

Lo screening della microangiopatia diabetica: un problema pediatrico

FRANCESCO CHIARELLI, DANIELA TROTTA
Clinica Pediatrica, Università di Chieti

Il controllo del bambino diabetico è normalmente affidato a un centro con esperienza specifica, ed esula, per lo più, dal lavoro routinario del pediatra. Tuttavia le conoscenze dell'evoluzione delle microangiopatie retinica e renale, la tempistica e gli standard minimi per accertare la loro comparsa rientrano nelle competenze anche del pediatra generalista.

Il diabete mellito di tipo 1 è la più frequente malattia endocrino-metabolica dell'infanzia. È in fase di espansione epidemiologica (sia per quanto riguarda il diabete tipo 1 che il diabete tipo 2) e nosoclitiva. Le complicanze a lungo termine del diabete (di qualunque tipo e natura) fanno parte della storia naturale della malattia e del comune sapere del pediatra; vanno riconosciute e intercettate.

La micro- e la macroangiopatia gravi e clinicamente rilevanti sono per lo più sconosciute nei bambini piccoli, e sono poco frequenti anche negli adolescenti e nei giovani adulti con buon controllo metabolico e malattia di lunga durata. Comunque, precoci anomalie funzionali e strutturali possono essere riconosciute già 2-5 anni dopo la diagnosi, durante l'infanzia e l'adolescenza¹.

L'angiopatia diabetica nei bambini e negli adolescenti è per lo più costituita da una microangiopatia, soprattutto a carico dell'occhio e del rene, mentre la neuropatia e la macroangiopatia sono clinicamente meno rilevanti^{2,3}.

In particolare, in accordo con le più recenti linee guida dell'*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) del 2000 (ISPAD 2000), è necessario sottolineare che:

□ la consapevolezza di potenziali complicanze a lungo termine costituisce

SCREENING OF DIABETIC ANGIOPATHY: A PAEDIATRIC PROBLEM (*Medico e Bambino* 21, 37-40, 2002)

Key words

Diabetic nephropathy, Diabetic retinopathy, Type 1 diabetes, Microalbuminuria, Fundus photography

Summary

Retinopathy and glomerulopathy are among the most severe complications of type 1 diabetes. Retinopathy is relatively common in early onset diabetes. The best screening method for diabetic retinopathy is stereoscopic color fundus photography. Microalbuminuria, as defined by urinary excretion of albumin in 2 out of 3 24-hours urine samples, is the best screening method for the screening of early stages of diabetic nephropathy. It should be accompanied by periodical blood pressure control. If the onset of diabetes is prepubertal, both screening should be started not later than 5 years from the onset, and anyway when the patient is 11 years old, then it should be repeated every year. If the onset of diabetes is after puberty has started, the screening is recommended 2 years after onset, then every year. Abnormal screening findings should always prompt a revision of the case-management strategy.

parte essenziale dell'educazione alla gestione del diabete, e il giovane paziente e la sua famiglia devono essere aiutati in questo non facile processo educativo;

□ i pazienti dovrebbero essere, inoltre, incoraggiati positivamente nella consapevolezza che un miglior controllo metabolico riduce il rischio di complicanze del diabete.

RETINOPATIA

Il primo scopo dello screening per la retinopatia dovrebbe essere quello di identificare gli stadi precoci, quando il

controllo della malattia può ancora limitare la progressione del danno retinico¹.

Il secondo obiettivo delle metodiche di screening è quello di individuare la comparsa di retinopatia ad alto rischio, che spesso è asintomatica, ma che può essere ancora suscettibile di trattamento laser.

La retinopatia diabetica può essere classificata in diversi stadi evolutivi^{3,4}:

1. Retinopatia "background", che si sviluppa virtualmente in tutti gli individui con diabete mellito dopo 15-20 anni di malattia, non è a rischio di cecità, e può

o meno evolvere verso una retinopatia più grave.

2. Retinopatia "pre-proliferativa" che, sebbene non costituisca un pericolo di cecità, è fortemente suggestiva di progressione verso stadi più avanzati.

3. Retinopatia "proliferativa", che è invece indice di forte rischio di danno visivo a causa di emorragie vitreali o retiniche e di distacco di retina.

4. Edema della macula, spesso associato a modificazioni di tipo proliferativo, sebbene non necessariamente presenti nella stessa persona.

La *Figura 1* illustra il quadro retinografico di una retinopatia proliferante ad alto rischio.

Tecniche altamente sensibili e specifiche sono necessarie per individuare gli stadi più precoci e, in particolare, molto utili risultano la fluoroangiografia e la fotografia stereoscopica del fondo dell'occhio. La cosiddetta "retinopatia incipiente" (≤ 10 microaneurismi in un singolo campo fotografico a un angolo di 30°) è rilevabile, in genere, dopo una durata media di malattia di 9 anni, mentre la probabilità di rilevare una retinopatia background (>10 microaneurismi, ≤ 25 emorragie retiniche) aumenta nettamente dopo una durata di malattia di circa 14 anni^{2,5}.

L'esame obiettivo della retina dovrebbe essere effettuato sempre in midriasi, e procedure diagnostiche più accurate dovrebbero essere programmate quando l'esame fundoscopico mette in evidenza anche minime alterazioni a carico della retina⁵. A questo proposito il *Berlin Retinopathy Study* ha dimostrato chiaramente che, anche quando l'esame della retina è condotto da personale specializzato nelle complicanze oftalmologiche del diabete, il tempo medio di diagnosi tramite fundoscopia diretta in midriasi è ritardato di circa 4 anni per la retinopatia incipiente e di circa 6 anni per la retinopatia background². Di conseguenza, il semplice studio fotografico del fondo dell'occhio in assenza di midriasi è stato proposto quale metodo rapido ed economico anche se imperfetto² per in-

dividuare gli stadi iniziali della retinopatia diabetica.

Lo standard minimo raccomandato attualmente rimane comunque l'esame oftalmoscopico condotto da personale esperto; lo studio fluoroangiografico è invece indicato qualora sia necessario stabilire la necessità di un trattamento laser^{2,5}.

In accordo con le linee guida ISPAD 2000⁶ nello screening della retinopatia diabetica del bambino e dell'adolescente si ritiene di dare rilevanza ai seguenti punti:

□ L'esame obiettivo del fondo dell'occhio andrebbe effettuato al più presto dopo la diagnosi, per escludere la possibile formazione di cataratta o di altri disturbi.

□ L'acuità visiva andrebbe ugualmente valutata, per escludere disturbi di rifrazione o altre anomalie non necessariamente associate al diabete.

□ L'oftalmoscopia diretta in midriasi è lo standard minimo: è un metodo poco sensibile.

□ Lo studio fotografico del fondo dell'occhio (effettuato preferibilmente in midriasi) si è dimostrato un metodo di screening sicuro, non invasivo e sensibile.

□ Lo screening della retinopatia dovrebbe essere effettuato 5 anni dopo l'esordio di malattia, all'età di 11 anni, o comunque alla pubertà e, successivamente, ogni anno, nei pazienti a esordio post-puberale, 2 anni dopo la diagnosi, e in seguito ogni anno.

□ Il follow-up andrebbe effettuato circa ogni 6 mesi se sono presenti più di 10 microaneurismi in almeno un occhio, in un paziente con precedente riscontro di normalità retinica o se si è osservata una significativa progressione della retinopatia dall'esame precedente².

NEFROPATIA

Una significativa percentuale di individui affetti da diabete mellito svilup-



Figura 1. Quadro retinografico di retinopatia proliferante ad alto rischio.

pa nefropatia, con rischio significativo di mortalità precoce legata all'insufficienza renale cronica e al rischio cardiovascolare⁷. La nefropatia diabetica viene classificata in 5 stadi (*Tabella I*); la *Figura 2* mostra un quadro istologico di un ragazzo con nefropatia diabetica al III stadio.

La microalbuminuria, definita in base a una escrezione urinaria di albumina (AER), compresa tra 20 e 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ in due su tre raccolte di urine nelle 24 ore in sei mesi, costituisce un metodo semplice per individuare gli stadi precoci della nefropatia^{3,8}.

Studi prospettici hanno dimostrato che la microalbuminuria è fortemente predittiva di successiva proteinuria e di nefropatia conclamata. La definizione di microalbuminuria è variabile da studio a studio (*Tabella II*)⁶; tuttavia, il valore di cut-off per l'AER di 15, 20 o 30 $\mu\text{g}/\text{min}$ è in qualche modo arbitrario, in quanto il limite superiore nei bambini e negli adolescenti non diabetici è fissato tra 7,2 e 7,6 $\mu\text{g}/\text{min}$ ^{3,9}; ovviamente il valore predittivo di un test positivo aumenta con l'aumento del valore di cut-off.

Un altro modo, meno affidabile, per valutare le microalbuminemie è basato sul rapporto albumina/creatinina nelle urine (*Albumin/Creatinine Ratio* - ACR) che differisce invece significativamente tra maschi e femmine dopo la pubertà, a causa di differenze legate all'e-

screzione di creatinina in base alle masse muscolari; per questa ragione i limiti di normalità differenziati per sesso devono essere considerati nella determinazione dell'ACR su campioni urinari del mattino⁶.

Esiste comunque una grande variabilità dell'escrezione sia dell'albumina che della creatinina, e questo rende l'uso dei campioni urinari singoli un metodo meno utilizzabile e meno affidabile rispetto alle raccolte temporizzate notturne, che vanno comunque preferite nell'ambito di un programma di screening². Ovviamente, prima di attribuire la microalbuminuria alla nefropatia diabetica, devono essere escluse altre cause di microalbuminuria, quali glomerulonefriti, infezioni delle vie urinarie, mestruazioni, proteinuria ortostatica e intenso esercizio fisico⁶.

L'ISPAD 2000⁶ ha raccomandato i seguenti criteri da tenere presente nello screening della microalbuminuria nei bambini e negli adolescenti:

- Lo screening andrebbe effettuato tramite la concentrazione di albumina su urine del mattino, tramite la misurazione dell'ACR su campioni "spot" o, preferibilmente, su raccolte temporizzate notturne.
- Valori anormali dei suddetti parametri andrebbero sempre confermati da nuove misurazioni al fine di individuare soprattutto una microalbuminuria persistente.

□ Nei pazienti con esordio prepuberale del diabete lo screening della nefropatia dovrebbe essere effettuato 5 anni dopo l'esordio di malattia, all'età di 11 anni o comunque alla pubertà e, successivamente, ogni anno; nei pazienti con esordio della malattia dopo lo sviluppo puberale lo screening andrebbe effettuato 2 anni dopo la diagnosi e successivamente ogni anno.

- Eventuali risultati positivi nei test di screening dovrebbero essere sempre riconfermati in quanto studi pediatrici hanno dimostrato che anche una microalbuminuria persistente può scomparire, sebbene il reale significato delle microalbuminurie transitorie o intermittenti rimane da chiarire.
- I test per l'escrezione urinaria dell'albumina andrebbero sempre associati a una misurazione della pressione arteriosa almeno una volta all'anno.
- I valori della pressione arteriosa andrebbero sempre valutati alla luce di appropriati centili per l'età, e un eventuale sospetto di ipertensione andrebbe confermato da una valutazione del pro-

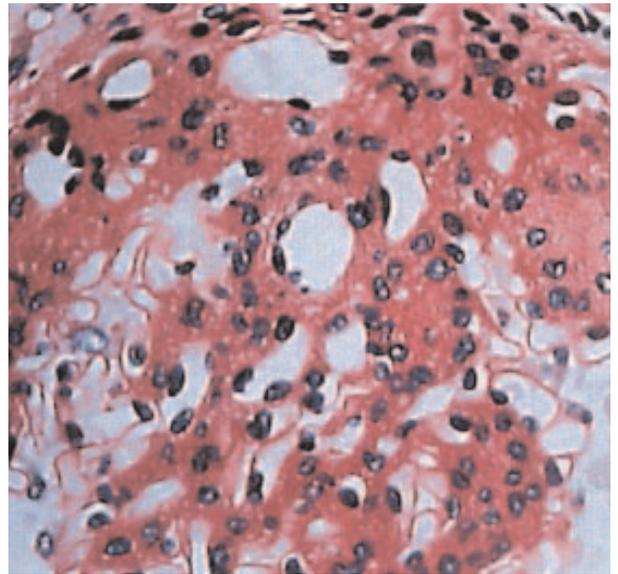


Figura 2. Quadro istologico di nefropatia diabetica al III stadio.

filo pressorio effettuata ambulatorialmente nell'arco di 24 ore.

- Qualora venga confermata una microalbuminuria, andrebbero programmati anche gli opportuni test di screening per la retinopatia, la neuropatia e la dislipidemia.

Nei pazienti con microalbuminuria persistente è imperativo: a) migliorare il controllo glicemico, mantenendo i livelli di HbA1c al di sotto del 7,5%; b) sconsigliare il fumo di sigaretta; c) incoraggiare un regolare esercizio fisico.

STADI EVOLUTIVI DELLA NEFROPATIA DIABETICA

| Stadio | Caratteristiche | Funzione renale | Alterazioni strutturali | GFR (ml/min) | Escrezione urinaria di albumina | Pressione arteriosa |
|-----------------|---------------------------------|--|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|--|
| Stadio I | Iperfunzione/ ipertrofia | Iperfiltrazione glomerulare | Ipertrofia glomerulare | ≈ 150 | Può essere aumentato | Normale |
| Stadio II | Normoalbuminuria | Normale escrezione urinaria di albumina | Ispessimento della membrana basale | Iperfiltrazione | Normale | Normale |
| Transiz. II-III | Fase di transizione | Escrezione di albumina normale o elevata | Non conosciute | Iperfiltrazione | Aumentata | Aumentata |
| Stadio III | Microalbuminuria | Elevata escrezione urinaria di albumina | Iniziale danno strutturale | GFR aumentato | 20-200 µg/min | Aumentata |
| Stadio IV | Nefropatia diabetica conclamata | Proteinuria conclamata albuminuria >200 µg/min | Danno strutturale avanzato | GFR normale tendenzialmente basso | >200 µg/min | Iperensione franca con incremento annuo del 5% |
| Stadio V | "End stage renal disease" | - | Ostruzione del glomerulo | - | - | - |

Tabella 1

DEFINIZIONE DI MICROALBUMINURIA

- Escrezione urinaria di albumina (AER) compresa tra 20 e 200 µg/min su raccolte urinarie temporizzate notturne
- AER compresa tra 30 e 300 mg/24 h su raccolta urinaria delle 24 ore
- "Albumin/creatinine ratio" (ACR) compresa tra 2.5 e 25 mg/mmol su campioni urinari "Spot" (in Europa); [3.5-25 mg/mol nelle femmine per una minore escrezione urinaria di creatinina
- ACR compresa tra 30 e 300 mg/g su campioni urinari "spot" (Nord America)
- Concentrazione di albumina compresa tra 30 e 300 mg/l su campione urinario del mattino

La definizione di *microalbuminuria persistente* maggiormente utilizzata è quella basata su un AER maggiore di 20 µg/min su raccolte temporizzate notturne in almeno 2 su 3 campioni urinari consecutivi nell'arco di 6 mesi.

Tabella II

Sebbene non ci siano in letteratura studi controllati, andrebbe evitato un eccessivo apporto proteico (non superiore a 1,0-1,2 g/kg/die); inoltre, sebbene non ci sia un consenso unanime sugli interventi preventivi per l'ipertensione, la pressione arteriosa andrebbe mantenuta a valori inferiori al 95° percentile per l'età e il sesso⁶. Qualora la microalbuminuria venga individuata e confermata in un bambino o in un adolescente e qualora persista no-

nostante 6-12 mesi di buon controllo glicemico, andrebbe intrapresa una terapia con ACE-inibitori o con inibitori del recettore dell'angiotensina II, anche in caso di normali valori pressori^{10,11}.

L'AER costituisce attualmente il metodo non invasivo più affidabile nella determinazione del rischio di nefropatia diabetica¹².

ALTRI CONTROLLI

La necessità di uno screening regolare per la neuropatia e per eventuali complicanze macrovascolari negli adolescenti con diabete di tipo 1 è meno rilevante³.

Le linee guida ISPAD 2000⁶ suggeriscono quanto segue:

- In presenza di scarso controllo metabolico i giovani pazienti andrebbero interrogati ed esaminati per eventuale presenza di sintomi quali dolore, crampi e parestesie e, consensualmente, andrebbero valutati la sensibilità superficiale e profonda e i principali riflessi.
- Andrebbe effettuata regolare valutazione dell'assetto lipidico, e una storia familiare positiva per malattie cardiovascolari è considerata come fattore di rischio per l'angiopatia diabetica; la progressione delle complicanze macrovascolari del diabete può essere limitata dal miglioramento del controllo glicemico, dal controllo della pressione arteriosa, dal trattamento della dislipidemia e dalla limitazione del fumo.

In conclusione, lo screening delle complicanze microvascolari riveste no-

tevole importanza nella gestione del diabete mellito anche in età pediatrica. Gli operatori sanitari e le famiglie dei bambini e ragazzi con diabete dovrebbero essere coscienti dell'importanza di queste metodiche di screening così come degli appropriati interventi terapeutici al fine di prevenire l'esordio delle complicanze e di ritardarne quanto più possibile la progressione.

Bibliografia

1. Clarke BF. Screening for complications in adolescence and beyond. In Kelnar C (ed). Diabetes mellitus in children and adolescence. London: Chapman & Hall, 1994, pp 539-51.
2. Danne T, Kordonouri O, Hövener G, Weber B. Diabetic angiopathy in children. Diabetic Med 1997;14:1012-25.
3. Sochett E, Daneman D. Early diabetes-related complications in children and adolescents with type 1 diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am 1999;28:865-882.
4. Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs - an extension of the modified Airlie-House classification. ETDRS Report 10. Ophthalmology 1991;98:786-806.
5. Danne T, Kordonouri O, Casani A, Chiarelli F. Diabetic retinopathy in children and adolescents. Diab Nutr Metab 1999; 12: 136-144.
6. ISPAD Consensus Guidelines 2000. Vascular complications, 2000, pp 95-101.
7. Casani A, Bangstad H-J, Chiarelli F. Detection and management of diabetic glomerulopathy in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: need for improved knowledge and better care. J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13:467-74.
8. Chiarelli F, Casani A, Tumini S, Kordonouri O, Danne T. Diabetic nephropathy in children and adolescents. Diab Nutr Metab 1999; 144-152.
9. Couper JJ, Clarke CF, Byrne GC, et al. Progression of borderline increase in albuminuria in adolescents with insulin-dependent diabetes. Diabetic Med 1997;14:766-71.
10. Chiarelli F, Casani A, Verrotti A, Morgese G, Pinelli L. Diabetic nephropathy in children and adolescents: a critical review with particular reference to angiotensin-converting enzyme inhibitors. Acta Paediatr Suppl 1998;425: 42-5.
11. Ritz E, Rychlik I, Schomig M, Wagner J. Blood pressure in diabetic nephropathy - current controversies. J Intern Med 2001;249: 215-23.
12. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk. Diabetes 2000;49:1399-408.

MESSAGGI CHIAVE

- La microangiopatia retinica e la microangiopatia renale sono le complicanze più importanti del diabete mellito, e dipendono in grande misura dalla qualità del controllo della malattia.
- È indispensabile organizzare uno screening per queste due complicanze; in entrambi i casi il primo controllo può essere posto a cinque anni dall'esordio, alla pubertà, e successivamente ogni anno dopo la pubertà.
- Per la retina lo screening minimo raccomandato è l'oftalmoscopia in midriasi (meglio lo studio fotografico del fondo).
- Per la nefropatia lo screening più attendibile è sostituito dal controllo della microalbuminemia (AER) da effettuare su urine delle 24 h, ripetuto 2-3 volte nell'arco di 6 mesi. Il cut-off è posto a 20-30 µg/minuto.
- La positività di uno screening costituisce un allarme che richiede un approfondimento delle indagini sia a carico dell'occhio che del rene, un monitoraggio più ravvicinato, una revisione del regime di controllo della malattia.

