

## Diabete e Ricerca

### CONTROLLARSI MEGLIO PER PREVENIRE LE COMPLICANZE

***F. Chiarelli, D. Di Marzio, A. Blasetti***  
**Clinica Pediatrica, Università di Chieti**

Il diabete mellito è associato ad una considerevole morbilità da complicanze che tendono a peggiorare nel tempo e conducono ad un aumentato rischio di mortalità precoce. Molte di queste complicanze hanno una lunga fase subclinica asintomatica e la loro storia naturale ha iniziato ad essere meglio compresa negli ultimi anni. A tal proposito, numerosi studi epidemiologici hanno chiaramente dimostrato l'importanza di screening per le complicanze presintomatiche come la retinopatia e la microalbuminuria.

Le forme severe di micro- e macroangiopatia clinicamente correlate al diabete, sono praticamente sconosciute nei bambini più piccoli e sono poco frequenti anche negli adolescenti e nei giovani adulti con diabete da diverso tempo e con un accettabile controllo metabolico.

Tuttavia, le precoci anomalie strutturali e funzionali potrebbero essere scoperte tra i 2 e i 5 anni dopo la diagnosi, durante l'infanzia e l'adolescenza (1).

L'angiopatia diabetica, nei bambini e negli adolescenti è prevalentemente una microangiopatia che coinvolge l'occhio ed il rene. La macroangiopatia e la neuropatia diabetica sono clinicamente meno rilevanti in ambito pediatrico (2). Le figure professionali coinvolte nella gestione e nell'assistenza di bambini e adolescenti con T1DM dovrebbero conoscere le complicanze e dovrebbero fornire un'adeguata educazione ad un corretto controllo (3).

In accordo con le recenti linee guida dell'ISPAD è necessario sottolineare che:

- ✓ la conoscenza delle complicanze microvascolari a lungo termine rappresenta una componente fondamentale dell'educazione al diabete ed il bambino, così come l'intero nucleo familiare, dovrebbe esserne informato in base al suo grado di maturità e alla sua capacità di comprensione
- ✓ è necessario incoraggiare i ragazzi ad un buon controllo metabolico, sottolineando come questo riduca il rischio di complicanze.

#### **Retinopatia**

La storia naturale della retinopatia diabetica è ben conosciuta e le fasi della sua progressione sono facilmente identificabili. La prevalenza della retinopatia è maggiore in pazienti con esordio precoce del diabete ed in trattamento insulinico, e aumenta progressivamente con la durata della malattia.

Lo scopo principale dello screening per la retinopatia diabetica dovrebbe essere la sua identificazione in uno stadio molto precoce, quando l'attenzione al controllo

glicemico e ad altri possibili fattori di rischio (es. fumo di sigaretta, ipertensione) possono rallentarne la progressione (1).

Non meno importante il tentativo di identificare la comparsa di retinopatia ad alto rischio, che spesso si verifica in pazienti ancora asintomatici, e ad uno stadio in cui la terapia laser può ancora considerarsi efficace.

La retinopatia diabetica può essere classificata come segue (3,4):

- Retinopatia preclinica: insorge virtualmente in tutti i pazienti con T1DM dopo 15-20 anni di malattia e può evolvere in una retinopatia severa;
- Retinopatia preproliferativa: altamente predittiva di progressione verso stadi più avanzati di retinopatia;
- Retinopatia proliferativa: alto rischio di danno visivo per emorragia retinica o del vitreo e distacco di retina;
- Edema maculare: spesso associata a retinopatia proliferativa anche se i due processi non sono necessariamente presenti nello stesso paziente. Può danneggiare seriamente la vista.

Tecniche altamente sensibili (fotografia stereoscopica del fundus o fluorangiografia) sono necessarie per identificare i cambiamenti più precoci. La cosiddetta retinopatia incipiente ( $\leq 10$  microaneurismi in un campo fotografico centrale con un angolo di  $30^\circ$ ) può manifestarsi in media dopo 9 anni di malattia diabetica, mentre la retinopatia preclinica ( $> 10$  microaneurismi,  $\leq 25$ ) dopo 14 anni (2, 5).

Lo studio retinico dovrebbe essere sempre eseguito in midriasi; tecniche diagnostiche più elaborate con documentazione fotografica (fotografia del fundus o fluorangiografia), si rendono necessarie quando si rilevino cambiamenti anche minimi (5). Infatti, il Berlin Retinopathy study ha chiaramente dimostrato che, anche se l'esame viene eseguito da un operatore esperto, la diagnosi media di retinopatia incipiente con fundoscopia diretta attraverso una pupilla dilatata è ritardata di 4 anni e quella di retinopatia preclinica di 6 anni (2). Di conseguenza, la fotografia del fundus non midriatica è stata proposta come un mezzo semplice ed efficace per lo screening della retinopatia diabetica, ma l'interpretazione dei risultati è spesso difficoltosa e la qualità delle foto rappresenta un problema (2).

Per questo motivo, lo standard minimo raccomandato è rappresentato dall'utilizzo di una lampada a fessura biomicroscopica stereoscopica da parte di un esperto oculista. In più la fluorangiografia è indicata quando non è chiaro se intraprendere un trattamento laser o quando si voglia modificare un trattamento già pianificato (2, 5).

In accordo con l'ISPAD Consensus Guidelines (6), per lo screening della retinopatia diabetica in bambini e adolescenti, dovrebbero essere seguite le seguenti raccomandazioni:

- ✓ l'esame clinico dell'occhio dovrebbe essere eseguito subito dopo la diagnosi per escludere la presenza di cataratta o di altre anomalie;
- ✓ l'acuità visiva deve essere valutata per evidenziare eventuali difetti di rifrazione o altri problemi non necessariamente associati con il diabete;
- ✓ l'oftalmoscopia non è una tecnica sensibile per lo screening della retinopatia diabetica; viene effettuata al meglio su pupille dilatate farmacologicamente da un osservatore esperto.
- ✓ la fotografia del fundus (preferibilmente stereoscopica, diversi campi su pupille dilatate) è una tecnica dimostrata essere sicura, non invasiva ed una procedura sensibile di screening.

- ✓ in pazienti con diabete ad esordio prepuberale, lo screening per la retinopatia dovrebbe essere effettuato 5 anni dopo l'esordio, e all'età di 11 anni o alla pubertà (in caso insorga prima), e ogni anno successivamente.
- ✓ in pazienti con esordio puberale, lo screening per la retinopatia dovrebbe essere effettuato 2 anni dopo l'esordio, e ogni anno successivamente.

Gli esami di follow up dovrebbero essere effettuati ogni 6 mesi se sono presenti più di 10 microaneurismi in almeno un occhio in un paziente con una retina sana precedentemente, o se sia stata osservata una progressione significativa rispetto all'esame retinico precedente (2).

### **Nefropatia**

Una percentuale considerevole di individui con T1DM sviluppa nefropatia, che conferisce loro un aumentato rischio di morte prematura per insufficienza renale terminale e patologia cardiovascolare (7). La microalbuminuria definita come albumin excretion rate (AER) di 20-200  $\mu$ g/min in due su tre raccolte urinarie notturne (ottenute in un periodo di 6 mesi), rappresenta un metodo di screening sufficientemente ripetibile per la nefropatia precoce in bambini ed adolescenti con T1DM (3, 8). Studi prospettici hanno chiaramente dimostrato che la microalbuminuria è altamente predittiva di una proteinuria successiva e di una nefropatia franca in T1DM.

La definizione di microalbuminuria varia a seconda degli studi (6):

- AER: 20-200 mg/min in una raccolta notturna di urine
- AER: 30-300 mg/24 h in una raccolta di urine di 24 ore
- Albumin/creatinine ratio (ACR): 2.5-25 mg/mmol o 3.5-25 mg/mmol nelle donne data la minore escrezione di creatinina (Europa)
- ACR: 30-300 mg/g (campione di urine) (Nord America)
- Albumin concentration: 30-300 mg/l (nelle prime urine della mattina)

La definizione più accettata di microalbuminuria persistente è un AER <20  $\mu$ g/min in una raccolta notturna di urine in almeno due su tre raccolte consecutive effettuate in un periodo di 6 mesi. I cut-offs di AER di 15, 20 o 30  $\mu$ g/min sono alquanto arbitrari essendo il limite superiore di AER in bambini ed adolescenti non diabetici di 7.2-7.6 mg/min (3, 9); ovviamente, il valore predittivo di un test positivo aumenta con l'aumentare del cut-off.

L'Albumin/Creatinine ratio (ACR) differisce significativamente tra bambini e bambine dopo la pubertà data la differenza nella escrezione di creatinina correlata alla massa muscolare; per questa ragione, se l'ACR viene determinato in campioni urinari del mattino, devono essere considerati range di riferimento sesso specifici (6).

Comunque, l'ampia variabilità giornaliera dell'escrezione di albumina e di creatinina rende tali parametri meno ripetibili rispetto ai dosaggi effettuati su raccolte urinarie, le quali dovrebbero essere preferite nelle indagini di screening (2). Devono essere escluse altre cause di microalbuminuria quali la glomerulonefrite, il sanguinamento mestruale, infezioni delle vie urinarie, secrezioni vaginali, proteinuria ortostatica e l'esercizio massimale (6).

In accordo con l'ISPAD Consensus Guidelines (6), le seguenti indicazioni sono raccomandate per lo screening della microalbuminuria nei bambini ed adolescenti:

- Lo screening dovrebbe essere effettuato sulla concentrazione di albumina nelle prime urine del mattino, sull'ACR di un campione o, preferibilmente su una raccolta.
- Valori anormali dovrebbero essere confermati da rilevazioni ripetute per dimostrare un'albuminuria persistente.
- In pazienti con esordio prepuberale di diabete, lo screening per la microalbuminuria dovrebbe essere effettuato 5 anni dopo l'esordio, all'età di 11 anni o alla pubertà (in caso insorga prima), e ogni anno successivamente; in pazienti con esordio puberale, lo screening per la microalbuminuria dovrebbe essere effettuato 2 anni dopo l'esordio, e ogni anno successivamente.
- Un test di screening alterato dovrebbe essere ripetuto, dato che studi pediatrici hanno dimostrato che una microalbuminuria "apparentemente" persistente può scomparire (il significato della microalbuminuria intermittente deve essere chiarito in studi prospettici).
- La misurazione urinaria dell'albumina dovrebbe essere accompagnata da misurazioni della pressione arteriosa almeno ogni anno.
- I valori di pressione arteriosa dovrebbero essere comparati con appropriati valori di riferimento per l'età; la conferma di uno stato di ipertensione arteriosa dovrebbe essere data da un monitoraggio presso casa delle 24 ore.
- Quando viene confermata una microalbuminuria persistente è raccomandato effettuare uno screening per retinopatia, neuropatia e alterazioni dell'assetto lipidico.

In pazienti con microalbuminuria persistente, il valore di HbA1C che dovrebbe essere perseguito è di 7.5%. Il fumo di sigaretta deve essere fortemente sconsigliato e consigliata attività fisica regolare. Inoltre deve essere evitata un'eccessiva introduzione alimentare di proteine (non più di 1.0-1.2 g/Kg/die). Nonostante non ci sia un chiaro consenso sul trattamento dell'ipertensione in questi pazienti, la pressione arteriosa dovrebbe essere mantenuta al di sotto del 95° centile per età, sesso e maturità (6). Quando viene evidenziata e confermata una microalbuminuria persistente in un bambino o in un adolescente con diabete, e se persiste anche dopo 6-12 mesi di migliorato controllo glicemico, dovrebbe essere iniziato trattamento con ACE inibitori o antagonisti del recettore II dell'angiotensina (anche se il paziente è normoteso) (10, 11).

L'AER rimane il parametro maggiormente predittivo di nefropatia diabetica, anche se potrebbe essere inefficace a definire con accuratezza pazienti a rischio o meno di nefropatia diabetica (12).

### **Altri screenings**

In presenza di uno scarso controllo glicemico i giovani pazienti dovrebbero essere indagati in relazione a sintomi di intorpidimento, dolori, crampi e parestesie, come anche per la sensibilità cutanea e riflessi alle caviglie.

L'iperlipidemia dovrebbe essere controllata regolarmente; dovrebbe inoltre essere considerato come fattore di rischio per angiopatia diabetica la familiarità per patologie cardiovascolari. L'evoluzione della macroangiopatia diabetica dovrebbe essere rallentata ponendo attenzione al controllo glicemico, alla pressione arteriosa, alla dislipidemia, al fumo di sigaretta e all'esercizio fisico.

### **Bibliografia**

1. Clarke BF: Screening for complications in adolescence and beyond; in Kelnar C (ed): *Diabetes Mellitus in Children and Adolescent*. London, Chapman and Hall, 1994, pp 539-551.
2. Danne T, Kordonouri O, Hovener G, Weber B: Diabetic angiopathy in children. *Diab Med* 1997;14:1012-1025.
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, 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: 467-474.
8. Chiarelli F, Casani A, Tumini S, Kordonouri O, Danne T: Diabetic nephropathy in children and adolescents. *Diab Nutr Metab* 1999; 12: 144-152.
9. Couper JJ, Clarke CF, Byrne GC, Jones TW, Donaghue KC, Nairn J, Boyce D, Russel M: Progression of borderline increases in albuminuria in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diab Med* 1997; 14:766-771.
10. Chiarelli F, Casani A, Verrotti A, Morgese G, Pinelli L: Diabetic nephropathy in children and adolescents: a critical review with particular reference to angiotensina converting enzyme inhibitors. *Acta Paediatr Suppl* 1998; 425: 42-45.
11. Ritz E, Rychlik I, Schomig M, Wagner J: Blood pressure in diabetic nephropathy current controversies. *J Intern Med* 2001; 249:215-223.
12. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M: The need for early predictors of diabetic nephropathy risk. *Diabetes* 2000; 49:1399-1408.