

DIABETE MELLITO e RETINOPATIA DIABETICA

Il diabete mellito è una complessa malattia metabolica ad eziologia multipla, in cui predomina il disordine del metabolismo glucidico su quello lipidico e proteico. La caratteristica essenziale è l'iperglicemia cronica. I due principali difetti determinanti la malattia diabetica sono:

a) la carenza assoluta o relativa di insulina, l'ormone che permette l'utilizzo del glucosio circolante da parte dei tessuti insulino dipendenti, vale a dire muscoli, fegato e tessuto adiposo. Il deficit di insulina è secondario alla mancata secrezione di insulina da parte delle cellule beta contenute nelle "insule pancreatiche" o isole di Langerhans in risposta all'incremento della glicemia qualunque ne sia la causa (disordine alimentare, stress ecc).

b) l'insulino resistenza, ovvero il fenomeno biologico caratterizzato da maggiore difficoltà dei tessuti sopramenzionati a rispondere all'azione biologica insulinica, per cui essi necessitano di più ormone per averne gli stessi effetti ipoglicemizzanti. Le beta cellule sono così indotte a produrre più insulina per mantenere la glicemia entro il range di normalità; pertanto tendono ad esaurirsi più precocemente. Usualmente, nella realtà clinica, entrambi i difetti sono diversamente combinati realizzando differenti quadri clinici in grado di spiegare le diversità individuali.

Si distinguono vari tipi di diabete:

- **diabete tipo 1°**: nel 99% dei casi su base autoimmune, l' 1% di origine idiopatica. Interessa poco meno del 10% della popolazione diabetica; è noto anche come diabete infantile giovanile perché compare nell'infanzia e nell'adolescenza, solo talvolta nell'età neonatale. Non è comunque infrequente la manifestazione del diabete tipo 1° anche in epoche successive, usualmente non oltre i 30 anni. È conosciuto pure come insulino dipendente perché fin dall'esordio clinico necessita di insulina per la sopravvivenza.

- **diabete tipo 2°**: colpisce all'incirca il restante 90% dei diabetici, spesso in sovrappeso, con accumulo di grasso prevalentemente addominale. È noto anche come diabete grasso o dell'età adulta e senile. Questa forma di diabete trova un grande ausilio di cura nel cambiamento dello

stile di vita, vale a dire con un'alimentazione più moderata, mediterranea associata a più moto. Abbisogna di farmaci ipoglicemizzanti orali e solo nel lungo periodo anche di insulina.

- **diabete secondario:** deriva da malattie d'organo (fegato, pancreas, etc.), da cause genetiche e da farmaci (cortisone in primis).

- **diabete gestazionale:** diagnosticato e ricercato sempre più negli ultimi anni, coinvolge un 4% delle donne italiane in gravidanza.

È legato ad un disordine del metabolismo glucidico che si evidenzia usualmente nel terzo trimestre di gravidanza. Se non identificato e curato, crea problemi al feto, favorendone un eccessivo aumento di peso (macrosomia) con problemi al momento del parto di ipoglicemia, ipocalcemia etc. fino al distress polmonare. La macrosomia fetale comporta anche difficoltà di travaglio di parto.

Il diabete mellito, con la sue complicanze, è uno dei maggiori problemi sanitari dei paesi economicamente evoluti e la sua prevalenza è in continuo aumento. Il problema è tale da indurre gli esperti a parlare di epidemia mondiale del diabete. Si calcola che i diabetici nel 1998 fossero 140 milioni; saranno 350 milioni nel 2030. In Italia la prevalenza del diabete tipo 1° risulta essere tra lo 0.4 e l' 1per mille. L'incidenza di nuovi casi anno è compresa tra i 6 e i 10 casi per mille nella fascia d'età tra 0 e 14 anni, mentre è stimata in 6.72 per mille nella fascia di età tra i 15 e i 19 anni, con l'eccezione della Sardegna, ove incidenza e prevalenza sono elevatissime. La prevalenza del diabete tipo 2° è in continua crescita a causa del progressivo allungamento della vita della popolazione diabetica e per l'aumento dell'obesità da sedentarietà ed iperalimentazione.

La malattia spesso per anni è asintomatica e non di rado la diagnosi viene posta in occasione di ricoveri addirittura per complicanze in atto. Da ciò deriva che la prevalenza della malattia nota è tra 4 e 5%, mentre le indagini mirate con il test da carico orale di glucosio forniscono percentuali sensibilmente più alte, tra 6 e 11%. Il fenomeno del diabete misconosciuto è pertanto molto importante. Dal momento che la malattia diabetica si associa spessissimo ad altre condizioni di rischio cardiovascolari quali obesità, ipertensione, dislipidemia che concorrono a definire la sindrome metabolica, si deve escludere il diabete nelle persone che presentino una o più componenti della sindrome stessa.

Un recente studio italiano, lo studio IGLOO, ha messo in luce che tra le persone sopra i 55 anni, con uno o più fattori di rischio cardiometabolici, una su cinque aveva il diabete senza saperlo.

Il diabete va considerato come malattia cronica evolutiva anche a livello di complicanze d'organo. Qui le patologie sono legate al coinvolgimento dei vasi di scorrimento e di nutrizione (arterie e capillari). Sono suddivise in malattie del microcircolo (retina, nervi e reni) e del macrocircolo (arterie coronarie, carotidi ed arterie endocraniche, arterie degli arti inferiori, specie quelle sotto poplitee).

La perdurante noxa patogena sulla parete delle arterie ne determina la continua riduzione del calibro, la formazione di placche, fino all'occlusione delle stesse per fenomeni trombotici, favoriti dallo stato trombofilico.

Esempio paradigmatico di danno del macrocircolo, ma nello stesso tempo drammatico negli stadi più avanzati, è il crearsi di questo processo ostruttivo nelle arterie coronarie con conseguente ischemia di tipo cronico od acuto che porta all'infarto.

Circa un terzo dei degenti nelle strutture di emergenza cardiologica sono diabetici noti o diagnosticati nel corso dell'evento ischemico acuto. Non è infrequente che dopo un evento infartuale emerga una condizione di insufficienza cardiaca, difficilmente differenziabile clinicamente dallo scompenso di cuore, dovuta a patologia del microcircolo cardiaco su base metabolica.

L'azione deleteria dell'iperglicemia sul microcircolo nel rene si concretizza dapprima con la disfunzione endoteliale e successivamente con la morte delle stesse cellule endoteliali che rivestono la parete endoluminale dei capillari glomeruli renali. Negli Stati Uniti, ma ormai anche in Italia, il diabete è al primo posto tra le cause di insufficienza renale cronica. La nefropatia diabetica è la più frequente causa di dialisi e trapianto di rene.

Un'altra complicanza severa e progressiva nell'ambito delle patologie da microangiopatia diabetica è la retinopatia diabetica. Colpisce sia il paziente diabetico di tipo 1° che il diabetico di tipo 2°.

Abitualmente si ritiene che la retinopatia nei due tipi abbia una origine comune sostenuta dall'iperglicemia, ma in realtà vi è eterogeneità clinica che si palesa nel diabete 1° prevalentemente con lesioni di tipo ischemico associate a neoangiogenesi e nel diabete 2° maggiormente con lesioni tipo edema.

La retinopatia diabetica viene usualmente riscontrata dopo molti anni dall'insorgenza del diabete. Nel caso in cui il controllo della malattia diabetica non sia ottimale le lesioni retiniche compaiono più precocemente. Negli anni 90, lo studio americano WESDR (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy), una delle ricerche più estese di tutta la storia della medicina, ha dimostrato che dopo 20 anni di malattia quasi tutti i diabetici tipo 1° e oltre il 60% dei diabetici tipo 2° presentavano un qualche grado di danno retinico. Tuttavia non è raro che la retinopatia possa essere rilevata nel diabetico tipo 2° già al momento della diagnosi, per un ritardo diagnostico del diabete, cioè di un paziente che aveva il diabete da molti anni, ma non gli era mai stato scoperto e diagnosticato.

A questo punto è doveroso fare una piccola precisazione di ordine anatomico. Col nome di retinopatia diabetica si intende il coinvolgimento della retina dopo un certo tempo, più o meno lungo dalla comparsa del diabete.

La retina è una sottile membrana che riveste la parte interna dell'occhio ed è formata da milioni di cellule (fotorecettori) in grado di trasformare gli impulsi luminosi provenienti dal mondo esterno in impulsi elettrici che inviati al cervello danno così origine al meccanismo della visione.

Nella retinopatia diabetica il microcircolo subisce un danno progressivo in quanto i capillari vanno incontro a progressiva occlusione con conseguente incapacità di perfusione e quindi di ossigenazione ai fotorecettori.

Nel valutare l'incidenza e la prevalenza della retinopatia dobbiamo ricordare che in Italia i diabetici sono circa 3 milioni con l'aggiunta di un altro 30% a cui non è stata ancora posta diagnosi. Quasi il 60%, quindi circa 2 milioni, hanno o svilupperanno una retinopatia diabetica e fra di essi 2-300.000 andranno incontro a una grave diminuzione della vista.

Incidenza, prevalenza e gravità della retinopatia sono strettamente dipendenti dagli anni di durata della malattia diabetica e dal grado più o meno buono del controllo metabolico del diabete. Tuttavia anche l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia sono fattori di accelerazione della comparsa della retinopatia e contribuiscono al suo aggravamento.

Esistono sostanzialmente due forme di retinopatia diabetica: la **forma non proliferante** (meno grave) e la **forma proliferante** (più grave). Nella forma non proliferante i capillari della retina presentano alterazioni parietali con aumentata permeabilità e dilatazioni per scomparsa dei periciti (microaneurismi). Data la loro fragilità possono sanguinare producendo emorragie retiniche. La parete alterata dei capillari trasuda fluidi (leakage) con rigonfiamento retinico (edema) e fuoriuscita di materiale lipo-proteico che si accumula nella retina circostante (essudati duri).

Con l'accrescersi del danno microvascolare si arriva ad una perdita totale dei periciti che avvolgono la parete esterna del capillare e alla scomparsa delle cellule endoteliali favorendone l'occlusione, per cui la retina va incontro ad ischemia con perdita della sua funzione. Quanto più capillari retinici si occludono, più si estendono sulla retina le zone ischemiche ed infartuali; quest'ultime si palesano come essudati molli. Queste aree di retina gravemente danneggiate dall'ischemia, nel tentativo di supplire alla ridotta ossigenazione provocata dall'occlusione dei capillari producono un fattore HIF (acronimo di Hypoxic Inducibile Factor) il quale genera a sua volta il VEGF (iniziali di Vascular Endothelial Growth Factor) che è il responsabile della neoformazione di nuovi vasi (neovasi) sulla retina. È questa la forma più grave di retinopatia diabetica denominata appunto proliferante. Sfortunatamente questi neovasi formati sono estremamente fragili perché non provvisti di periciti, e crescono in maniera disordinata e tumultuosa. Essi si rompono molto facilmente dando luogo ad emorragie vitreali che con il loro riassorbirsi e recidivare formano tessuto cicatriziale, che contraendosi progressivamente, può provocare distacco della retina.

Le lesioni iniziali della retinopatia diabetica non danno generalmente sintomi soggettivi, per cui il danno retinico può essere già presente pur non causando la minima diminuzione di visus. Il mancato danno visivo negli stadi iniziali della retinopatia diabetica dà al paziente diabetico la falsa impressione di non avere problemi. Solo quando le alterazioni coinvolgono la parte centrale della retina (edema della macula), il paziente avverte qualche disturbo. Lamenta una progressiva difficoltà visiva, soprattutto nella lettura del giornale. Talvolta l'annebbiamento può essere improvviso e violento per la comparsa di una emorragia nel vitreo all'interno dell'occhio (emovitreo).

Non essendo presenti disturbi visivi nelle fasi iniziali della retinopatia diabetica, solo l'esame del fondo dell'occhio praticato da un Oculista o da un Diabetologo esperto potrà mettere in evidenza piccole emorragie retiniche ed essudati.

Se l'esame del fondo retinico, indispensabile una volta l'anno per quasi tutti i soggetti diabetici, evidenzia lesioni di una certa importanza è necessaria una successiva fluorangiografia. Questo esame consiste nell'iniettare per via endovenosa nel braccio del paziente fluoresceina, sostanza che raggiunge e colora in pochi secondi tutta la circolazione retinica. Il quadro viene fotografato in

sequenza e la sua valutazione permette all'Oculista di scoprire le iniziali alterazioni di permeabilità vasale con leakage della parete dei capillari e di accertare sulla retina la presenza di aree ischemiche ed infartuali. Da queste aree partirà lo stimolo alla formazione di neovasi estremamente fragili che se non trattati con il laser andranno inesorabilmente incontro a rottura provocando emorragie nel vitreo.

Nelle forme avanzate della retinopatia diabetica la terapia si fonda essenzialmente sul trattamento laser.

Si utilizza un raggio di luce laser per colpire la retina nelle aree ischemiche e distruggere quelle zone responsabili della formazione dei neovasi. La fotocoagulazione laser distrugge retina ipossica, annulla la produzione di HIF e quindi anche la crescita dei neovasi.

Il trattamento laser stabilizza la retinopatia nell'80% dei casi, quando utilizzato tempestivamente ed assolutamente prima che compaiano emorragie vitreali. Il laser non permette mai un miglioramento della vista, ma serve ad evitare un peggioramento e soprattutto a stabilizzare nel tempo le condizioni dell'occhio.

Nei casi in cui la retinopatia diabetica sia particolarmente grave ed evoluta, le emorragie abbiano invaso il vitreo ed i processi cicatriziali creino trazioni sulla retina bisogna passare alla chirurgia (vitrectomia).

Sotto controllo microscopico si fa penetrare all'interno dell'occhio una sonda sottilissima (vitrectomo) che taglia, frantuma ed aspira i coaguli di sangue e le briglie patologiche che sollevano la retina. Durante lo stesso intervento è possibile cauterizzare i capillari che sanguinano ed effettuare un trattamento laser (endolaser) di tutte le aree retiniche patologiche.

La recente introduzione dell'OCT (Optical Coherence Tomography) o tomografia a coerenza ottica, ha permesso di valutare l'edema retinico fin dagli esordi. Si tratta di uno scanner che serve a quantificare lo spessore retinico, in particolare a livello della regione maculare. È infatti proprio qui, all'interno del polo posteriore dell'occhio, che si ha un aumento dello spessore della retina per accumulo di fluidi (edema) responsabile del progressivo decadimento visivo.

Di recente, la terapia farmacologica della retinopatia diabetica si è arricchita di nuovi farmaci, gli anti VEGF (bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib). Vi è oggi la possibilità di eseguire iniezioni all'interno dell'occhio di questi farmaci anti VEGF appunto per ridurre l'edema retinico. Con tali punture (se ne fanno in media 3 e vengono eseguite ambulatorialmente) si inietta nel vitreo un farmaco con proprietà inibenti la permeabilità vasale e lo stimolo alla formazione di neovasi. Gli anti VEGF sono in grado di bloccare il leakage vasale regolarizzando l'alterata permeabilità dei capillari responsabile dell'accumulo di fluidi (edema) a livello della macula ed anche lo sviluppo di nuovi vasi all'interno della retina.

Il limite principale di questa terapia è rappresentato dalla necessità di fare iniezioni all'interno dell'occhio che, pur non essendo dolorose ed associate ad un basso rischio di complicanze (infezioni, rotture retiniche, cataratta), costituiscono un disagio organizzativo e psicologico non trascurabile per il paziente.

Se il diabete insorge prima dei 20 anni (diabete di tipo 1) il primo controllo oculistico è sufficiente dopo 2-3 anni. In tutti gli altri casi il controllo del fondo oculare deve essere fatto al momento della diagnosi di diabete. Infatti circa il 20-30% di questi pazienti presenta già una retinopatia diabetica quando scopre di essere diabetico. Ciò è legato al fatto che molto spesso la malattia diabetica tipo 2°, viene diagnosticata molti anni dopo la sua reale insorgenza. Dopo 10 anni di malattia diabetica circa il 50% dei pazienti presenta una retinopatia più o meno importante e la percentuale sale all' 80-90% dopo 20 anni di malattia diabetica. Nel diabete di tipo 1° il coinvolgimento è maggiore e più grave rispetto al diabete di tipo 2°. Nei paesi occidentali la retinopatia diabetica è la causa più frequente e più grave di deficit visivo nella popolazione in età lavorativa, nella fascia d'età compresa tra i 20 e 65 anni.

Una grande quantità di studi in tutto il mondo ha dimostrato il ruolo fondamentale dell'iperglicemia, in maniera inconfutabile, nello sviluppo e nella progressione della retinopatia diabetica. L'iperglicemia induce l'attivazione di varie vie metaboliche, quindi solo l'ottimale controllo della glicemia, al fine di evitare elevati picchi glicemici ma anche gli sbalzi (ipoglicemia ed iperglicemia), riduce di molto il rischio di generare retinopatia e a lungo termine permette la conservazione del visus.

Premesso che anche nel diabete come in ogni malattia cronica, la miglior cura è sempre rappresentata dalla prevenzione, il paziente con diabete mellito deve seguire uno scrupolosissimo auto monitoraggio della glicemia, adattando se necessario la terapia in atto (dieta, ipoglicemizzanti orali, insulina) e periodicamente eseguire controlli presso il Servizio Diabetologico, in modo da mantenere un duraturo buon controllo glicemico con valori di emoglobina glicosilata prossimi ai valori di normalità.

La retinopatia diabetica, dipende sostanzialmente dalla durata dell'iperglicemia e dalla qualità del controllo metabolico, ma anche da determinanti genetici di suscettibilità al danno retinico e da fattori acceleranti come l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, il fumo, etc.

La cura efficace, quanto meno nelle fasi meno evolute, è sostanzialmente riconducibile al buon controllo metabolico: il diabetico deve porsi come obiettivo glicemie quasi sovrappongli a quelli dei non diabetici non solo a digiuno, ma anche dopo i pasti. Deve evitare i picchi glicemici che si verificano dopo pasti contenenti abbondanti quantità di "zuccheri" senza l'adeguato incremento delle dosi di insulina.

Vale a dire che chi è affetto da diabete deve impegnarsi a riportare e mantenere l'emoglobina glicata, specchio dei valori della glicemia negli ultimi 2-3 mesi, attorno al 6.5% e comunque non oltre 7%.

Inoltre deve normalizzare i valori della pressione arteriosa (al di sotto di 130/80 mmHg) ed assicurare che i valori di colesterolo LDL o colesterolo "cattivo" siano al di sotto di 100 mg% ml e i trigliceridi a meno di 150 mg% ml.

Riassumendo si può dire che l'aspetto più importante nella prevenzione e nella gestione della retinopatia diabetica è il buon controllo metabolico del diabete. Cardini del controllo metabolico sono sostanzialmente gli ipoglicemizzanti orali (insulino sensibilizzanti, insulino-secretagoghi, incretine ed inibitori dell'alfaglicosilasi intestinale) e/o l'insulina. Anche la dieta ha un ruolo importante.

Molti pazienti, trovano un notevole miglioramento nella gestione della malattia e della qualità della loro vita dopo aver capito ed appreso ad alimentarsi correttamente imparando ad identificare e scegliere quei cibi a basso contenuto di zuccheri. L'attività fisica ha certamente un ruolo non trascurabile nell'ottenere un buon controllo metabolico, determinando un minor fabbisogno di insulina e/o di farmaci ipoglicemizzanti orali ed ottenendo nel contempo un miglior controllo del peso corporeo. Inoltre consente una migliore performance fisica accompagnata da maggiore benessere e crescita dell'autostima. Nel caso di dislipidemia ed ipertensione arteriosa sono necessarie "statine" e "fibrati" ed ipotensivi.

Altro aspetto fondamentale nella gestione della retinopatia diabetica è l'uso del laser per distruggere sulla retina tutte le aree ischemiche responsabili della formazione dei neovasi. Si può senz'altro affermare che da quando è comparsa agli inizi degli anni '70, la terapia laser ha sicuramente salvato dalla cecità migliaia e forse milioni di diabetici nel mondo.