programmazione della gravidanza in donne con diabete pregestazionale per identificare ipotiroidismo clinico e subclinico.

(Livello della prova III; Forza della raccomandazione B)

Può essere utile il dosaggio del TSH in donne con diabete gestazionale per identificare ipotiroidismo clinico e subclinico.

(Livello della prova III; Forza della raccomandazione B)

In corso di trattamento con L-tiroxina durante una gravidanza il TSH deve essere rivalutato mensilmente per i necessari aggiustamenti terapeutici.

(Livello della prova I; Forza della raccomandazione A)

COMMENTO

L'associazione epidemiologica tra diabete e malattie della tiroide (1) rende ragione del fatto che si ponga nei pazienti diabetici l'eventualità di eseguire uno screening della disfunzione tiroidea subclinica.

Il diabete di tipo 1 (T1DM) e la malattia autoimmune della tiroide possono coesistere come variante della sindrome polighiandolare autoimmune. Vi è evidenza da studi longitudinali di un'associazione tra T1DM e insorgenza di disfunzione tiroidea e autoimmunità tiroidea con un rischio relativo molto maggiore nei bambini rispetto agli adulti (2). Forme subcliniche di ipotiroidismo e ipertiroidismo possono avere ricadute negative sulla gestione del diabete e richiedere trattamento secondo le indicazioni riconosciute per la popolazione generale. Non vi sono dati conclusivi su quale sia la migliore periodicità dello screening della disfunzione tiroidea subclinica nel T1DM (2).

Alcuni studi trasversali documentano che il LADA si associa a rischio aumentato di autoimmunità tiroidea e di ipotiroidismo subclinico rispetto al diabete di tipo 2 (T2DM)(3).

Vi sono osservazioni non conclusive e discordanti su una associazione tra patologia tiroidea e T2DM, con dati da casistiche di centri ospedalieri o specialistici indicativi di valori doppi di prevalenza (4), che però non sono confermati da dati di incidenza in studi longitudinali di popolazione (5). L'età >65 anni è riportata come marker di rischio per ipotiroidismo di nuova diagnosi (4). L'American Diabetes Association include (senza esprimere una specifica raccomandazione) il TSH tra gli esami da richiedere nella valutazione iniziale di un paziente diabetico che abbia dislipidemia o che sia una donna >50 anni (6). Non vi sono quindi evidenze univoche e conclusive a favore di uno screening universale della disfunzione tiroidea con dosaggio del TSH nei pazienti con T2DM.

Vi è consenso delle Società Scientifiche Endocrinologiche nel considerare il T1DM una condizione a maggior rischio di disfunzione tiroidea nella quale eseguire il dosaggio del TSH all'inizio della gravidanza (7). Il dosaggio del TSH è anche inserito nelle valutazioni in fase di programmazione della gravidanza in donne con diabete pregestazionale negli Standard Italiani per la Cura del Diabete AMD-SID (8).

L'ipotiroidismo subclinico si associa a rischio lievemente aumentato di diabete gestazionale. La diagnosi di ipotiroidismo clinico non noto in gravidanza consente precoce terapia sostitutiva con benefici sugli esiti ostetrici, sulla salute materna e fetale. L'ipotiroidismo subclinico si associa a comorbilità e complicanze della gravidanza, per cui è raccomandato anche in questa condizione il trattamento tempestivo con L-tiroxina. Questa terapia ha come obiettivo la normalizzazione del TSH secondo i valori normativi per trimestre di gravidanza e richiede quindi la rivalutazione del TSH per l'adeguamento della terapia (7).

Bibliografia

1. Kadiyala R, Peter R, Okosieme OE. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. *Int J Clin Pract* 64:1130-9, 2010
2. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in Type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 31:126-35, 2014
3. Zampetti S, Capizzi M, Spoleitini M, Campagna G, Leto G, Cipolloni L, Tiberti C, Bosi E, Falorni A, Buzzetti R; NIRAD Study Group. GADA titer-related risk for organ-specific autoimmunity in LADA subjects subdivided according to gender (NIRAD study 6). *J Clin Endocrinol Metab* 97:3759-65, 2012
4. Díez JJ, Iglesias P. An analysis of the relative risk for hypothyroidism in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 29:1510-4, 2012
5. Gopinath B, Wang JJ, Kifley A, Wall JR, Leeder SR, Mitchell P. Type 2 diabetes does not predict incident thyroid dysfunction in the elderly. *Diabetes Res Clin Pract* 82:e11-3, 2008
6. American Diabetes Association. Standard of Medical Care-2014. *Diabetes Care* 37, Supplement 1: S14-S80, 2014
7. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 3:76-94, 2014
8. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014.

21. UREA (AZOTEMIA)

RACCOMANDAZIONI

Il dosaggio dell'urea ed il calcolo della clearance dell'urea non sono utili per la valutazione della funzionalità renale del paziente diabetico in quanto sono influenzati da fattori indipendenti dal GFR e nulla aggiungono rispetto al calcolo dell'eGFR basato sulla creatinemia. La valutazione dell'urea può avere una utilità solo nelle situazioni di insufficienza renale molto severa (eGFR <15 ml/min).

(Livello di prova: III; Forza della raccomandazione: D)

COMMENTO

L'azoto derivante dal catabolismo proteico è rapidamente convertito in urea a livello epatico. L'urea è una sostanza neutra, molto solubile ed una volta rilasciata in circolo viene facilmente eliminata con le urine. Nel rene l'urea è liberamente filtrata dal glomerulo, ma una quota variabile (40-70%) viene riassorbita dal tubulo renale.

L'urea (azotemia) viene richiesta in ambito diabetologico principalmente al fine di valutare la funzione renale. Tuttavia, fattori extrarenali, come l'apporto proteico con la dieta, il catabolismo proteico e lo stato di funzionalità epatica influenzano i livelli circolanti di urea tanto che l'azotemia può variare in modo indipendente dal filtrato glomerulare (1). Inoltre, a causa del riassorbimento tubulare dell'urea, la clearance dell'urea tende a sottostimare il filtrato glomerulare (GFR) (2). Pertanto, il dosaggio dell'urea è di per sé un marcatore inadeguato di funzionalità renale.

Per quanto concerne l'utilizzo dell'urea come componente delle formule usate per la stima del filtrato glomerulare (eGFR), i dati della letteratura hanno dimostrato che la creatinemia è superiore all'urea come marcatore di filtrazione per la stima del filtrato glomerulare e che l'inclusione dell'urea in una formula basata sulla creatinemia non migliora significativamente la performance della formula stessa (3). Pertanto, il dosaggio di "routine" dell'urea (azotemia) è espressione di una consuetudine consolidata piuttosto che di un'effettiva esigenza clinico-diagnostica. Sembra che il dosaggio dell'urea possa essere di ausilio per la stima del filtrato glomerulare in soggetti in età pediatrica (4,5), ma la nuova formula eGFR-CKiD2, che include l'urea, non è ancora stata validata in bambini affetti da diabete. Infine, alcuni studi recenti suggeriscono che l'urea sia un biomcatore di rischio di morte ed ospedalizzazione nei pazienti con scompenso cardiaco, diabetici e non (6,7,8). Tuttavia, il potere predittivo è complessivamente modesto e di dubbio significato clinico (9).

Bibliografia

1. Dossetor JB. Creatininemia versus uremia. The relative significance of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations in azotemia. *Ann Intern Med* 65:1287-99, 1966
2. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130:461-70, 1999
3. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 145:247-54, 2006
4. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 20:629-37, 2009
5. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-Mims M, Dharnidharka VR, Warady BA, Furth SL, Muñoz A. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int* 82:445-53, 2012
6. Cauthen CA, Lipinski MJ, Abbate A, Appleton D, Nusca A, Varma A, Goudreau E, Cowley MJ, Vetrovec GW. Relation of blood urea nitrogen to long-term mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 101:1643-7, 2008

7. Lin HJ1, Chao CL, Chien KL, Ho YL, Lee CM, Lin YH, Wu YW, Hsu RB, Chou NK, Wang SS, Chen CY, Chen MF. Elevated blood urea nitrogen-to-creatinine ratio increased the risk of hospitalization and all-cause death in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 98:487-92, 2009
8. O'Connor CM1, Whellan DJ, Wojdyla D, Leifer E, Clare RM, Ellis SJ, Fine LJ, Fleg JL, Zannad F, Keteyian SJ, Kitzman DW, Kraus WE, Rendall D, Piña IL, Cooper LS, Fiuzat M, Lee KL. Factors related to morbidity and mortality in patients with chronic heart failure with systolic dysfunction: the HF-ACTION predictive risk score model. *Circ Heart Fail* 5:63-71, 2012
9. Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors Influencing the Predictive Power of Models for Predicting Mortality and/or Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2:429-436, 2014

22. URINOCOLTURA

RACCOMANDAZIONI

L'urinocoltura è raccomandata nel paziente diabetico esclusivamente in presenza di sintomi/segni suggestivi di IVU e non vi è alcuna indicazione allo screening ed al trattamento antibiotico della batteriuria asintomatica

(Livello di prova: III; Forza della raccomandazione A)

COMMENTO

L'urinocoltura è una tecnica di indagine diagnostica microbiologica che consiste nella coltura di urine (mitto intermedio) su appositi terreni, allo scopo di ricercarvi la presenza di eventuali microrganismi patogeni. Nella pratica clinica l'urinocoltura viene richiesta per confermare la presenza di una infezione delle vie urinarie (IVU), identificare il patogeno e valutarne la sensibilità ad un pannello di antibiotici. L'esame viene richiesto in soggetti sintomatici e sono molto limitate le indicazioni al suo utilizzo a scopo di screening (gravidanza, procedure urologiche a rischio di sanguinamento dalle mucose).

I pazienti diabetici hanno un aumentato rischio di IVU sintomatiche, come cistite acuta, cistite enfisematosa, ascessi renali e perirenali ed infezioni da Candida. Inoltre, i casi di recidiva, nonostante adeguato trattamento, sono più frequenti nel paziente diabetico (1). Tali infezioni vengono per definizione considerate complicate in quanto esistono dei fattori dell'ospite (alterazioni metaboliche, ridotte difese, neuropatia autonoma) che ne favoriscono lo sviluppo e la scarsa risposta alla terapia. Nel paziente diabetico sintomatico con sospetta IVU complicata esiste indicazione all'esecuzione di un'urinocoltura come in tutti i pazienti con sospetta IVU complicata.

Il paziente diabetico ha un'elevata frequenza di batteriuria asintomatica (ASB) e, in una recente meta-analisi, la prevalenza di ASB era del 12,2% nei soggetti diabetici e del 4,5% nei soggetti di controllo (2). Tuttavia, in studi prospettici condotti su pazienti con diabete, la presenza di ASB all'inizio dello studio non aumentava il rischio di sviluppare IVU sintomatiche, urosepsi, pielonefrite (3-6) o deterioramento della funzionalità renale (6-7) nel follow-up. Inoltre, due studi prospettici hanno dimostrato che, nei pazienti diabetici con ASB trattati con antibiotico-terapia, si osservava, nonostante l'efficacia del trattamento, un'elevata frequenza (80% a 7 anni) di recidiva di ASB (8,9). Infine, uno studio di intervento randomizzato e controllato ha dimostrato che il trattamento antibiotico in pazienti di sesso femminile con diabete e ASB non riduceva rispetto al placebo lo sviluppo di IVU sintomatiche, pielonefrite ed ospedalizzazione per IVU (10). Inoltre, le pazienti nel gruppo trattato avevano un numero di giorni di terapia antibiotica 5 volte superiore rispetto alle donne nel gruppo placebo e la differenza tra i due gruppi in termini di effetti collaterali legati al trattamento antibiotico era vicina alla significatività statistica (10). Poiché la ASB ha scarse conseguenze deleterie a breve e lungo termine ed il suo trattamento con terapia antibiotica non ne consente l'eradicazione persistente e non si traduce in un beneficio clinico non appare ragionevole eseguire un'urinocoltura di screening finalizzata alla sua identificazione. Infatti, la Infectious Diseases Society of America non raccomanda lo screening e il trattamento della ASB nelle donne diabetiche (1) e la richiesta di un'urinocoltura in un paziente asintomatico è annoverata dalla "Choosing Wisely" tra le 5 pratiche mediche da evitare (<http://www.ama-assn.org/tools/choosingwisely.cfm>).

Bibliografia

1. Yu S, Fu AZ, Qiu Y, Engel SS, Shankar R, Brodovicz KG, Rajpathak S, Radican LJ. Disease burden of urinary tract infections among type 2 diabetes mellitus patients in the U.S. *Diabetes Complications* 28:621-6, 2014
2. Renko M1, Tapanainen P, Tossavainen P, Pokka T, Uhari M. Meta-analysis of the significance of asymptomatic bacteriuria in diabetes. *Diabetes Care* 34:230-5, 2011
3. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, Netten PM, Collet JT, Schneeberger PM, Hoepelman AI. Consequences of asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 161:1421-27, 2001

4. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, Netten PM, Hoekstra JB, Bouter KP, Bravenboer B, Collet JT, Jansz AR, Hoepelman AI. Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. Diabetes Mellitus Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group. *Diabetes Care* 23:744-49, 2000
5. Karunajeewa H1, McGeachie D, Stuccio G, Stingemore N, Davis WA, Davis TM. Asymptomatic bacteriuria as a predictor of subsequent hospitalisation with urinary tract infection in diabetic adults: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2005; 48:1288-91, 2005
6. Semetkowska-Jurkiewicz E, Horoszek-Maziarz S, Galinski J, Manitius A, Krupa-Wojciechowska B. The clinical course of untreated asymptomatic bacteriuria in diabetic patients-14 year follow-up. *Mater Med Pol* 27:91-5, 1995
7. Meiland R, Geerlings SE, Stolk RP, Netten PM, Schneeberger PM, Hoepelman AI. Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus: effect on renal function after 6 years of follow-up. *Arch Intern Med* 166:2222-27, 2006
8. Forland M, Thomas V, Shelokov A. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus. Studies on antibody coating of bacteria. *JAMA* 238: 1924-6, 1977
9. Forland M, Thomas VL. The treatment of urinary tract infections in women with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 8:499- 506, 1985
10. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, et al. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 347:1576-83, 2002

23. VITAMINA D

RACCOMANDAZIONE

Il dosaggio della vitamina D₃ non è un esame raccomandato nella gestione della malattia diabetica e la supplementazione cronica con vitamina D (di cui peraltro non sono ancora stati definite dosi e durata) ha dimostrato scarsi e/o assenti benefici sul compenso glicemico, sulla mortalità e sullo sviluppo e progressione delle complicanze croniche del diabete.

Livello di evidenza: I; Forza della raccomandazione: A)

Nei pazienti diabetici con osteoporosi e/o nefropatia avanzata, come nella popolazione generale, il dosaggio della vitamina D è tra le procedure di primo livello nel percorso diagnostico-terapeutico dell'osteoporosi.

(Livello di evidenza: I; Forza della raccomandazione: D)

COMMENTO

Le due forme più importanti di vitamina D sono l'ergocalciferolo (vitamina D₂) e il colecalciferolo (vitamina D₃). Il secondo è sintetizzato negli organismi animali, mentre il primo è di provenienza vegetale. La vitamina D₃ è usualmente presente in una forma biologicamente non attiva e deve subire due successive reazioni di idrossilazione per essere trasformata nella forma biologicamente attiva, il calcitriolo (1,25-diidrossi-vitamina D)(1). La vitamina D riveste un ruolo chiave nel metabolismo osteo-calcico e nei processi di mineralizzazione dell'osso (1). Il dosaggio sierico della 25OHD viene usato nella pratica clinica per la diagnosi e il trattamento dell'osteomalacia e dell'osteoporosi.

La carenza di vitamina D è molto frequente nella popolazione generale (2) ma ancor più nella popolazione affetta da diabete, dove livelli di 25OHD <20 ng/ml sono presenti in oltre il 60% dei casi (3,4).

Diverse meta-analisi hanno documentato che ridotti livelli di 25OHD sono associati ad un aumentato rischio di mortalità totale e cardiovascolare e di sviluppare diabete tipo 2 (6-8). In una recente ed ampia meta-analisi (9) è stato documentato che ridotti livelli di 25OHD si associavano ad aumentata mortalità totale, mortalità per neoplasia, mortalità cardiovascolare e mortalità per cause non vascolari e non neoplastiche. Tuttavia, diverse meta-analisi, che hanno esaminato l'effetto della supplementazione cronica con vitamina D sul controllo glicemico e sull'insulino-resistenza in pazienti con e senza diabete (5-7) e sulla mortalità totale e cardiovascolare (6,8,9) hanno dimostrato un beneficio pressoché assente o solo marginale su questi outcomes clinici. In maniera analoga, nonostante l'aumentato rischio di fratture osteoporotiche nel diabete (10), recenti meta-analisi hanno documentato scarsi benefici della supplementazione cronica con vitamina D anche nella prevenzione delle fratture ossee e delle cadute (11,12). Ad oggi, vi è un ampio dibattito in letteratura riguardo al ruolo della vitamina D come reale fattore di rischio o come semplice marcatore (probabilmente di un'inflammatione cronica sottostante) delle svariate malattie extra-scheletriche con cui è risultata associata e dei reali benefici che una diffusa supplementazione di vitamina D nella popolazione generale possa determinare (13,14).

Bibliografia

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357: 266–281, 2007
2. Kendrick J, Targher G, Smits G, et al. 25-hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 205: 255–260, 2009
3. Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D₃ concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 29: 722–724, 2006
4. Targher G, Pichiri I, Lippi G. Vitamin D, thrombosis, and hemostasis: more than skin deep. *Semin Thromb Hemost* 38: 114–124, 2012

5. Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 2017–2029, 2007
6. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 152: 307–314, 2010
7. George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 29: e142–e150, 2012
8. Wang L, Mason JE, Song Y, et al. Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 152: 315–323, 2010
9. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 348: g1903, 2014
10. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005; 293: 2257–2264.
11. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 166: 495–505, 2007
12. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, et al. Vitamin D supplementation and falls: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabet Endocrinol* 2: 573–580, 2014
13. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabet Endocrinol* 2: 76–89, 2014
14. Editorial. Vitamin D: chasing a myth? *Lancet Diabet Endocrinol* 2: 1, 2014