

## Diabete

Parallelamente al grande impulso e alla notevole propaganda di cui è fatto oggetto il self-monitoring della glicemia per il diabetico si evidenziano, come spesso succede, problemi e difficoltà che se non invalidano i principi operativi certamente inducono ad esercitare una sana prudenza. Sempre più frequentemente i Colleghi Clinici responsabili dell'assistenza di pazienti diabetici sono costretti a fare i conti con valori discrepanti dei controlli domestici rispetto al controllo "oggettivo" rappresentato -al momento- dalla misura della HbA<sub>1c</sub>. Nell'articolo che vedremo si delineano convincentemente alcune possibili cause: le peggiori performance di questi strumenti nelle mani dei pazienti rispetto a quanto ottenuto da personale di laboratorio e talvolta l'insufficiente livello qualitativo di alcuni strumenti messi in commercio con colpevole leggerezza.

Non c'è il minimo dubbio che gli ultimi 10 anni del secolo scorso hanno rivoluzionato il trattamento del diabete. Le evidenze portate dal DCCT negli US per il tipo I e quelle dell'UKPDS nell'UK per il tipo II confermano l'opinione sostenuta da lungo tempo ma finora senza prove concrete che lo stretto controllo glicemico è importante nel ritardare l'insorgenza o nel prevenire lo sviluppo delle complicanze. L'obiettivo della perfetta euglicemia resta per la maggioranza dei pazienti diabetici una pia illusione tuttavia l'evidenza suggerisce che i benefici aumentano proporzionalmente a qualsiasi livello di diminuzione della HbA<sub>1c</sub>.

Esistono vari ostacoli ad un efficace trattamento sia per il tipo I che per il tipo II. Nel Diabete tipo I l'insulina somministrata viene data nel posto sbagliato, al momento sbagliato e alla dose sbagliata. Somministrando l'insulina sottocute si compromette inevitabilmente il normale rapporto porta/periferia dell'insulina circolante. L'insulina esogena deve essere data dai 20 ai 30 minuti prima del pasto per poter agire efficacemente sul pasto stesso. Anche in questo caso, a causa della formazione di dimeri ed esameri nel punto di iniezione, l'assorbimento è lento (*sluggish*) e non riflette la normale fisiologia. E poi, avendo perso il feedback glucosio-insulina, la quantità di insulina somministrata non potrà mai essere pari a quanto esattamente richiesto, causando episodi di iper e/o ipoglicemia. Se ci si aspetta miglioramenti dall'adozione delle pompe sottocutanee e dalla formulazione di analoghi insulinici a basso contenuto di esameri è però vero che ancora per molto tempo il diabetico tipo I dovrà affidarsi al meno preciso monitoraggio glicemico come guida al dosaggio insulinico. La prospettiva del diabetico tipo II è un po' diversa. Gli ipoglicemizanti orali e la dieta possono controllare la glicemia per alcuni soggetti e per un certo periodo di tempo ma non ci sono prove che la storia naturale della malattia e la perdita di cellule  $\beta$  nel tempo subiscano sostanziali variazioni. Ciononostante, un buon controllo glicemico è essenziale presupposto al benessere e al soddisfacente stato di salute che questi pazienti possono conservare anche a lungo. Per questi pazienti il problema principale è rappresentato proprio da un efficace monitoraggio quotidiano piuttosto che dalla necessità di appropriate variazioni posologiche. Al di là dell'effetto psicologico che il dato glicemico può determinare sulla determinazione a seguire la giusta dieta, in realtà lo scopo principale della misura domestica della glicemia è il monitoraggio. Tutti i tentativi di definire meglio le possibili aree di miglioramento sono pertanto importanti. Per sostenere questo ruolo i glucometri domestici devono raggiungere dei livelli di performance adeguati in termini di accuratezza e precisione. Lo studio di Skeie e al ha confrontato 5 diversi strumenti nelle mani di pazienti e tecnici di laboratorio, arrivando alla conclusione che la deviazione e l'imprecisione delle determinazioni effettuate dai pazienti rispetto a quelle fatte dai tecnici erano costantemente maggiori. C'è da notare che pazienti e tecnici hanno utilizzato differenti lotti di strisce e questo può ingenerare confusione anche in mani esperte; inoltre escludere gli outlier può essere giustificato scientificamente ma non è rassicurante dato che questi risultati comportano sempre una azione clinica che può essere inappropriata. Ma la cosa più importante è l'aspetto educativo del paziente. E' responsabilità del curante l'istruzione operativa ottimale dello strumento, quando effettuare il dosaggio e come comportarsi in base al risultato ottenuto. Una carenza rilevata in ogni step di questo processo potrebbe configurarsi penalmente rilevante di fronte ad un tribunale. Un altro aspetto interessante di questo lavoro è l'utilizzo di un questionario indirizzato ai pazienti utilizzatori dei dispositivi. Solo il 50% degli intervistati ha detto di aver scelto lo strumento su indicazione di operatori sanitari, segno inequivocabile di una carenza informativa all'inizio del programma di monitoraggio domestico. Inoltre il 51% si definisce "autodidatta": è difficile stupirsi per dei risultati non esattamente esemplari sulla base di queste premesse. Sembra proprio questo l'aspetto più rilevante dell'articolo preso in esame: l'educazione del paziente è fondamento indispensabile a qualsiasi futuro sviluppo della più mirabolante tecnologia.

**Skeie S, Thue G, Nerhus K, Sandberg S. Instruments for self-monitoring of blood glucose: comparison of testing quality achieved by patients and a technician. Clin Chem 2002;48:994-1003.**

## Tiroide “normale”?

Comincia ad assumere notevoli proporzioni la quantità di segnalazioni sull'interessante fenomeno della variabilità intraindividuale dei marcatori di funzionalità tiroidea (ma anche del cortisolo, dell'HbA<sub>1c</sub>, del calcio) significativamente più contenuta degli intervalli di riferimento comunemente adottati.

Gli intervalli di riferimento vengono solitamente ottenuti o con procedimenti statistici o con procedimenti epidemiologici. L'approccio statistico è più semplice e pertanto largamente adoperato. Classicamente si utilizzano le 2 deviazioni standard sopra e sotto la media in un gruppo di soggetti apparentemente liberi da malattia. Però l'approccio epidemiologico è più significativo, potendo definire come anormali tutti i valori associati a patologia. Sfortunatamente è abbastanza raro poter disporre di dati epidemiologici significativi. Per esempio se disponessimo per la funzionalità tiroidea di informazioni sui valori associati ad eventi avversi, sarebbe interessante vedere se un singolo individuo ha patologia pur con valori che rientrano nel range di riferimento calcolato statisticamente. Vediamo qualche esempio. Un tipico intervallo di riferimento per il TSH (calcolato statisticamente) è 0.5 – 5.5 mU/L. La revisione ventennale (longitudinale) di Wickham indica che soggetti con valori di TSH superiori a 2.0 mU/L hanno un rischio più alto di ammalarsi di ipotiroidismo nei successivi 20 anni. Un ipotiroidismo autoimmune subclinico è così comune nella popolazione generale (fino al 40% delle donne ha infiltrazione linfocitaria della ghiandola e il 12 – 15% ha anticorpi antitiroide) che è altamente probabile che i risultati ottenuti dalla popolazione apparentemente sana di riferimento siano contaminati da risultati di soggetti non sani. In effetti, se si seleziona una popolazione con autoanticorpi e storia clinica negativi, il 95% dei valori cadrà all'interno del range 0.48 – 3.60, che è poi il range raccomandato dalla NACB. Inoltre diversi studi hanno documentato la positività per anticorpi antiperoxidasi tiroidea in soggetti con valori di TSH al di fuori del ristretto range 0.2 – 1.9, fornendo la prova che un TSH vicino all'estremo superiore dell'intervallo di riferimento è spesso associato a tireopatia. Ulteriore supporto alla scoperta di patologie associate a test di funzionalità tiroidea all'interno dell'intervallo di riferimento derivano dalla segnalazione di una aumentata prevalenza di cardiopatie in soggetti con TSH superiore a 4.0 mU/L, dopo correzione per altri fattori, difettoso sviluppo neuronale in feti di madri con valori di tiroxina libera inferiori al 10° percentile (10.4 pmol/L) a dodici settimane di gestazione e alterato benessere psichico in soggetti in terapia sostitutiva con tiroxina con valori di TSH all'interno dell'intervallo di riferimento del laboratorio. Nell'unico lavoro esistente di tipo interventistico Michalopoulou e colleghi hanno dimostrato che la somministrazione di tiroxina a soggetti con valori di TSH nel range 2.0 – 4.0 mU/L era in grado di ridurre la colesterolemia, mentre lo stesso non accadeva in soggetti con valori nel range 0.40 – 1.99.

Ovviamente non si dispone di dati sufficienti per poter raccomandare trattamenti sostitutivi a tutti i soggetti con TSH superiore a 2.0 mU/L, ma le segnalazioni della Letteratura devono costituire un promemoria nella valutazione laboratoristica degli intervalli di riferimento e uno stimolo a cercare una connessione epidemiologica prima di proporre ai colleghi clinici una più fondata interpretazione fisiopatologica dell'informazione che stiamo fornendo loro.

**Dayan CM, Saravanan P, Bayly G. Whose normal thyroid function is normal-yours or mine? Lancet 2002; 360:353-4.**

## Gap ed errori

Alle 2.30 del mattino fui svegliato dall'interno della Terapia Intensiva che chiedeva un'emodialisi urgente per una paziente di 58 anni, presentatasi incosciente, con frequenza cardiaca di 120/min, pressione 80/50 mmHg e frequenza respiratoria di 40/min. Nell'impossibilità di ottenere un'anamnesi, il collega rilevava segni di disidratazione in una donna cachettica. Gli esami ematochimici indicavano acidosi metabolica con gap anionico di 21 e gap osmolare di 41. La glicemia era 11 mmol/L. Sulla base di questi elementi e del coma, il collega si era convinto che la diagnosi fosse avvelenamento da glicol o metanolo. Nonostante io detesti fare speculazioni diagnostiche al telefono, data l'ora e lo stato di sonno, mi lasciai convincere dal principio “primum, non nocere” e “evitare ulteriori danni” e provvidi ad organizzare il reparto per un'emodialisi in urgenza prima del mio arrivo in ospedale. La seduta dialitica si svolse senza complicanze e la paziente si stabilizzò. Il mattino successivo l'interno stava giustamente raccogliendo gli allori per la sua brillante diagnosi differenziale e la gestione complessiva di un caso potenzialmente sofisticato quando, dopo 4 ore dalla fine della dialisi la paziente tornò in acidosi metabolica. Nel frattempo dal laboratorio era arrivata la risposta dello screening tossicologico, assolutamente negativo per glicol o metanolo. Era normalissima anche la lattacidemia, ma il test ematico per chetoni era invece positivo. Contattato al telefono, il Medico di Base ci disse che la donna era stata sottoposta anni prima a parziale pancreatectomia con sviluppo di diabete secondario che aveva richiesto insulinoterapia mal gestita dalla paziente. L'immediata somministrazione di insulina e la reidratazione parenterale consentirono di dimettere la paziente perfettamente stabilizzata entro poche ore.

L'indizio decisivo per la diagnosi doveva essere l'iperglicemia, alla quale avremmo dovuto far seguire subito la ricerca di chetonuria. Se non ci fossimo messi ad almanaccare sui calcoli dei gap non avremmo ritardato una diagnosi relativamente semplice.

**Alscher DM. Lost in the bedside game of gaps. Lancet 2002; 360:373.**

## La Troponina oggi

La nuova definizione dell'infarto miocardico acuto (IMA) sta rivoluzionando la pratica clinica anche nei nostri ospedali. Gli autorevoli rappresentanti dei cardiologi su entrambe le sponde dell'Atlantico hanno convenuto di fissare il valore soglia per la diagnosi di IMA al corrispondente 99° percentile della popolazione di riferimento, a patto che questo sia misurato con una imprecisione analitica inferiore o uguale al 10%. Purtroppo non c'è oggi in laboratorio materiale che soddisfi tale requisito. E' quindi estremamente stimolante il dibattito in corso sul miglior approccio possibile nelle condizioni operative di cui oggi disponiamo. L'ultimo fascicolo di *STRATEGIES* (Gennaio 2003, vol 8, n.1) rende conto delle opinioni su cui si basano alcuni dei riconosciuti opinion leader per orientare l'operatività delle proprie strutture nella diagnostica delle ischemie miocardiche. Fred Apple, Alan Wu e Allan Jaffe sono stati interpellati nell'ambito dello studio sugli esiti clinici della rivascularizzazione e della valutazione della terapia farmacologica aggressiva (Clinical Outcome Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation, COURAGE). Gli autori hanno valutato le prestazioni di quindici diversi kit per la determinazione della troponina, dimostrando che il 99° percentile della popolazione di riferimento non può essere misurato con imprecisione  $\leq 10\%$  con nessuno di essi. La conseguente raccomandazione è di scegliere come soglia discriminante di danno miocardico la più bassa concentrazione di troponinemia misurabile con imprecisione  $\leq 10\%$ . Se si utilizza materiale dotato di buona precisione analitica, l'adozione di questo criterio è in grado di fornire una soglia decisionale più bassa di quella ottenibile utilizzando le curve ROC. Fred Apple, Direttore Medico dei Laboratori Clinici al Medical Center della contea di Hennepin e titolare di Medicina di Laboratorio alla Minnesota School of Medicine di Minneapolis sostiene che questo è il sistema migliore per omogeneizzare le prestazioni di tutti i kit del commercio. Anche a costo di sacrificare l'informazione derivante dal riscontro di basse concentrazioni di troponina nel sangue circolante, sostiene Apple, è preferibile evitare le complicazioni derivanti dall'utilizzo di materiale che chiaramente non soddisfa i requisiti richiesti dalla raccomandazione ACC/ESC. In ogni caso, l'uso del CV al 10% identifica più pazienti a rischio di quanti possa rilevarne la soglia fissata sulla base delle curve ROC. Alla Hennepin hanno riscontrato un aumento del 37% nell'incidenza di IMA. Sulla maggiore efficacia preventiva di questo approccio concorda anche Alan Wu, Direttore di Chimica Clinica all'Ospedale di Hartford. La più discutibile conseguenza della raccomandazione ESC/ACC è stata la necessità di fissare due distinte soglie di concentrazione, quella corrispondente al 99° percentile e quella, come già visto mai coincidente con la precedente, del CV al 10%. Questo modo di rimandare la decisione clinica all'insindacabile parere del cardiologo è la strategia adottata da Wu, che dice che il laboratorio si limita a fornire l'informazione, l'utilizzo della quale è discrezionale per il cardiologo che può decidere autonomamente di trascurare "basse" concentrazioni di troponina. L'atteggiamento di Allan Jaffe, MD e Professor of Medicine alla Mayo Medical School di Rochester è quello di limitare al minimo l'evenienza di "falsi positivi" nella routine diagnostica degli eventi ischemici e la soglia basata sul CV al 10% offre al momento le migliori garanzie. Sul filo di un ragionamento simile il laboratorio di Apple, che dosa la troponina su Dimension RxL, trascura la concentrazione che la ditta produttrice afferma corrispondere per il proprio metodo ad un CV del 10% (0.14  $\mu\text{g/L}$ ) ed adotta la concentrazione ottenuta nelle proprie condizioni operative (0.30  $\mu\text{g/L}$ ), per inciso molto vicina a quella utilizzata da noi a Verona (0,25  $\mu\text{g/L}$ ) sempre su Dimension RxL. "Siamo così sufficientemente sicuri di fornire risultati accurati che tengono conto sia della variabilità analitica che della variabilità biologica individuale". Naturalmente l'attualità della tematica è tale che, si può dire quotidianamente, vengono proposte nuove opzioni per gestire questa diagnostica. Per esempio a Verona abbiamo proposto l'utilizzo di uno strumento molto semplice come il nomogramma di Fagan per cercare di introdurre la pratica della EBM nel modo più lineare in una routine molto impegnativa come il triage del dolore toracico. Bob Christenson, Direttore dei Rapid Response Laboratories dell'Università del Maryland a Baltimora sostiene che "è tempo di utilizzare una soglia basata sull'evidenza e quella basata sul CV 10% non è basata sull'evidenza, bensì sul parere del gruppo ACC/ESC. Io dispongo di un metodo validato a 0.1  $\mu\text{g/L}$ . L'evidenza dice che anche modesti incrementi di troponina circolante forniscono un allarme significativo, o perché quel paziente ha effettivamente un IMA o perché, se non lo ha, è dimostratamente più a rischio del resto della popolazione. E utilizzo un'unica soglia. C'è la possibilità di falsi positivi, ma non riconoscere e non trattare pazienti a rischio aumentato è un problema maggiore".

Sulla disponibilità odierna del kit "ideale" per misurare la troponinemia c'è una voce fuori dal coro dei pessimisti: Geza Bodor, Professore associato di Patologia dell'Università del Colorado e Direttore del Core Laboratory al Denver Medical Center sostiene che il metodo utilizzato da loro è "molto vicino" alle caratteristiche ideali - un CV al 10% quasi sovrapponibile al 99° percentile - ma ammette di essere una fortunata eccezione. E' importante mettere pressione alle aziende produttrici per migliorare gli standard attuali di imprecisione. Il lavoro di Apple, Wu e Jaffe confronta 15 diversi kit per i rispettivi CV, anche se i dati ottenuti non sono *da mondo reale* (manca la variabilità lotto dipendente, l'intermacchina, il day to day) ed è difficile farsi un'idea precisa, anche perché la stessa FDA accetta criteri piuttosto elastici per definire i CV di un kit. Ad ogni modo c'è sufficiente materiale per consentire al laboratorista di collocare il proprio metodo all'interno dello spettro odierno di possibilità offerte dal mercato.

La conclusione forzatamente provvisoria è affidata a Christenson: "oggi etichettiamo globalmente come troponina quello che domani potremmo essere in grado di distinguere con metodi capaci di rilevare affidabilmente bassissime concentrazioni vere di proteina".

Nel frattempo è ufficialmente annunciata per l'anno a venire la revisione delle Linee Guida pratiche a cura della National Academy of Clinical Biochemistry sull'utilizzo dei marcatori cardiaci, da cui è legittimo aspettarsi ulteriori chiarificazioni.

**Managing Troponin Testing in Today's Lab. Strategies 2003; 8 (1): 1-9.**