

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELL'INSUBRIA

SCUOLA DI MEDICINA

Dottorato di Ricerca XXVII Ciclo in
'Chirurgia e Biotecnologie Chirurgiche'

Coordinatore Prof. Lorenzo Dominioni



**Valutazione degli aspetti morfologici e funzionali oculari
nel diabete mellito tipo 1: nostra esperienza**

Relatore: Chiar.mo Prof. Claudio AZZOLINI

Tesi di Dottorato di

Muna AL OUM

Matr. n. 607572

Anno Accademico 2014 – 2015

Indice

Introduzione	4
• Il Diabete Mellito tipo1	5
• Definizione e criteri diagnostici	5
• Eziopatogenesi.....	6
• Fisiopatologia e clinica.....	8
• Terapia del paziente.....	9
• Complicanze acute e croniche del diabete	11
• Complicanze acute	11
• Complicanze croniche	13
• La Retinopatia Diabetica.....	20
• Epidemiologia e fattori di rischio.....	20
• Fisiopatologia	21
• Classificazione Anatomico- Clinica.....	22
• Lo screening della retinopatia diabetica.....	26
• Trattamento	29
• Retinopatia diabetica e controllo metabolico	31
Scopo del lavoro	34
Materiali e Metodi.....	36
Risultati	57
Discussione	68
Conclusioni	74
Bibliografia	77

Introduzione

IL DIABETE MELLITO TIPO 1

DEFINIZIONE E CRITERI DIAGNOSTICI

Il Diabete Mellito di tipo 1 (DM1), o Diabete Mellito Insulino Dipendente (IDDM), è la più comune affezione endocrino-metabolica in età pediatrica, rappresentando oltre il 97% delle iperglicemie.

In Italia il tasso d'incidenza in età scolare del diabete è di circa 5-10/100.000 nuovi casi/anno, con picchi in Sardegna fino a 35-40/100.000 nuovi casi/anno [1].

È malattia cronica autoimmune con progressiva e selettiva distruzione delle cellule β pancreatiche, e conseguente ridotta secrezione di insulina ed elevazione delle concentrazioni di glucosio nel sangue.

I criteri per la diagnosi, suggeriti dall'American Diabetes Association (ADA), sono:

- sintomi di diabete associati a riscontro casuale di glicemia ≥ 200 mg/dl la casualità sta ad indicare una misurazione eseguita in qualsiasi momento della giornata senza considerare l'intervallo di tempo dall'ultimo pasto.
- glicemia plasmatica ≥ 200 mg/dl dopo 2 ore da carico orale di glucosio(OGTT) (1.75g/kg di glucosio fino ad un massimo di 75g, diluiti in acqua ad una concentrazione del 25%)
- glicemia plasmatica a digiuno ≥ 126 mg/dl. Il digiuno è definito come nessun apporto calorico per almeno 8 ore
- emoglobina glicata $\geq 6.5\%$

Gli ultimi tre criteri, per avere una valenza diagnostica, devono essere presenti in almeno due diverse misurazioni [2].

EZIOPATOGENESI

L'etiologia del diabete mellito di tipo 1 è attribuita a fattori genetici, ambientali e immunologici.

La suscettibilità genetica risiede soprattutto nella regione che codifica per le molecole di classe II del MHC sul cromosoma 6p21 (locus HLA-DR3 / DR4)[3].

Su questo terreno di predisposizione genetica intervengono fattori ambientali come ad esempio le infezioni virali.

I principali virus imputati sono gli Enterovirus Coxsackie del gruppo B.

Sono stati proposti due meccanismi di autoimmunità provocata dai virus:

- una infezione diretta delle isole pancreatiche che comporta danno tissutale con maggiore esposizione di antigeni β cellulari
- cross-reattività immunologica tra proteine virali e β cellulari

L'autoimmunità è confermata dal riscontro di numerosi anticorpi contro antigeni delle cellule β che portano a meccanismi di apoptosi mediati dai linfociti T.

Sono patognomici gli autoanticorpi rivolti contro le cellule insulari (ICA), l'insulina (AAI), la decarbossilasi dell'acido glutammico (anti-GAD) ed altri antigeni beta-cellulari come IA2 e ZnT8.

L'ipotesi patogenetica più accreditata nei confronti dello sviluppo del diabete di tipo 1 prevede che il processo di deterioramento delle cellule β sia progressivo e lento, quindi suddivisibile in fasi.

La fase 1 rappresenta la predisposizione genetica allo sviluppo della malattia.

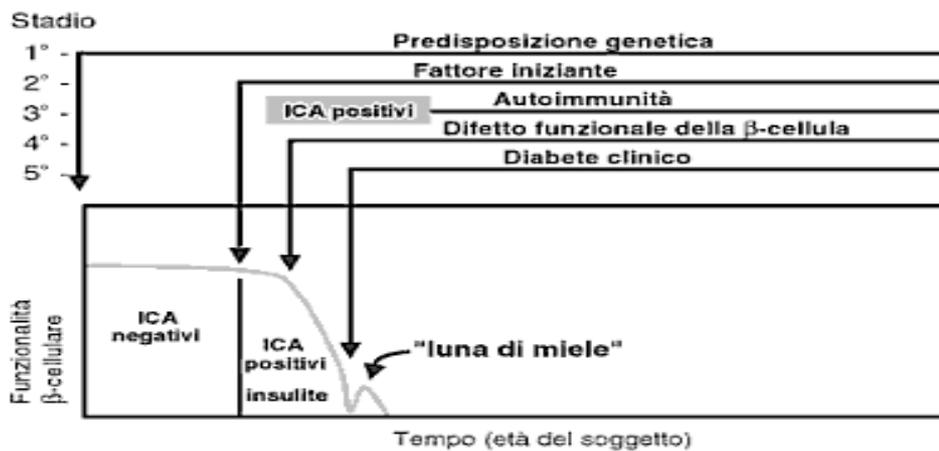
Negli individui geneticamente predisposti un fattore scatenante (fase 2) genera una risposta immune che determina la distruzione delle cellule β mediata dai linfociti T (fase 3).

La distruzione procede lentamente e interessa con un processo "a placca" le isole di Langerhans: nel pancreas dell'individuo affetto si possono osservare isole a diverso stadio di coinvolgimento [3-4].

Nella fase 4, clinicamente asintomatica, vi è il progressivo deterioramento delle cellule β che può essere dimostrato solo con specifici esami (ad esempio test di infusione endovenosa di glucosio). Quando la distruzione cellulare è estesa (80% delle cellule β) si sviluppa il diabete clinicamente manifesto (fase 5).

Durante questa fase si può osservare un recupero transitorio delle cellule β con riduzione dell'insulino-dipendenza. Tale periodo è denominato "luna di miele".

Infine si assiste ad una cessazione definitiva della capacità delle cellule β di secernere insulina.



↳ Ipotesi patogenetica ed evoluzione temporale del diabete di tipo 1 (ICA, anticorpi anti-insulina pancreatici).

Illustrazione 1: Evoluzione temporale del DM1 (Panteghini, 2008).

FISIOPATOLOGIA e CLINICA

La carenza insulinica determina l'incapacità delle cellule a utilizzare il glucosio con due principali conseguenze:

- accumulo di glucosio nel plasma fino ad una iperglicemia marcata, superamento della soglia renale di riassorbimento e glicosuria con poliuria osmotica, accompagnata da polidipsia
- utilizzo di fonti alternative di energia: riserve lipidiche, con perdita di massa adiposa e riserve proteiche, con perdita di massa muscolare

Il quadro clinico tipico è, quindi, costituito da perdita di peso malgrado appetito conservato o accresciuto, poliuria, polidipsia [5].

Una marcata tendenza alla chetoacidosi è propria del DM1 e spesso ne rappresenta il quadro d'esordio.

La chetoacidosi è la naturale evoluzione di un DM1 non compensato.

La carenza insulinica non corretta e l'iperglicemia marcata conducono inesorabilmente ad una severa disidratazione con ipotensione, tachicardia e squilibri elettrolitici.

Si verifica inoltre una massiva produzione di corpi chetonici: acido acetacetico, acido betaidrossibutirrico e acetone, derivati dall'ossidazione degli acidi grassi, fino ad una conclamata acidosi metabolica.

Inizialmente compaiono dolori addominali, nausea e vomito.

Successivamente si attua un meccanismo respiratorio di compenso all'acidosi con iperventilazione ed infine si manifestano i segni neurologici quali sonnolenza, confusione, torpore e astenia fino a un quadro di coma.

TERAPIA DEL PAZIENTE

Gli obiettivi del trattamento sono:

- controllo metabolico ottimale : implica che il bambino sia in buona salute come un coetaneo non diabetico, abbia glicemie e glicosurie il più vicino possibile alla normalità (Tabella 1), emoglobina glicosilata inferiore al 7.5%, profilo lipidico normale [6]
- assicurare una crescita e uno sviluppo normali: crescita staturale ottimale, normale BMI, normale sviluppo puberale
- prevenzione delle complicanze acute: ipoglicemie gravi, chetoacidosi
- prevenire o ritardare la comparsa di complicanze croniche microvascolari e macrovascolari

Fascia d'età (in anni)	Glicemia pre- prandiale	Glicemia post- prandiale	Glicemia bedtime
Pre-scolare	100-180	140-200	110-200
Scolare (6-12)	90-180	130-180	100-180
Adolescenti e giovani adulti	90-130	120-160	90-150

Tabella 1: Obiettivi di glicemia plasmatica per fascia d'età nel DM1, in base al rischio di ipoglicemia (Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010).

La terapia insulinica deve essere iniziata alla conferma diagnostica della malattia.

L'insulina viene somministrata sottocute principalmente tramite penne.

L'approccio al trattamento nel bambino prevede, nella maggior parte dei casi, un regime a somministrazioni multiple con insulina rapida prima di colazione, pranzo e cena e

insulina ad azione intermedia o lenta al momento di coricarsi (schema BASAL-BOLUS). Lo scopo di questo schema terapeutico è mimare il più possibile la funzione fisiologica del pancreas che secerne una quantità basale di insulina e picchi in relazione ai pasti. Questo obiettivo può essere raggiunto ancor più efficacemente con l'utilizzo di microinfusori, pompe per la somministrazione sottocutanea continua di insulina, indicati soprattutto in caso di scarso controllo metabolico o frequenti episodi di ipoglicemia grave [7].

COMPLICANZE ACUTE E CRONICHE DEL DIABETE

Il DM1 è accompagnato da una serie di complicanze che possono manifestarsi in acuto o in cronico e sono causa di rilevante morbidità e mortalità.

COMPLICANZE ACUTE

◆ Ipoglicemia
◆ Chetoacidosi diabetica
◆ Stato iperglicemico iperosmolare (tipico del DM tipo 2)
◆ Acidosi lattica

Tabella 2: Complicanze acute del diabete.

L'ipoglicemia è la più frequente tra le complicanze acute e si manifesta nel diabetico in trattamento insulinico.

Per quanto riguarda il valore soglia della glicemia plasmatica che definisce l'ipoglicemia, non vi è attualmente accordo: alcuni testi riportano valori inferiori a 50 mg/dl, altri inferiori a 40 mg/dl, altri ancora inferiori a 70 mg/dl [4].

Esiste inoltre una variabilità nella soglia di percezione soggettiva dell'ipoglicemia.

Due sono le condizioni di insorgenza:

- aumento inadeguato della concentrazione di insulina plasmatica dovuto ad un errore di somministrazione
- apporto glucidico insufficiente dopo somministrazione di insulina, o inadeguato al fabbisogno dell'organismo (ad esempio esercizio fisico)

L'ipoglicemia provoca neuroglicopenia (per valori di glicemia inferiori a 45 mg/dl), ovvero diminuzione della concentrazione di glucosio a livello del sistema nervoso centrale con alterazione delle funzioni cognitive, ansia, agitazione e nelle forme più gravi

confusione, convulsioni e coma.

Si attiva inoltre il sistema nervoso autonomo simpatico (per valori inferiori ai 55 mg/dl) con manifestazioni adrenergiche quali fame, sudorazione, tremore e tachicardia.

La Triade di Whipple indica i criteri diagnostici per l'ipoglicemia:

1. sintomi compatibili con l'ipoglicemia
2. bassa glicemia in concomitanza con i sintomi
3. risoluzione sintomatica con l'assunzione di cibo o di glucosio

L'ipoglicemia deve essere riconosciuta e corretta tempestivamente, somministrando zuccheri per os o soluzione glucosata ev, se il paziente si trova in uno stato di incoscienza.

COMPLICANZE CRONICHE

Le complicanze croniche del Diabete Mellito vengono suddivise in complicanze vascolari e complicanze non vascolari.

Le complicanze vascolari comprendono a loro volta la Macroangiopatia e la Microangiopatia. (Tabella 3)

<p>MICROVASCOLARI:</p> <ul style="list-style-type: none">◆ Malattia oculare: Retinopatia Edema maculare◆ Nefropatia◆ Neuropatia Sensitiva e Motoria (mono e polineuropatia) Autonomica
<p>MACROVASCOLARI:</p> <ul style="list-style-type: none">◆ Coronaropatia◆ Arteriopatia periferica◆ Vasculopatia cerebrale
<p>ALTRE:</p> <ul style="list-style-type: none">◆ Gastrointestinali (gastroparesi,diarrea)◆ Genitourinarie (uropatia/disfunzione sessuale)◆ Dermatologiche◆ Infezioni◆ Cataratta◆ Glaucoma◆ Malattia periodontale

Tabella 3: Complicanze croniche del diabete (Harrison, 2012).

La patogenesi di queste manifestazioni non è stata ancora del tutto chiarita anche se sono state proposte numerose ipotesi eziologiche.

L'esposizione prolungata all'iperglicemia rappresenta il fattore principale associato all'insorgenza delle malattie vascolari specifiche del diabete.

MACROANGIOPATIA DIABETICA

La macroangiopatia diabetica è una forma accelerata di aterosclerosi che interessa l'aorta e le arterie di grosso e medio calibro (coronarie, carotidi, arterie renali ecc...).

Essa è alla base di circa l'80% delle cause di morte nei soggetti diabetici.

L'elevata incidenza di aterosclerosi nei soggetti diabetici è da riportare in parte al diabete di per sé, in parte alla maggior prevalenza in questi pazienti di alcuni tra i principali fattori di rischio per l'aterosclerosi (ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa...).

Il più importante meccanismo proposto per spiegare l'associazione tra iperglicemia e complicanze vascolari arteriose nel diabete è la formazione e l'accumulo irreversibile di prodotti di glicosilazione non enzimatica di proteine (Advanced Glycation End-products (AGEs)) [3].

Gli AGEs ossidano le lipoproteine a bassa densità (low-density lipoproteins, LDL), causano modificazioni nel collagene dell'endotelio vascolare e alterano la matrice extracellulare [8].

La disfunzione endoteliale indotta dagli AGEs ha un ruolo centrale nella genesi dell'aterosclerosi.

Le manifestazioni più caratteristiche sono:

- l'Angina Pectoris e l'Infarto Acuto del Miocardio
- l'Attacco Ischemico Transitorio e lo Stroke
- L'Arteriopatia Obliterante Cronica Periferica (AOCP) e l'Ischemia Critica dell'Arto Inferiore

La compromessa vascolarizzazione degli arti inferiori, associata alla ridotta sensibilità da neuropatia periferica che favorisce i microtraumatismi , è alla base del quadro clinico denominato “piede diabetico”, caratterizzato da ulcerazioni che possono avere esiti gangrenosi ed essere causa di amputazioni.

MICROANGIOPATIA DIABETICA

La microangiopatia diabetica colpisce i piccoli vasi: capillari, arteriole e venule.

L'aspetto fondamentale della microangiopatia diabetica è costituito dall'ispessimento della membrana basale del vaso.

L'endotelio può presentare sia processi degenerativi che fenomeni proliferativi di reazione.

A queste lesioni si possono sovrapporre altri eventi, quali l'occlusione trombotica, la fibrosi della parete vasale con eventuale dilatazione aneurismatica e processi essudativi e proliferativi nel tessuto circostante [3].

Alle alterazioni morfologiche si associano delle alterazioni funzionali che si esprimono con aumento della permeabilità capillare.

I principali meccanismi biochimici proposti per spiegare la patogenesi della microangiopatia sono i seguenti:

- l'attivazione della via metabolica dell'aldoso-reduttasi con accumulo di polioli
- la via del diacilglicerolo-proteinkinasi C
- la glicazione non enzimatica delle proteine

La via dell'aldoso-reduttasi e dei polioli.

Il glucosio può essere convertito in sorbitolo nella maggioranza delle cellule dall'enzima aldoso-reduttasi, che può utilizzare gli esosi come substrato per la riduzione, attraverso il NADPH, ai loro rispettivi alcool zuccheri (polioli).

In corso di iperglicemia cronica si attiva l'aldoso reduttasi che fa accumulare sorbitolo nei tessuti abbassando i livelli di mioinositolo [3].

Una volta formatosi, il sorbitolo non diffonde attraverso le membrane e quindi si elevano i suoi livelli cellulari; le cellule, così, possono subire un danno osmotico.

La via del diacilglicerolo-proteinkinasi C.

L'iperglicemia provoca un aumento dell'attività cellulare della proteinkinasi C (PKC) come conseguenza dell'aumentata sintesi di diacilglicerolo dal glucosio.

L'attività delle PKC, stimolata dall'iperglicemia prolungata, può essere danneggiata.

La PKC è coinvolta nella regolazione di una vasta gamma di funzioni vascolari quali la permeabilità, la contrattilità, la coagulazione, il flusso sanguigno capillare, l'azione ormonale, il metabolismo della membrana basale, la sintesi e l'azione dei fattori di crescita (ad esempio il VEGF coinvolto nella retinopatia e TGF β coinvolto nella nefropatia) [3].

Tutte queste funzioni sono alterate nei diabetici.

Nei bambini e negli adolescenti la vasculopatia diabetica è costituita principalmente dalla microangiopatia, la cui manifestazione più precoce è in genere la retinopatia diabetica, eventualmente accompagnata dalla glomerulopatia.

Neuropatia e macroangiopatia sono di scarsa osservazione in età evolutiva.

Retinopatia Diabetica

Verrà trattata nel capitolo successivo.

Nefropatia Diabetica

Il Diabete Mellito rappresenta una delle maggiori cause di insufficienza renale cronica con riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) ed esito in ESRD (End-Stage Renal Disease).

Si verifica un danno progressivo alla membrana basale dei glomeruli con conseguente sviluppo di una sindrome nefrosica.

Il danno renale ha una caratteristica evoluzione progressiva:

- I. FASE PRECLINICA : dopo circa 5-10 anni dall'esordio. Si manifesta con una microalbuminuria : presenza di 30-300 mg/die di albumine nella raccolta delle urine delle 24 ore, oppure presenza di 30-300 mg/g di creatinina nello spot delle urine del primo mattino
- II. FASE CLINICA : dopo altri 5-10 anni. Compare una proteinuria franca con ipoalbuminemia ed edemi
- III. ESRD: dopo ulteriori 5-10 anni

Oltre all'ispessimento della membrana basale, le principali lesioni sono la sclerosi mesangiale diffusa (diffuso aumento della matrice mesangiale) e la glomerulosclerosi nodulare (depositi nodulari di matrice laminare, PAS positivi, denominati noduli di Kimmestiel-Wilson), le quali compaiono nei quadri più avanzati [3].

I reni dei soggetti diabetici possono essere interessati anche da altri processi patologici quali:

- la stenosi aterosclerotica dell'arteria renale con conseguente quadro di iperaldosteronismo secondario
- l'acidosi tubulare renale di tipo IV (o ipoaldosteronemica): un'alterazione della funzione tubulare secondaria a un difetto, recettoriale o di azione, dell'aldosterone con ritenzione di ammonio e iperkaliemia
- la glomerulonefrite e la necrosi papillare

Neuropatia diabetica

La neuropatia diabetica compare in circa la metà degli individui affetti da DM1 divlunga durata.

Si può manifestare come polineuropatia, mononeuropatia e/o neuropatia autonoma.

La forma più comune è la polineuropatia simmetrica distale che si manifesta con perdita della sensibilità alle estremità.

Possono comparire anche iperestesia, parestesia e disestesia.

Quasi la metà dei pazienti non presenta manifestazioni cliniche di neuropatia.

I sintomi comprendono senso di intorpidimento, formicolio, bruciore che inizia ai piedi e si diffonde centripeto [8].

In alcuni soggetti si sviluppa un dolore neuropatico alle estremità inferiori solitamente a riposo, con accentuazione notturna.

Con il progredire della patologia il dolore si attenua fino a scomparire, mentre permane il deficit sensitivo.

All'esame obiettivo si rilevano perdita della sensibilità, perdita dei riflessi osteotendinei e alterata propiocezione.

La mononeuropatia è la disfunzione isolata di un nervo cranico o periferico.

Si presenta con dolore e debolezza motoria nel territorio di distribuzione del nervo.

Comune è il coinvolgimento del terzo paio di nervi cranici con diplopia, ptosi e oftalmoplegia.

La neuropatia autonoma, infine, può interessare numerosi apparati quali ad esempio :

- il sistema cardiovascolare con tachicardia e ipotensione ortostatica
- l'apparato gastrointestinale con gastroparesi e stipsi
- l'apparato genitourinario con anomalie dello svuotamento vescicale
- il sistema sudoriparo con iperidrosi delle estremità superiori e anidrosi delle estremità inferiori

RETINOPATIA DIABETICA

EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

La retinopatia diabetica rappresenta la più severa e frequente delle complicanze del diabete. Questa si suddivide in forma non proliferante e proliferante.

La forma proliferante, in particolare, è la maggior causa di ipovisione e di cecità tra gli individui in età lavorativa, in tutti i paesi industrializzati.

I principali fattori di rischio associati alla comparsa precoce e ad una evoluzione più rapida della retinopatia sono la durata del diabete, lo scompenso glicemico e l'eventuale ipertensione arteriosa concomitante, sia nei pazienti con diabete di tipo 1 che in quelli di tipo 2.

Lo studio epidemiologico più importante è considerato il Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) che ha esaminato una numerosa popolazione di soggetti diabetici di tipo 1 e tipo 2, tra il 1980 e i 1988 [9].

Nel WESDR si è osservata la maggior frequenza di retinopatia diabetica (71%) e della forma proliferante (23%) nel gruppo di pazienti con insorgenza del diabete in età giovanile, diagnosticato prima dei 30 anni di età e in terapia insulinica.

Nel gruppo di pazienti con insorgenza del diabete dopo i 30 anni di età e che non necessitavano di terapia con insulina si è riscontrata invece la frequenza minore di retinopatia (39%) e della forma proliferante (3%).

I dati ricavati da questo grosso studio hanno permesso di affermare che la retinopatia diabetica proliferante insorge nel 50% dei DM1 e nel 10% dei diabetici di tipo 2, dopo 15 anni di malattia.

L'incidenza di edema maculare dopo 10 anni di malattia era del 20.1% nel DM1, del 25.4% nel diabete mellito tipo 2 in terapia insulinica, del 13.9% nel tipo 2 non in terapia insulinica.

La prevalenza e la gravità della retinopatia diabetica sono correlate alla nefropatia diabetica, poichè le alterazioni lipidiche, reologiche e piastriniche associate alla nefropatia sono coinvolte anche nella patogenesi della retinopatia.

FISIOPATOLOGIA

Quasi tutti i pazienti affetti da diabete mellito da almeno 15 anni sviluppano qualche segno di retinopatia. Le anomalie strutturali dei capillari retinici, dopo esposizione prolungata all'iperglicemia, alla base della fisiopatologia della retinopatia diabetica, sono le seguenti:

- danno vascolare endoteliale
- perdita dei periciti
- ispessimento della membrana basale capillare
- aumento dell'adesività piastrinica
- aumento dell'aggregabilità eritrocitaria
- fibrinolisi difettosa
- aumentata produzione del fattore di crescita endoteliale (VEGF) importante nel determinare la risposta neovascolare all'ischemia oltre che la rottura della barriera ematoretinica responsabile dell'edema maculare

Tali alterazioni determinano una progressiva compromissione del lume dei capillari e della funzione endoteliale di barriera, con conseguente ischemia e ipossia retinica [3].

CLASSIFICAZIONE ANATOMO-CLINICA

La RD viene distinta in due forme:

- la retinopatia non proliferante
- la retinopatia proliferante

Tale classificazione ha una base anatomico-patologica: nella retinopatia non proliferante le lesioni sono contenute nell'ambito del tessuto retinico, mentre nella forma proliferante invadono anche il corpo vitreo superando la membrana limitante interna.

Consente, inoltre, di tenere distinti quadri clinici con caratteristiche diverse sia dal punto di vista terapeutico che prognostico.

Negli stadi più precoci la retinopatia è caratterizzata dalla comparsa di anomalie microvascolari clinicamente identificabili come microaneurismi, emorragie intraretiniche e essudati duri [10].

L'incremento della permeabilità vascolare, che compare spesso già negli stadi precoci della retinopatia, produce un ispessimento retinico chiamato edema.

L'edema della macula è definito clinicamente significativo quando anche il centro della macula, la fovea, è interessato o è prossimo a divenirlo [10].

Con il progredire della retinopatia si verifica una graduale chiusura del microcircolo capillare retinico, che genera alterazione del flusso e ischemia.

Le lesioni cliniche sono rappresentate da noduli cotonosi, dalle numerose emorragie retiniche, vene a corona di rosario, dalle IRMA (Intra-Retinal Microvascular Abnormalities) e da un'ingravescente ed estesa area di non perfusione capillare [10].

Gli stadi più avanzati della retinopatia diabetica sono contraddistinti dall'insorgenza della neovascolarizzazione retinica generata dalla grave ischemia retinica.

Le aree di retina ipoperfuse causano la liberazione di sostanze angiogene (VEGF) responsabili delle proliferazioni fibrovascolari.

Inizialmente i neovasi posti in corrispondenza del disco ottico e/o epiretinici sono costituiti da una parete unicamente endoteliale, pertanto sono estremamente fragili e sanguinano facilmente causando emorragie preretiniche e/o vitreali.

Successivamente i neovasi, sviluppando una componente fibrotica avventizia di sostegno che prende inserzione sul piano retinico e si spinge all'interno della cavità vitreale fino alla regressione con residua persistenza di tessuto fibrovascolare a livello della ioloide posteriore.

Tale tessuto tende successivamente a contrarsi, causando la formazione di membrane epiretiniche, bande trazionali vitreoretiniche, rotture retiniche e distacco di retina trazionale o regmatogeno [10].

Lesioni retiniche	Stadio clinico
Assenti	Non retinopatia
Microaneurismi e/o emorragie retiniche Essudati duri	Non proliferante (lieve o moderata)
Emorragie retiniche numerose Noduli cotonosi numerosi IRMA (Anomalie Microvascolari)	Non proliferante grave (preproliferante)
Neovasi della papilla ottica o della retina	Proliferante
Distacco di retina da trazione o lacerazione	Oftalmopatia diabetica avanzata

*Tabella 4: Classificazione della RD sulla base delle lesioni vascolari
(Linee guida RD, 2002).*

Altra grave complicanza è il glaucoma neovascolare generato da neovasi che, in risposta ai fattori angiogeni rilasciati dalla retina gravemente ischemica, crescono sulla superficie iridea fino a ricoprire il trabecolato impedendo il deflusso dell'acqueo [10] .

Sia la retinopatia non proliferante che la retinopatia proliferante possono essere complicate da un danno della parte centrale della retina, la macula, di tipo edematoso e/o ischemico cui consegue una grave compromissione delle funzioni visive, in particolare dell'acuità visiva e della percezione dei colori.

Allo scopo di identificare le forme più gravi di edema maculare, correlate ad un rischio maggiore di perdita visiva, l'ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) ha coniato il termine " clinicamente significativo " per tutte quelle forme di ispessimento retinico che interessano o minacciano di coinvolgere la fovea [11]. (Tabella 5)

EDEMA MACULARE CLINICAMENTE SIGNIFICATIVO (CSME)
<ul style="list-style-type: none">◆ Ispessimento della retina entro 500 μ dal centro della macula.◆ Essudati duri entro 500 μ dal centro della macula se associati ad ispessimento retinico della retina adiacente (e non solo essudati duri "di riassorbimento", che possono residuare dopo la regressione dell'ispessimento retinico).◆ Una o più zone di ispessimento retinico di estensione pari o superiore ad un diametro papillare, di cui almeno una parte sia contenuta entro un diametro papillare dal centro della macula

Tabella 5: CSME secondo l'EDTRS.

Altra classificazione dell'edema maculare diabetico è quello che suddivide l'edema in focale o diffuso. L'edema maculare focale è causato dalla permeabilità di singoli o di gruppi di microaneurismi. L'edema maculare diffuso è causato da una rottura della barriera emoretinica con incremento della permeabilità dei microaneurismi, capillari

retinici e delle arteriole.

LO SCREENING DELLA RETINOPATIA DIABETICA

L'efficacia della terapia in corso di retinopatia diabetica è strettamente correlata alla tempestività dell'applicazione dell'intervento terapeutico.

La mancanza di riduzione della capacità visiva non è indice di assenza di microangiopatia retinica diabetica, poichè la sintomatologia soggettiva può non essere presente anche negli stadi avanzati della retinopatia non proliferante o proliferante, se non vi è coinvolgimento maculare.

La sintomatologia può essere, quindi, scarsa o assente anche in presenza di gravi lesioni retiniche, che possono portare a breve termine in perdita visiva.

Per questo motivo l'adozione di efficaci programmi di screening è l'indispensabile premessa per ridurre i casi di gravi compromissioni visive da diabete.

Per screening si intende una procedura diagnostica semplice e di elevata sensibilità, applicata ad un'intera popolazione a rischio, con lo scopo di individuare le lesioni che possono identificare, previo approfondimento diagnostico, i quadri clinici da sottoporre ad idonea terapia.

L'esecuzione dello screening della retinopatia diabetica è ampiamente giustificata dai seguenti motivi:

1. affronta un problema sanitario importante
2. la storia naturale della retinopatia diabetica è ben nota, in particolare per quanto riguarda gli stadi nei quali è possibile intervenire più efficacemente
3. anche negli stadi avanzati di retinopatia proliferante, che possono causare grave riduzione visiva a breve termine, è frequente l'assenza di sintomatologia visiva
4. sono disponibili test di screening semplici, rapidi, economici, sensibili e specifici, non invasivi ed accettabili dai pazienti anche in occasioni ripetute
5. sono disponibili forme di trattamento (fotocoagulazione laser) altamente efficaci, soprattutto quando le lesioni sono iniziali e l'acuità visiva non è ancora

compromessa

6. lo screening ed il trattamento della retinopatia diabetica costituiscono le procedure con il miglior rapporto costi-efficacia note in Medicina [10,12]

Lo screening può essere effettuato mediante:

- oftalmoscopia diretta e/o indiretta
- fotografie del fondo oculare

La prima metodica è la più usata clinicamente ma soffre dell'essere operatore dipendente, soggettive e archiviabili solo come referto cartaceo, limitando la significatività nel tempo.

Inoltre necessitano della dilatazione farmacologica della pupilla con collirio midriatico.

La fotografia del fondo oculare permette di ottenere immagini di alta qualità e garantisce una documentazione obiettiva e archiviabile.

Nella maggior parte dei casi, con i nuovi retinografi digitali è possibile eseguire la fotografia senza dilatazione pupillare farmacologica; è quindi possibile delegare con sicurezza a personale tecnico o infermieristico la sua esecuzione routinaria, riservando l'interpretazione delle immagini agli specialisti.

I nuovi sistemi digitali, grazie alla possibilità di inserirsi nell'ambito di una rete di telemedicina, permettono ai programmi di screening ben pianificati e condotti di raggiungere idealmente tutti i soggetti diabetici.

L'esecuzione della fluorangiografia retinica non è indicata per lo screening e la diagnosi della retinopatia diabetica.

Attualmente è definibile come un esame di secondo livello in tutti i casi in cui le lesioni necessitano di un'interpretazione patogenetica impossibile sulla base del solo esame clinico [10].

Il riscontro di retinopatia diabetica all'esame di screening impone una tempistica dei controlli che sarà personalizzata in base allo stato della retina del singolo individuo.

(Tabella 6)

Stadio della malattia	Rivalutazione
Retinopatia assente	A 12 mesi in sede di screening
Retinopatia non proliferante lieve	A 12 mesi in sede di screening
Retinopatia non proliferante moderata con sola emorragia	A 6 mesi in sede di screening
Retinopatia non proliferante moderata	A 6 mesi in ambiente specialistico
Retinopatia non proliferante grave/Maculopatia	A 1 mese in ambiente specialistico
Retinopatia proliferante/Maculopatia grave	Con urgenza in ambiente specialistico (entro 2 settimane)

*Tabella 6: Tempistica dei controlli in base allo stadio di RD
(Linee guida RD, 2002)*

Nel DM1 la prima valutazione, atta a determinare la presenza o meno di retinopatia, deve essere effettuata entro 5 anni dalla diagnosi di diabete mellito o al momento della diagnosi, se questa avviene in età puberale [12].

La prevalenza della RD è, infatti, trascurabile nei giovani con diabete di durata inferiore ai 5 anni ed in età prepubere.

TRATTAMENTO

I due elementi di cui sia stata dimostrata con un alto livello di evidenza la capacità di influenzare positivamente il decorso della malattia oculare, sono:

- il miglioramento del controllo glicemico (vedi paragrafo successivo)
- l'effettuazione rigorosa, per tutta la vita, di controlli oculistici regolari e di fotocoagulazione laser e/o vitrectomia, se necessario.

Il trattamento laser rimane la terapia cardine della RD.

La sua efficacia è stata ampiamente dimostrata in grandi studi clinici randomizzati, con le seguenti modalità:

- retinica nella forma proliferante o non proliferante grave
- limitata all'area maculare (focale o a griglia) in caso di edema maculare

Il trattamento panfotocoagulativo consiste in impatti contigui (separati da una distanza pari alla metà del diametro di un impatto) di energia sufficiente a produrre uno sbiancamento del tessuto retinico.

Quando il trattamento si estende dalla periferia fino alle arcate vascolari temporali esso viene definito panretinico [10].

Se le aree ischemiche non coinvolgono tutti i quadranti retinici, il trattamento può essere meno esteso e risparmiare le zone con buona perfusione ematica.

L'esecuzione del trattamento è resa più accurata dall'individuazione delle zone retiniche ischemiche ottenuta mediante fluorangiografia.

Il trattamento focale o a griglia o una loro combinazione deve essere eseguito nei pazienti affetti da edema maculare clinicamente significativo.

Esso ha lo scopo di ridurre l'accumulo di liquido intraretinico e/o far regredire gli essudati duri presenti [10].

Il trattamento focale prevede di fotocoagulare, mediante impatti di 150-250 µm, le anomalie vascolari responsabili della diffusione del liquido intraretinico.

Trova indicazione nei casi in cui l'edema sia circoscritto.

Il trattamento a griglia prevede di fotocoagulare tutta la zona edematosa.

Lo studio clinico multicentrico ETDRS ha dimostrato che una tempestiva fotocoagulazione laser focale in caso di edema maculare diabetico comporta una riduzione del 50% del rischio di perdita visiva moderata [13].

Le complicanze più gravi della RD proliferante (emorragie vitreali o retroialoidea, trazione vitreomaculare o vitreoretinica, distacco retinico trazionale e glaucoma neovascolare) necessitano di un approccio chirurgico [14].

Una crescente attenzione è stata recentemente rivolta ai meccanismi patogenetici che

sottendono lo sviluppo della retinopatia diabetica, incluso il ruolo dei fattori di crescita. Un nuovo approccio terapeutico per la RD è dato dal trattamento con farmaci anti-VEGF. Il fattore di crescita endoteliale (VEGF), infatti, gioca un ruolo chiave in quanto è ormai accertato che la sua aumentata espressione costituisca lo stimolo più importante per la neoangiogenesi. I farmaci anti-VEGF perciò, grazie alla loro azione di inibizione dell'angiogenesi e di riduzione della permeabilità vascolare, rappresentano una potenziale strategia terapeutica nell'edema maculare diabetico e nella retinopatia diabetica proliferante, nella cui patogenesi la neovascolarizzazione riveste un ruolo importante.

RETINOPATIA DIABETICA E CONTROLLO METABOLICO

I meccanismi alla base della genesi e della progressione della retinopatia diabetica non sono stati ancora del tutto decifrati.

Ciò che è stato ampiamente dimostrato, invece, è il ruolo chiave dell'iperglicemia cronica nella patogenesi delle lesioni, nonché l'efficace ruolo nel prevenirle, o almeno nel ritardarne la comparsa e l'evoluzione, dell'ottimale controllo metabolico.

Il più importante studio a tal proposito è il DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) pubblicato nel settembre 1993 sul New England Journal of Medicine, che rappresenta tutt'oggi un riferimento per gli end points terapeutici.

Si tratta di un grande trial sperimentale, multicentrico, randomizzato, svoltosi tra il 1983 e il 1993, coinvolgente una trentina di ospedali sparsi tra gli Stati Uniti e il Canada e oltre 1400 pazienti affetti da DM tipo 1 di età compresa tra i 13 e i 40 anni [15].

Lo studio ha comparato gli effetti di un approccio terapeutico standard (una o due iniezioni di insulina al giorno) e di un approccio intensivo sullo sviluppo delle complicanze croniche microvascolari del diabete.

Il trattamento intensivo consisteva in:

- automonitoraggio glicemico almeno 4 volte al giorno
- iniezioni di insulina almeno 3 volte al giorno/ utilizzo di una pompa di infusione insulinica
- aggiustamento della dose di insulina in base all'introito di cibo e all'attività fisica

- adesione ad un programma di dieta ed esercizio fisico
- visite di controllo regolari

I risultati hanno dimostrato che nel gruppo sottoposto a trattamento intensivo, con il mantenimento di un'emoglobina glicata il più vicino possibile ai valori normali dei soggetti non diabetici ($\leq 6\%$), si poteva osservare un rallentamento della comparsa o dell'evoluzione dei danni all'occhio, al rene e ai nervi causati dalla malattia.

Per quanto riguarda la retinopatia diabetica, in particolare, è stata osservata una riduzione del 76% del rischio di sviluppo delle lesioni nel gruppo sottoposto a trattamento intensivo. La riduzione del rischio è evidente passando da un'emoglobina glicata pari al 9% a un'emoglobina glicata attorno al 7%.

Successive revisioni e ulteriori studi hanno confermato questi risultati.

Un altro studio estremamente rilevante incentrato sull'associazione tra controllo glicemico a lungo termine e retinopatia è “ The Berlin Retinopathy Study” pubblicato su Diabetes Care nel dicembre del 1994 [16].

Lo studio condotto tra il 1977 e il 1993 e coinvolgente 346 pazienti affetti da DM tipo 1 ha dimostrato una relazione esponenziale tra lo scarso controllo glicemico e l'insorgenza di retinopatia diabetica.

La frequenza di RD varia infatti da uno 0.7% in pazienti con un'emoglobina glicata inferiore al 7% a un 7.3% in pazienti con emoglobina glicata superiore all'11%.

Suddividendo i pazienti in 4 gruppi rispettivamente con emoglobina glicata <8 , 8-9, 9-10 e $>10\%$ si è osservata una prevalenza di RD statisticamente significativa nel terzo gruppo rispetto al secondo, suggerendo che l'emoglobina glicata debba rimanere almeno inferiore al 9% per prevenire i danni alla retina.

La microalbuminuria e la durata della malattia risultano essere due fattori di rischio indipendenti correlati al possibile sviluppo di retinopatia.

Scopo dello studio

Lo scopo di questo studio, frutto della collaborazione tra la Clinica Oculistica e la Clinica Pediatrica dell'Università dell'Insubria di Varese, è valutare l'influenza del controllo metabolico, della variabilità glicemica e della durata della malattia sullo spessore della retina centrale in pazienti affetti da DM1 in età evolutiva.

Il gruppo di lavoro si è proposto di indagare se l'assottigliamento retinico possa essere, in effetti, il primo segno di retinopatia e se possa esistere una relazione statisticamente significativa tra i parametri inerenti il controllo metabolico del diabete e la neurodegenerazione retinica, analogamente a quanto ampiamente confermato per le alterazioni microangiopatiche.

Lo spessore retinico è stato valutato mediante tomografia a coerenza ottica (OCT) in pazienti selezionati, con dimostrata assenza di segni di retinopatia diabetica all'esame e alla fotografia del fondo oculare.

Materiali e Metodi

DISEGNO DELLO STUDIO

Studio Monocentrico Osservazionale - Analitico - Caso controllo.

PAZIENTI

Sono stati arruolati 50 pazienti in età pediatrica affetti da DM1: 29 maschi e 21 femmine di età compresa tra i 6.5 anni e i 20.5 anni (Gruppo 1).

L'età media è di 13.9 anni , la mediana 14.5.

La durata di malattia (stimata dalla data della diagnosi di DM1 alla data della foto del fondo oculare) si estende da 7 mesi a 159 mesi, media 71 mesi.

Il criterio di eleggibilità principale è stato la dimostrata assenza di lesioni vascolari caratteristiche della RD alla fotografia del fondo oculare.

In seguito, avvalendosi della tomografia a coerenza ottica (OCT), sono stati misurati gli spessori retinici inerenti l'area maculare, seguendo specifici protocolli.

Le misurazioni ottenute all'OCT, sono state confrontate mediante analisi statistiche con i dati riguardanti i valori glicemici e il controllo metabolico dei pazienti, nell'anno precedente alla data della fotografia del fondo oculare.

In particolare sono stati presi in considerazione i seguenti parametri:

- fabbisogno Insulinico giornaliero
- valore medio della glicemia
- percentuale di glicemie inferiori al target
- media dei valori di emoglobina glicata (HbA1c)
- deviazione Standard della glicemia
- HBGI: High Blood Glucose Index
- LBGI: Low Blood Glucose Index
- microalbuminuria (AER: albumine escretion rate)

	HbA1c (%Hb)	Media glicemie	DS glicemie	HBGI	LBGI	Fabb. Insulina	AER ($\mu\text{g}/\text{min}/$	% glic. < target
Media	8.2	169	85	11.7	2.5	0.8	10.1	7
Min.	6.6	119	29	0.2	0.2	0.3	0.1	0
Max.	11.2	275	139	33	7.9	1.4	166.1	21
Mediana	8.1	163	84,5	10.1	1.9	0.8	2.1	5.6

Tabella 7: Media, mediana, valore minimo e massimo dei parametri dei pazienti.

Successivamente sono stati sottoposti all'OCT bambini ed adolescenti non diabetici, selezionati in una fascia età corrispettiva a quelle dei nostri pazienti, per avere un confronto dello spessore retinico con la popolazione sana di riferimento.

In totale sono stati arruolati 50 soggetti sani, 35 maschi e 15 femmine di età compresa tra i 6.7 e i 19.4 anni (Gruppo 2).

L'età media è di 14.4 anni, la mediana 16.2.

LA RETINOGRAFIA DIGITALE



Illustrazione 2: Retinografo digitale

La retinografia è l'esame che consente l'acquisizione di immagini del fondo oculare in modo rapido, ripetibile e sicuro.

Fornisce una documentazione fotografica della retina osservata all'oftalmoscopia.

Attualmente la retinografia rappresenta il gold standard per lo screening e il monitoraggio della retinopatia diabetica e di altre patologie retiniche.

I pazienti che hanno prestato consenso per sottoporsi a questo studio sono stati sottoposti a fotografia del fondo oculare effettuata tramite un retinografo “NW200” (Topcon), che non necessita l'utilizzo di un midriatico.

LA TOMOGRAFIA A COERENZA OTTICA



Illustrazione 3: Apparecchiatura OCT

La tomografia a coerenza ottica è una recente tecnica diagnostica non invasiva che permette di ottenere immagini ad alta risoluzione in sezioni tomografiche verticali della struttura retinica.

L'OCT consente di ottenere immagini di ottima qualità di strutture quali la retina e il disco ottico.

I principali vantaggi dell'OCT in oculistica sono:

- immagini ad altissima risoluzione
- immagini di sezioni con visualizzazione della struttura interna
- visualizzazione diretta ed istantanea della morfologia dei tessuti
- nessuna necessità di traumatismi per ottenere i tessuti da analizzare
- nessuna necessità di preparazione delle strutture da analizzare
- possibilità di ottenere misurazioni oggettive, precise e ripetibili
- nessuna radiazione ionizzante, né pericoli per la salute

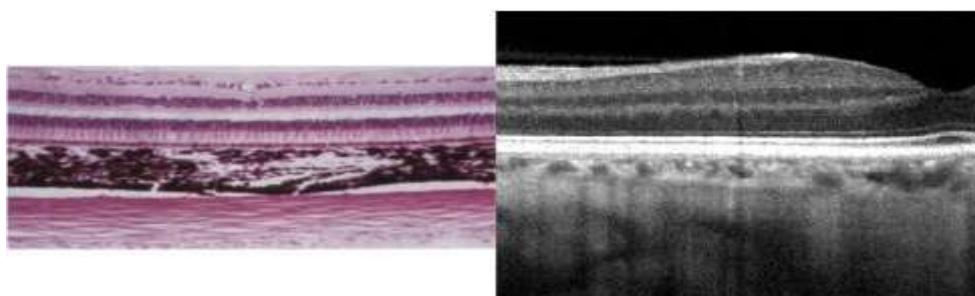


Illustrazione 4: Confronto tra un reperto istologico retinico e l'immagine della retina ricostruita all'OCT.

L'OCT produce informazioni anatomo patologiche in situ e in tempo reale, senza la necessità di eseguire la preparazione del campione di tessuto [35, 36].

Attualmente l'OCT è considerato un esame strumentale complementare alla fluoroangiografia ed alla fotografia del fondo oculare per lo studio delle patologie retiniche, ma si sta sempre più sostituendo ad essi.

Alcune tra le sue principali indicazioni cliniche sono [37, 38]:

- stadare patologie vitreoretiniche e fornire le indicazioni alla chirurgia vitreoretinica
- fare la diagnosi ed il follow-up dell'edema maculare secondario a patologie come la Retinopatia Diabetica. In questi casi le sezioni tomografiche rivelano un aumento più o meno marcato dello spessore della retina, che può mostrare al suo interno aree tondeggianti a ridotta riflettività, segno di accumulo intraretinico di liquido (edema cistoide).

Tale ispessimento può essere quantificato e venir rappresentato in mappe di spessore retinico, di evidente utilità nel corso del follow-up del paziente. Nonostante l'osservazione biomicroscopica del fondo oculare alla lampada a fessura possa confermare la presenza di edema maculare, l'OCT si è dimostrato molto più sensibile nel rilevare piccole variazioni dello spessore retinico [39, 40]

- evidenziare l'attività essudativa nella degenerazione maculare legata all'età e fornire

le indicazioni alla terapia fotodinamica o all'iniezione intravitreale

- stadiare il glaucoma, seguirne l'evoluzione e la terapia

La metodica è analoga all'ultrasonografia, ad eccezione che sfrutta la luce invece del suono. Inoltre, a differenza dell'ecografia, l'OCT non necessita di un contatto diretto con le strutture in esame [41].

Le apparecchiature OCT sfruttano l'interferometria ottica a bassa coerenza.

La macchina proietta sulla retina un fascio di lunghezza d'onda nel vicino infrarosso (820 nm) generato da un diodo super luminescente [41].

La sorgente luminosa dell'OCT viene suddivisa da un partitore ottico in due fasci di luce coerente: un braccio di riferimento e un braccio di esame (il tessuto analizzato).

Vengono confronti quindi i tempi di propagazione dell'eco della luce riflessa dalla retina con quelli relativi allo stesso fascio di luce riflesso da uno specchio di riferimento posto a distanza nota [41].

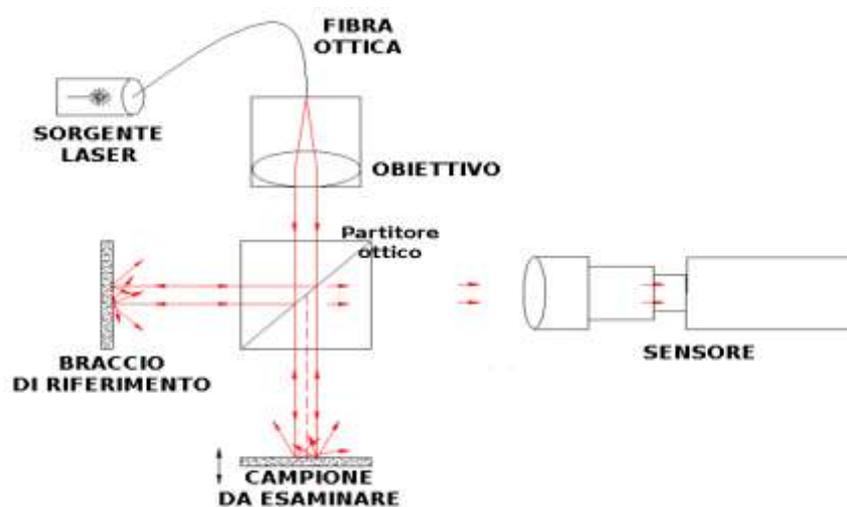


Illustrazione 5: Schema di funzionamento di un'OCT

L'interferometro OCT rileva elettronicamente, raccoglie, elabora e memorizza gli schemi di ritardo dell'eco provenienti dalla retina.

Nel momento in cui l'interferometro combina gli impulsi del fascio di luce riflessa dalla retina e dallo specchio di riferimento ha luogo un fenomeno noto come interferenza, individuata e misurata da un foto-rilevatore.

I fasci luminosi provenienti dal braccio di riferimento e dal braccio di esplorazione, ricombinandosi generano un nuovo fascio luminoso, con caratteristiche diverse a seconda del grado di "coerenza" della luce proveniente dai 2 bracci .

Se i 2 fasci luminosi sono "coerenti", ossia se le loro onde hanno i picchi massimi e minimi in punti corrispondenti, danno origine ad un'interferenza costruttiva, che aumenta l'ampiezza del fascio risultante.

Se i 2 fasci luminosi sono in opposizione di fase, ossia se le loro onde hanno i picchi massimi e minimi in punti opposti, danno origine ad un'interferenza distruttiva, che annulla l'ampiezza del fascio risultante.

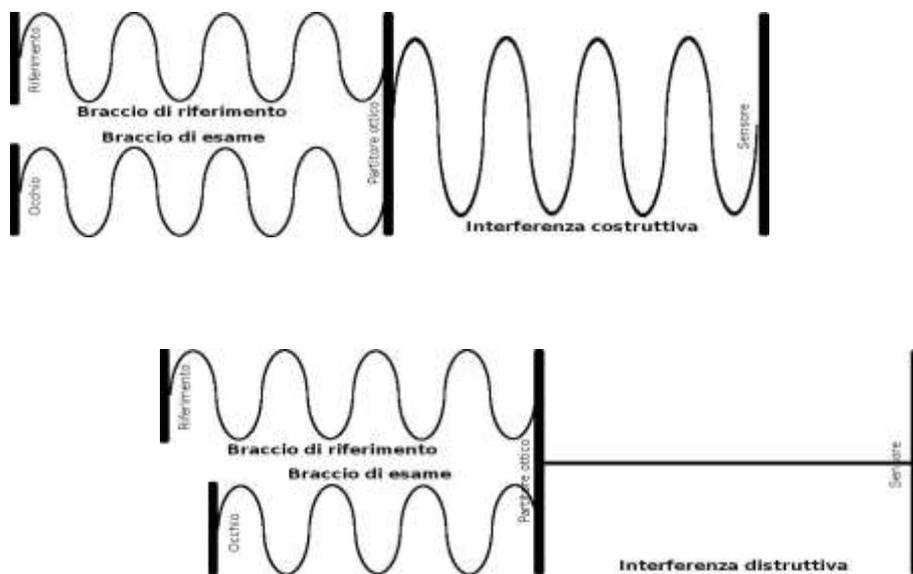


Illustrazione 6: Interferenza costruttiva (sopra) e distruttiva (sotto) tra la luce del braccio di riferimento e quella del braccio d'esame.

Nei primi strumenti “Time Domain OCT” la lunghezza del braccio di riferimento veniva variata, per verificare se, alla corrispondente profondità, nel braccio di esplorazione c'erano tessuti riflettenti che potevano generare un'interferenza costruttiva.

Questi strumenti richiedevano parti meccaniche in movimento durante l'esame, e le scansioni erano piuttosto lente, sgranate, ed influenzate dai movimenti oculari.

Nei più moderni strumenti “Spectral Domain OCT” sono state eliminate le parti meccaniche in movimento durante l'esame utilizzando uno spettrometro che analizza le differenze di lunghezza d'onda nel braccio di riferimento ed in quello di esplorazione.

I raggi luminosi degli strumenti Spectral Domain, dopo aver attraversato gli strati retinici vengono riflessi verso lo spettrometro dello strumento che li scompone in armoniche. Queste armoniche vengono studiate dal Software, che ricostruisce gli strati retinici con altissima precisione ed in pochi centesimi di secondo .

La maggiore velocità di acquisizione delle immagini ha permesso di:

- ridurre gli artefatti da movimento e rendere l'esame più riposante per il paziente
- ripetere più volte la stessa scansione, per eseguire la sommatoria dei valori misurati in ogni punto esaminato, ed ottenere delle immagini con miglioramento del rapporto segnale rumore
- eseguire molte scansioni B-scan affiancate per ottenere una ricostruzione tridimensionale dei tessuti (C-scan) ed esaminarli anche per strati dalla superficie verso la profondità (OCT STRATUS di ultima generazione) [41].

I tomogrammi vengono visualizzati in tempo reale utilizzando una scala in falsi colori che rappresenta il grado di riflettività dei tessuti posti a diversa profondità: i colori scuri (blu e nero) rappresentano zone a minima riflettività ottica, mentre i colori chiari come il rosso ed il bianco definiscono zone molto riflettenti.

Le immagini tomografiche ottenute con l'OCT permettono uno studio sia di tipo qualitativo che di tipo quantitativo del tessuto retinico.

Dal punto di vista qualitativo su ogni scansione si deve effettuare un'analisi della morfologia e del grado di riflettività degli strati retinici, mentre dal punto di vista

quantitativo lo strumento permette di misurare lo spessore della retina, che può anche essere rappresentato in mappe di spessore.

La sezione tomografica normale della regione maculare visualizza la caratteristica morfologia della depressione foveale, nonché la struttura a strati della neuroretina, dell'epitelio pigmentato retinico, della coriocalpillare e della coroide.

La superficie di separazione vitreo-retinica appare ben definita, grazie al contrasto tra l'assenza di riflettività del vitreo e lo strato delle fibre nervose, più superficiale, che corrisponde ad una sottile banda di colore rosso.

Gli strati retinici intermedi possiedono un modesto grado di riflettività, mentre i fotorecettori, che hanno una disposizione longitudinale, sono otticamente poco riflettenti ed appaiono quindi come una banda scura che separa la neuroretina dal complesso epitelio pigmentato-retinico (EPR) - coriocalpillare, rappresentato da una spessa banda ad elevata riflettività (rossa) [42].

Qualche debole segnale di riflettività proviene anche dagli strati più profondi della coroide e della sclera, soprattutto nei casi di assottigliamento o atrofia del tessuto retinico.

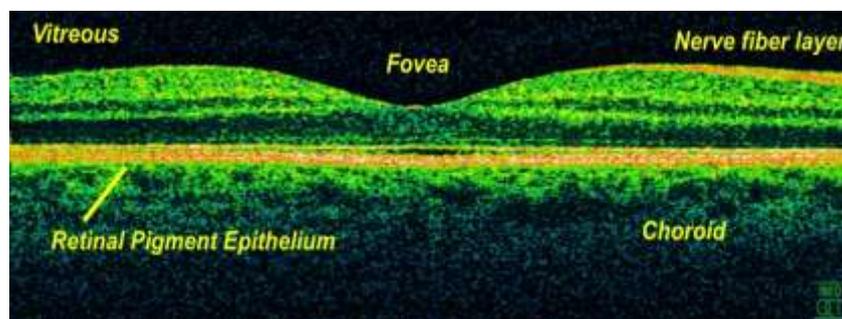


Illustrazione 7: Sezione retinica all'OCT

Le indagini per questo studio sono state eseguite tramite uno Spectral Domain OCT (Ophthalmic Technologies Inc, Toronto Canada), grazie al quale è stata costruita una mappa tomografica della retina centrale per valutarne lo spessore (central retinal thickness, CRT).

La zona centrale della retina corrisponde infatti alla macula con la depressione centrale

della fovea, sede fisiologica della visione distinta.

Per analizzare la regione maculare è stato utilizzato un protocollo denominato “FAST MACULAR THICKNESS MAP”, applicato sia all'occhio destro che al sinistro dei pazienti diabetici e dei controlli sani.

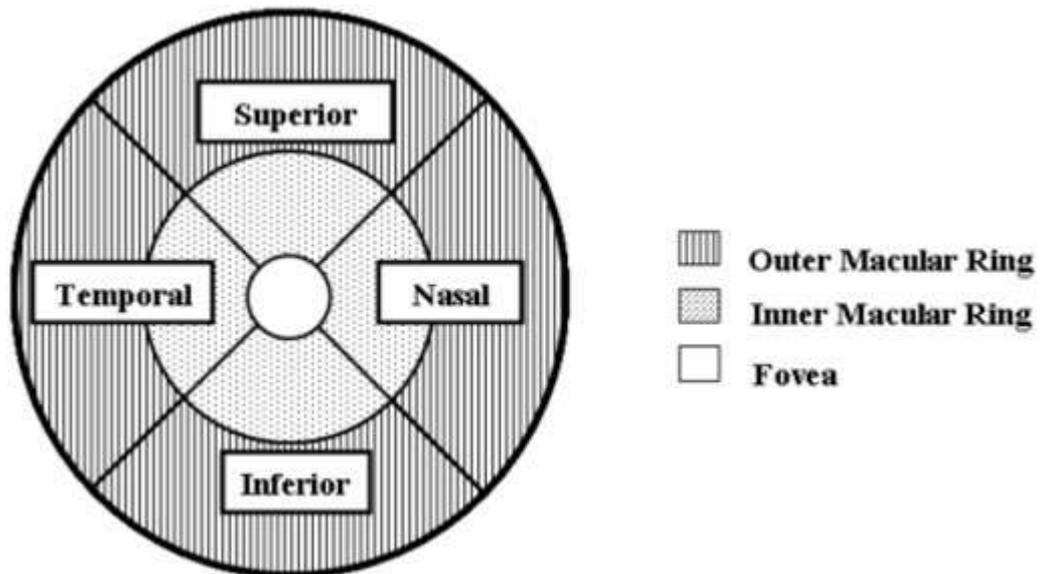


Illustrazione 8: Fast Macular Thickness Map

La mappa maculare veloce riproduce lo spessore medio maculare (misurato in micron) e il volume maculare (espresso in mm^3).

È composta da tre cerchi concentrici di 1 mm, 3 mm e 6 mm di diametro [43]. Il cerchio più interno corrisponde all'area foveale.

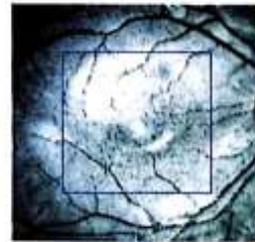
Attorno alla fovea si trovano due anelli che corrispondono all'area pericentrale e paracentrale, a loro volta suddivisi in 4 aree da linee radiali: regione temporale, regione superiore, regione nasale e regione inferiore. In totale la mappa è composta da 9 differenti aree di misura.

Spectral OCT SLO Report

Patient Name:

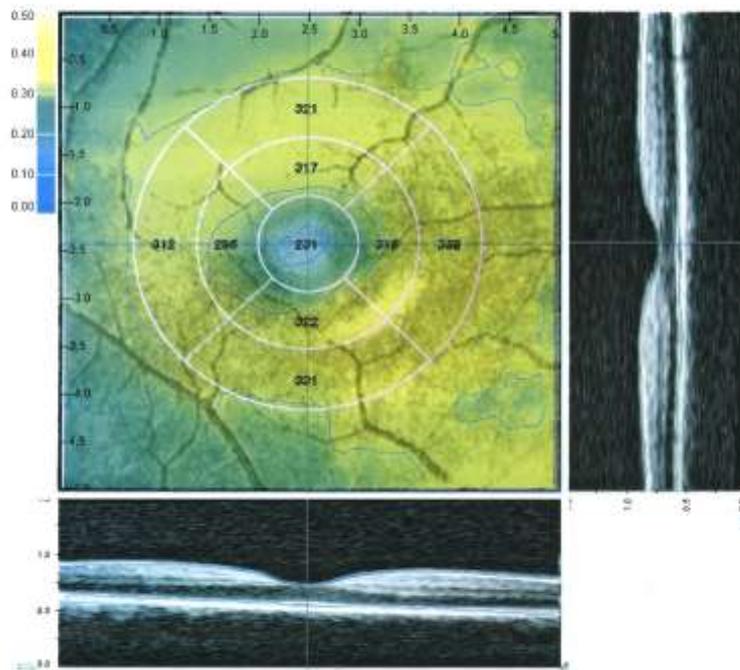
Patient ID: 3zkexwaw6

Description: OD



Pathology:

Date: Sep 21, 2012



Full Field Image

Illustrazione 9: Riproduzione di una mappa maculare ottenuta con la Spectral Domain OCT utilizzata per questo studio.

GLI ANALITI DEL CONTROLLO GLICO-METABOLICO

EMOGLOBINA GLICATA

L'emoglobina glicata si forma attraverso una reazione irreversibile di condensazione tra il gruppo aldeidico del glucosio e il gruppo N-terminale delle catene β dell'Hb.

La vita media degli eritrociti è di circa 120 giorni: la quantità di emoglobina glicata è proporzionale alla glicemia media delle 6-12 settimane precedenti.

La misura dell'HbA1c consente quindi di determinare l'esposizione glicemica di un soggetto, ovvero la medie delle glicemie di un dato periodo di tempo.

Tradizionalmente la glicazione dell'emoglobina è stimata misurando la percentuale glicata ed esprimendo la HbA1c come percentuale della Hb totale.

La misura dell'emoglobina glicata (HbA1c) nel sangue è da più di vent'anni il gold-standard per la valutazione del controllo glicemico nei soggetti diabetici.

Infatti, dal momento della pubblicazione dei risultati dello studio del Diabetes Complications Control Trial (DCCT) [15], è noto che livelli elevati dell'HbA1c aumentano il rischio delle complicanze microvascolari e quindi questo parametro viene utilizzato come target per guidare le scelte terapeutiche.

Esistono diversi metodi analitici per misurare l'HbA1c, come la cromatografia a scambio ionico o le tecniche immunochimiche.

Nel nostro studio è stato utilizzato un analizzatore "DCA VANTAGE ANALIZER" (Siemens) che in soli 6 minuti permette di ottenere il valore della HbA1c mediante metodo immunochimico (si tratta di un analizzatore point of care immunoassay che sfrutta la reazione di agglutinazione di anticorpi monoclonali rivolti contro l'HbA1c, coniugati a particelle di lattice).

HbA1c	%	mmol/mol
Intervallo di riferimento (non diabetici)	4-6	20-42
Aumentato rischio di diabete	6-6.4	42-47
Diagnosi di diabete	≥ 6.5	≥ 48
Target per trattamento diabetici	≤ 7	≤ 53
Modifica terapia in diabetici	> 8	> 64

Tabella 8: Valori target dell'emoglobina glicata.

GLICEMIA MEDIA e INDICI DI VARIABILITÀ GLICEMICA

La misurazione domiciliare della glicemia (SMBG: self monitoring of blood glucose) rappresenta il più importante parametro di controllo glico-metabolico che può essere eseguito direttamente dal paziente.

Grazia a tali misurazioni, il paziente può aggiustare la propria terapia sotto la guida del medico e prevenire ipo o iperglicemie.

La SMBG favorisce quindi l'empowerment, la gestione autonoma della malattia da parte del diabetico [4].

Nei pazienti affetti da DM1 si raccomanda l'automonitoraggio della glicemia almeno 4 volte al giorno: al mattino a digiuno, ai pasti e prima di andare a dormire [6].

I valori glicemici misurati a domicilio dei pazienti del Gruppo 1 sono memorizzati dallo strumento e durante le periodiche visite di controllo vengono trasferiti, visualizzati e archiviati sul computer dell'ambulatorio tramite l'utilizzo del software "Accu-Chek Smart Pix" (Roche Diagnostics S.p.A.)

Il software consente non solo il download del glucometro dei pazienti, ma anche l'analisi delle curve con una facile visualizzazione di parametri classici quali:

- il grafico dell'andamento glicemico
- il diario elettronico
- la glicemia media con valori massimi e minimi

Inoltre si possono ricavare i dati di variabilità glicemica quali:

- la deviazione standard (DS) della glicemia media
- il LBGI
- l'HBGI
- il grafico “a due dimensioni” che mette in rapporto il compenso glicemico del paziente con la variabilità glicemica

Dall'autocontrollo domiciliare possiamo oggi ricavare, in aggiunta alle medie glicemiche dei singoli intervalli temporali, nuovi parametri che forniscono informazioni sulla variabilità glicemica e quindi sul grado di instabilità del diabete.

La variabilità glicemica rappresenta la frequenza e l'ampiezza dell'oscillazione attorno alla media dei valori glicemici di un paziente.

Due soggetti che mostrano valori medi identici, possono avere variazioni significative.

Sotto questa luce, l'emoglobina glicata non riesce a rappresentare situazioni patologiche diverse tra loro, anche se simili nel dato numerico e necessita un'integrazione con parametri in grado di descrivere le oscillazioni giornaliere della glicemia.

Inoltre, la variabilità glicemica è sempre più al centro di interesse da parte della comunità scientifica: si discute circa il ruolo delle escursioni glicemiche nel generare uno stress ossidativo, con conseguente danno endoteliale, che potrebbe essere alla base delle complicanze a lungo termine del diabete [44, 45].

La variabilità glicemica si misura calcolando la deviazione standard della glicemia media. Quanto più alto sarà il valore della DS, tanto più alta sarà la variabilità e quindi l'instabilità del soggetto esaminato.

Combinando la media delle glicemie con la DS si ha subito l'idea del grado di variabilità

glicemica del paziente in rapporto con i valori glicemici medi.

Nell'ambito della variabilità glicemica si possono valutare altri dati, quali il “rischio ipoglicemico” (LBGI) e il “rischio iperglicemico” (HBGI), denominati Indici di Kovatchev [44].

La distribuzione delle glicemie non è simmetrica: le iperglicemie sono numericamente più importanti delle ipoglicemie.

Ne risulta che la curva di distribuzione dei valori glicemici non è un logaritmo normale e su di essa non si possono applicare molte formule statistiche.

Gli Indici di Kovatchev trasformano la curva dei valori e le fanno assumere una distribuzione normale.

Ad ogni valore della curva ottenuta viene assegnata una percentuale di rischio di ipo o iperglicemia.

Il LBGI è utile per la predizione del rischio di eventi ipoglicemici acuti.

Si tratta di un indice estratto da una serie di autocontrolli glicemici che correla con la frequenza e l'entità delle ipoglicemie [47, 48, 49].

Viene ricavato dopo trasformazione logaritmica dei valori glicemici.

Ai valori superiori a 112 mg/dl viene assegnato un valore di 0, a quelli al di sotto di questo cut-off vengono assegnati “pesi” crescenti fino a un massimo di 100 per una glicemia inferiore a 20 mg/dl.

Il LBGI è calcolato come la media dei “pesi” di tutte le glicemie valutate.

L'HBGI risulta invece utile per predire il rischio di complicanze a lungo termine.

Viene derivato come il LBGI , assegnando in questo caso “pesi” crescenti alle glicemie nel range elevato.

RISCHIO	LBGI	HBGI
Minimo	≤ 1.1	≤ 5.0
Basso	$> 1.1 - \leq 2.5$	$> 5.0 - \leq 10.0$
Moderato	$> 2.5 - \leq 5.0$	$> 10.0 - \leq 15$
Alto	> 5.0	> 15.0

Tabella 9: Valori di LBGI e HBGI con corrispettivo rischio ipo-iperglicemico.

LA MICROALBUMINURIA

Come già accennato, la prevalenza e la gravità della retinopatia sono associate alla nefropatia diabetica poiché entrambe manifestazioni di un comune processo eziopatogenico.

Per questo motivo la microalbuminuria, il più sensibile marker di danno glomerulare, è stata inserita tra i parametri presi in considerazione dallo studio e comparata con i valori dello spessore retinico centrale.

La ricerca di albumine nelle urine si effettua con metodiche immunochimiche quantitative.

Nei nostri pazienti è stata valutata la microalbuminuria nella raccolta frazionata delle urine, espressa in mcg/min/mq : valori normali < 20 µg/min/mq, microalbuminuria tra 20 e 199, albuminuria franca sopra i 200.

ANALISI STATISTICA

Per la rielaborazione statistica dei dati e le analisi riportate nel capitolo seguente sono stati utilizzati il software statistico Stat View ed Excel.

In considerazione del campione di popolazione oggetto di questo studio e della distribuzione dei dati si è ritenuto opportuno l'utilizzo preferenziale di test non parametrici (Mann-Whitney U test).

La varianza tra i 2 gruppi è stata stimata con metodica ANOVA (Analisi della Varianza). Le relazioni tra variabili dipendenti e indipendenti sono state indagate utilizzando regressioni lineari multiple stepwise e semplici. La significatività statistica è stata stabilita per $p < 0,05$.

Risultati

CONFRONTO DELLA VARIABILITÀ TRA DIABETICI E CONTROLLI

Il primo obiettivo dell'analisi statistica dei dati è stato quello di raffrontare i pazienti diabetici (Gruppo1) con i soggetti sani (Gruppo 2), confrontando la variabilità interna a questi gruppi con la variabilità tra i due gruppi.

I risultati ottenuti mediante metodica ANOVA hanno dimostrato che non sussistono differenze statisticamente significative tra i due campioni presi in esame per quanto riguarda l'età e il sesso dei soggetti (no p-value < 0.05).

	Età complessiva dei 2 campioni	Età pz con DM1	Età casi controllo
Media	14	13.9	14.4
Minimo valore	6.5	6.5	6.7
Massimo valore	20.5	20.5	19.4
Mediana	15	14.5	16.2

Tabella 10: Valore medio, minimo, massimo e mediana dell'età anagrafica confrontando l'intero campione, il gruppo dei diabetici e il gruppo dei controlli.

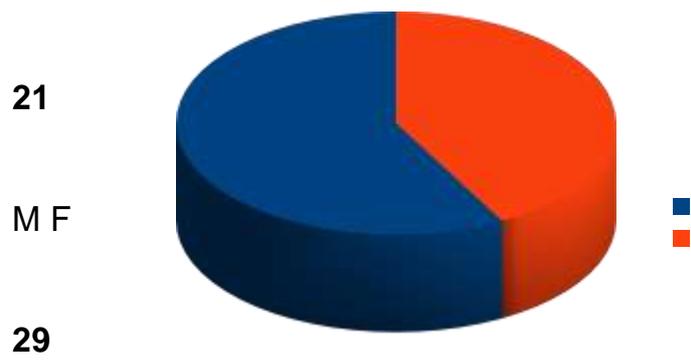


Illustrazione 12: Distribuzione dei pazienti per sesso.

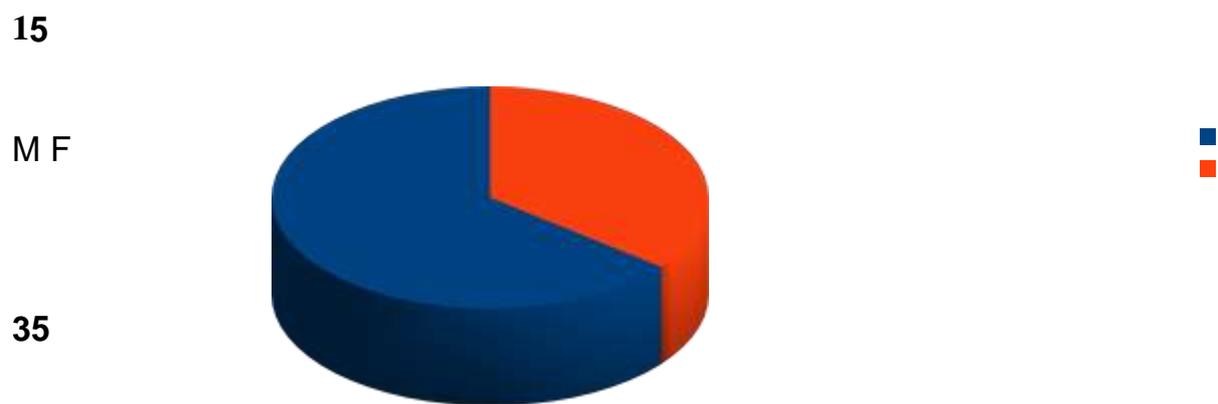


Illustrazione 13: Distribuzione dei controlli per sesso.

CORRELAZIONE TRA ETÀ E SPESSORE RETINICO

Correlando l'età anagrafica di entrambi i Gruppi 1 e 2 (variabile indipendente) con i diversi spessori delle aree della mappa maculare (variabili dipendenti) non è stata individuata alcuna relazione statisticamente significativa.

Unica eccezione è rappresentata dalla correlazione direttamente proporzionale tra lo spessore pericentrale nasale e l'età, nel sesso femminile.

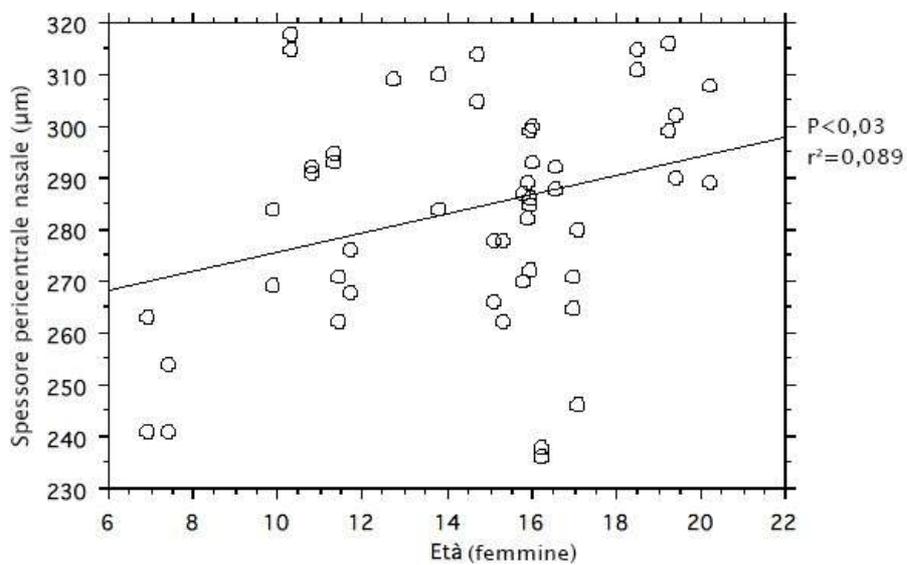


Illustrazione 14: Curva di regressione che illustra la relazione tra spessore retinico pericentrale nasale ed età, nel sesso femminile.

CONFRONTO DEI DIVERSI SPESSORI RETINICI TRA DIABETICI E CASI CONTROLLO

	Media	Dev. Std.	Minimo	Massimo
SF, Total	207,531	23,549	92,000	290,000
SF, CONTROLLO	213,571	16,728	177,000	245,000
SF, DM1	205,840	24,937	92,000	290,000
Spe_T, Total	268,555	22,443	133,000	311,000
Spe_T, CONTROLLO	275,786	12,063	252,000	311,000
Spe_T, DM1	266,530	24,239	133,000	302,000
Spe_S, Total	282,805	17,268	223,000	325,000
Spe_S, CONTROLLO	283,393	14,310	260,000	317,000
Spe_S, DM1	282,640	18,071	223,000	325,000
Spe_N, Total	284,375	19,970	236,000	327,000
Spe_N, CONTROLLO	270,536	20,741	236,000	315,000
Spe_N, DM1	288,250	18,027	241,000	327,000
Spe_I, Total	281,211	29,018	206,000	501,000
Spe_I, CONTROLLO	281,929	20,296	243,000	328,000
Spe_I, DM1	281,010	31,107	206,000	501,000
Spa_T, Total	269,359	21,400	216,000	325,000
Spa_T, CONTROLLO	289,714	16,474	259,000	325,000
Spa_T, DM1	263,660	19,066	216,000	318,000
Spa_S, Total	283,719	20,461	240,000	335,000
Spa_S, CONTROLLO	304,750	13,490	276,000	331,000
Spa_S, DM1	277,830	18,092	240,000	335,000
Spa_N, Total	291,625	20,231	234,000	338,000
Spa_N, CONTROLLO	306,036	19,221	251,000	338,000
Spa_N, DM1	287,590	18,684	234,000	333,000
Spa_I, Total	282,141	24,835	200,000	349,000
Spa_I, CONTROLLO	306,750	17,273	270,000	340,000
Spa_I, DM1	275,250	22,149	200,000	349,000

Legenda: SF= spessore foveale
Spa= spessore paracentrale
Spe= spessore pericentrale

T= temporale
S= superiore
N= nasale
I= inferiore

Tabella 11: Valore medio, minimo, massimo e deviazione standard dei diversi spessori retinici a confronto tra diabetici e controlli.

Gli spessori delle nove aree costituenti la mappa maculare dei soggetti diabetici sono stati confrontati con i corrispettivi valori dei controlli sani utilizzando il Mann-Whitney-U Test.

Lo spessore foveale non ha mostrato alcuna differenza statisticamente significativa tra il gruppo dei diabetici e il gruppo dei controlli.

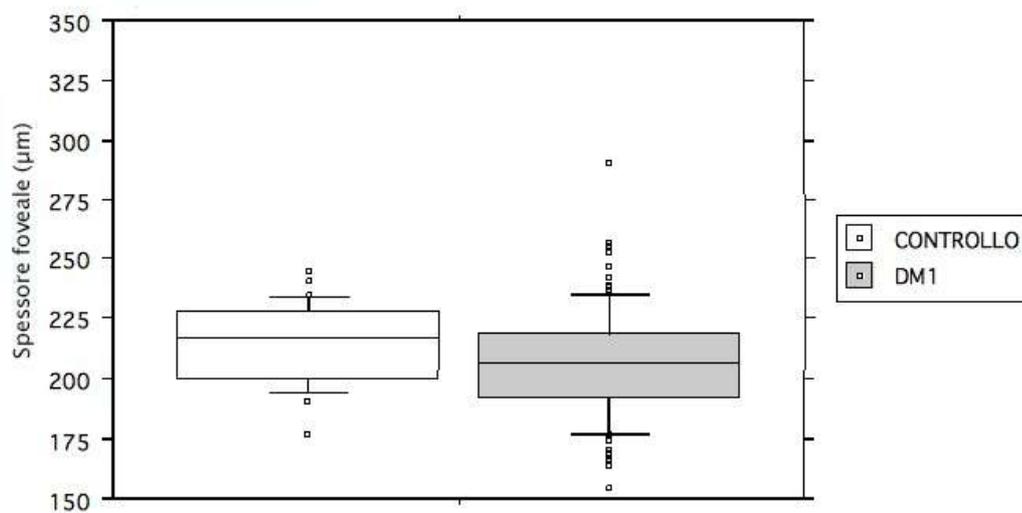


Illustrazione 15: Box Plots che dimostrano le distribuzioni dei valori di spessore foveale nei diabetici e nei controlli a confronto, prive di differenze statisticamente significative ($P\text{-value} > 0,05$).

A livello pericentrale non sono state evidenziate differenze statisticamente significative nelle aree temporale, superiore ed inferiore.

L'area pericentrale nasale è risultata, al contrario, più spessa nei pazienti diabetici rispetto ai casi controllo nei limiti della significatività statistica ($p\text{ value} < 0,05$).

Ponendo a confronto gli spessori dell'anello paracentrale sono emerse delle differenze di valori nei due gruppi con una significatività statistica importante.

Gli spessori paracentrale temporale, superiore, nasale e inferiore sono infatti risultati più sottili nei pazienti diabetici rispetto ai controlli, con valori di $p < 0,0001$.

Regione di spessore paracentrale	Valore medio nei diabetici (in μm)	Valore medio nei controlli (in μm)
Temporale	264	290
Superiore	278	305
Nasale	288	306
Inferiore	275	306

Tabella 12: Confronto tra i valori medi degli spessori paracentrali nei diabetici e nei controlli.

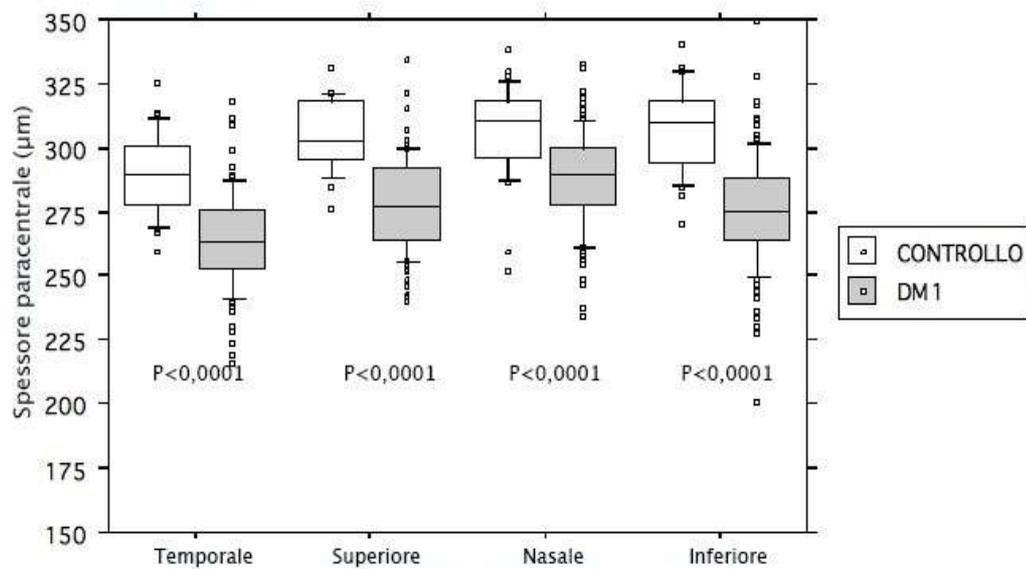


Illustrazione 16: Box Plots che mostrano le distribuzioni in percentili dei valori di spessore paracentrale a confronto nei controlli e nei diabetici.

Successivamente sono stati confrontati gli spessori foveali, paracentrali e pericentrali dell'occhio destro e dell'occhio sinistro nei pazienti diabetici e nei controlli sani.

Nel gruppo dei controlli non sono state rilevate differenze di spessore statisticamente significative tra le due macule in tutte le regioni della mappa.

Nel gruppo dei diabetici è stata dimostrata una sola differenza di spessore ai limiti della significatività statistica (p value < 0.05) a livello paracentrale temporale tra l'occhio destro e il sinistro, risultando quest'ultimo di spessore maggiore rispetto all'occhio controlaterale.

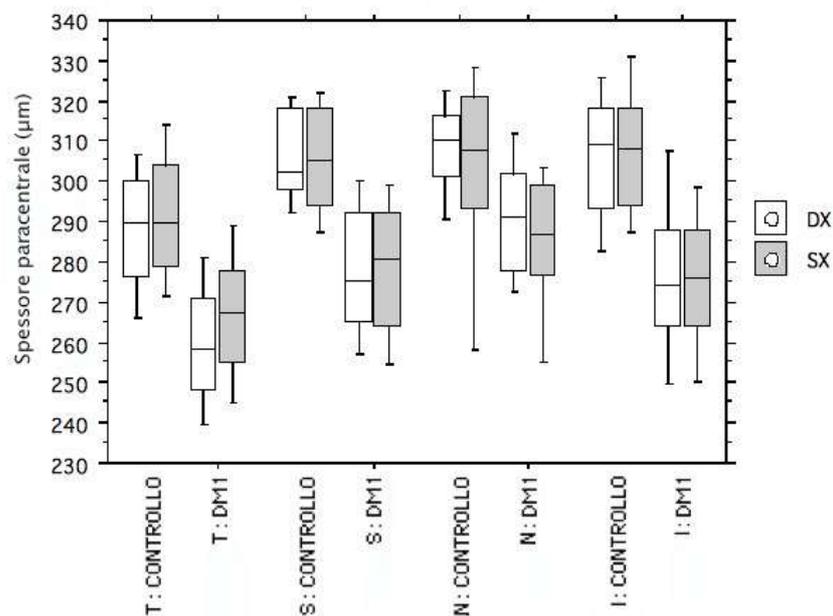


Illustrazione 17: Box Plots che rappresentano la distribuzione per spessore paracentrale nelle diverse aree maculari nei diabetici e nei controlli a confronto

CORRELAZIONE TRA SPESSORE RETINICO E I DIVERSI PARAMETRI PRESI IN CONSIDERAZIONE NEI SOGGETTI DIABETICI.

Considerando singolarmente il gruppo dei pazienti diabetici, sono state effettuate una serie di regressioni stepwise. La stepwise è infatti un metodo di regressione automatico consigliabile in studi esplorativi in presenza di molteplici variabili per la stima di modelli lineari.

Permette la selezione delle variabili che risultano maggiormente associate alla variabile dipendente, con lo scopo di mantenere un'adeguata rappresentazione del fenomeno nel suo complesso.

Come variabile dipendente sono stati utilizzati di volta in volta gli spessori retinici delle nove aree della mappa maculare.

Le variabili indipendenti prese in esame sono state le seguenti:

- sesso
- età;
- durata della malattia (espressa in mesi)
- fabbisogno Insulinico;
- parametri inerenti il controllo glico-metabolico (emoglobina glicata, media delle glicemie dell'ultimo anno, deviazione standard dei valori glicemici, HBGI, LBGI e microalbuminuria)

Non è stata individuata alcuna relazione statisticamente significativa tra le variabili indipendenti considerate e lo spessore nell'area foveale, nelle aree paracentrali nasale ed inferiore, nelle aree pericentrali superiore e nasale.

A livello paracentrale temporale la regressione di tipo stepwise ha individuato la presenza di una relazione con le variabili “fabbisogno insulinico” e “sesso”, con valore di $p < 0.003$ e $R^2 = 0.11$.

La relazione tra spessore paracentrale temporale e fabbisogno insulinico è stata successivamente confermata con un modello di regressione lineare semplice: all'aumentare del fabbisogno di insulina, si osserva una riduzione dello spessore paracentrale temporale.

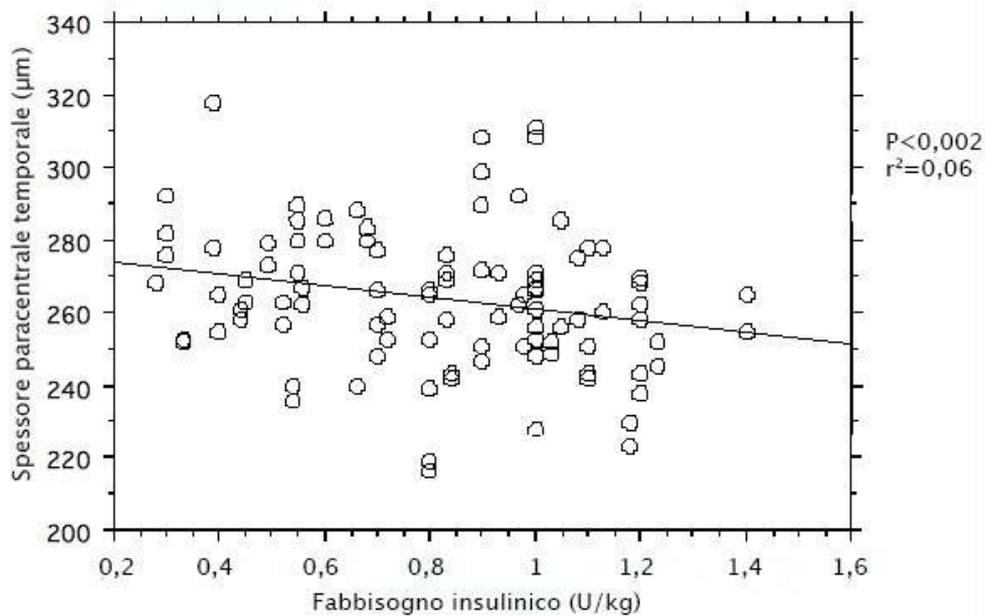


Illustrazione 18: Modello di regressione lineare semplice che mostra la relazione tra fabbisogno insulinico giornaliero e spessore paracentrale temporale.

Confrontando con il Mann-Whitney U test lo spessore paracentrale temporale tra maschi e femmine, è stato dimostrato un minore valore nel sesso femminile con una significatività statistica importante ($p < 0.007$).

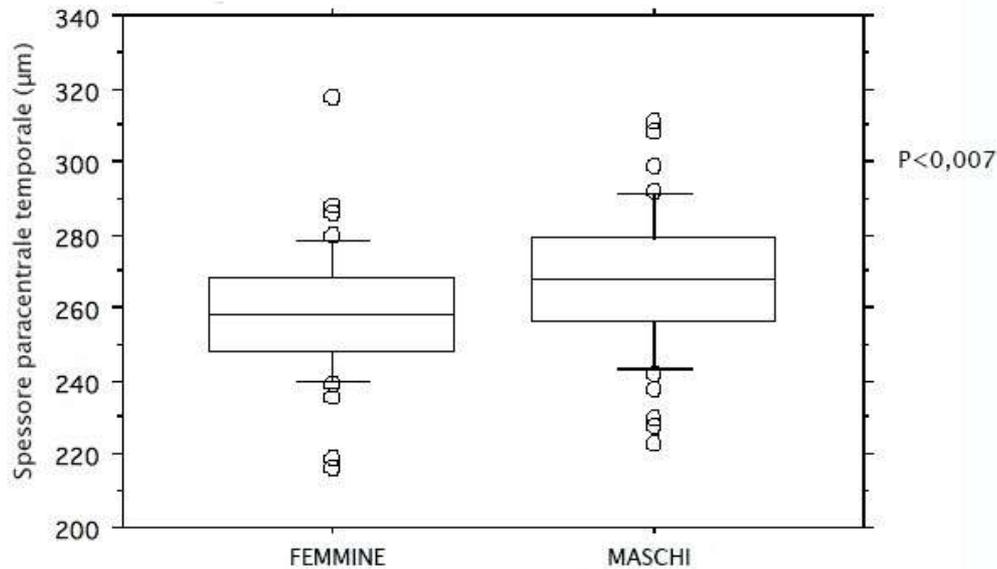


Illustrazione 19: Box Spots che mostrano una distribuzione compresa tra valori più elevati dello spessore paracentrale temporale nei maschi rispetto alle femmine (Mann-Whitney U test).

Considerando lo spessore paracentrale superiore come variabile dipendente, la regressione multipla stepwise ha individuato una correlazione statisticamente significativa ($p < 0.0005$; $r^2 = 0.18$) con le seguenti variabili indipendenti incrociate tra di loro :

- % di glicemie inferiori al target: lo spessore si riduce con l'aumentare degli episodi ipoglicemici
- media dei valori glicemici: lo spessore si riduce con l'aumentare dei valori della glicemia
- durata della malattia: lo spessore aumenta con l'aumentare della durata del diabete
- sesso: lo spessore risulta maggiore nei maschi rispetto alle femmine

Tuttavia in un modello di regressione lineare semplice le singole correlazioni perdono fortemente di significatività statistica.

Adottando come variabile dipendente lo spessore pericentrale temporale, la regressione stepwise ha dimostrato una correlazione con la variabile indipendente “% di glicemie

inferiore al target” ($p < 0.02$): lo spessore si riduce con l'aumentare del numero di episodi ipoglicemici.

La stessa correlazione è stata identificata con una maggiore significatività statistica analizzando come variabile dipendente lo spessore pericentrale inferiore ($p < 0.003$).

Inoltre lo spessore pericentrale inferiore è risultato correlato con il fabbisogno insulinico. Al contrario di quanto osservato nell'area paracentrale temporale, lo spessore aumenta con l'aumentare del fabbisogno insulinico.

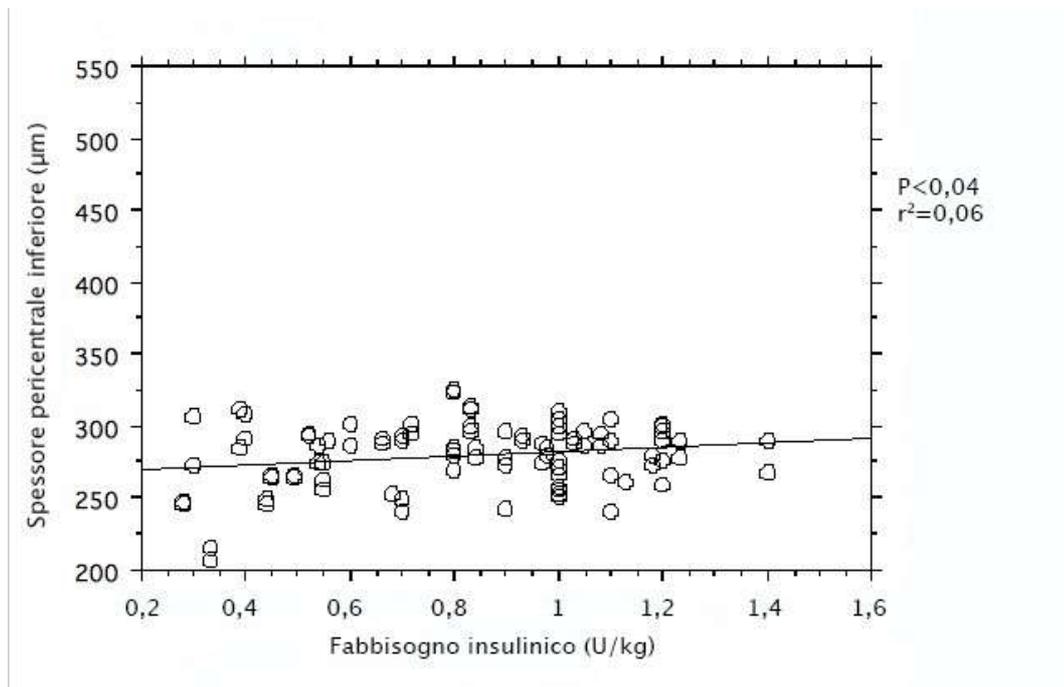


Illustrazione 20: Modello di regressione lineare semplice che illustra la relazione tra lo spessore pericentrale inferiore e il fabbisogno insulinico giornaliero.

Discussione

L'obiettivo principale di questo studio era quello di valutare se nei pazienti affetti da DM1 (Gruppo 1), senza segni di retinopatia evidenti all'esame del fondo oculare, vi fosse un assottigliamento dell'area retinica centrale, traducibile come componente neurodegenerativa della RD negli stadi iniziali.

Dall'analisi statistica dei valori inerenti gli spessori maculari dei pazienti, a confronto con quelli dei controlli (Gruppo 2) è emerso che, in tutta l'area corrispondente all'anello paracentrale (ovvero periferico), i pazienti diabetici mostrano un assottigliamento retinico rispetto ai coetanei sani esaminati con una significatività statistica elevatissima ($p < 0.0001$).

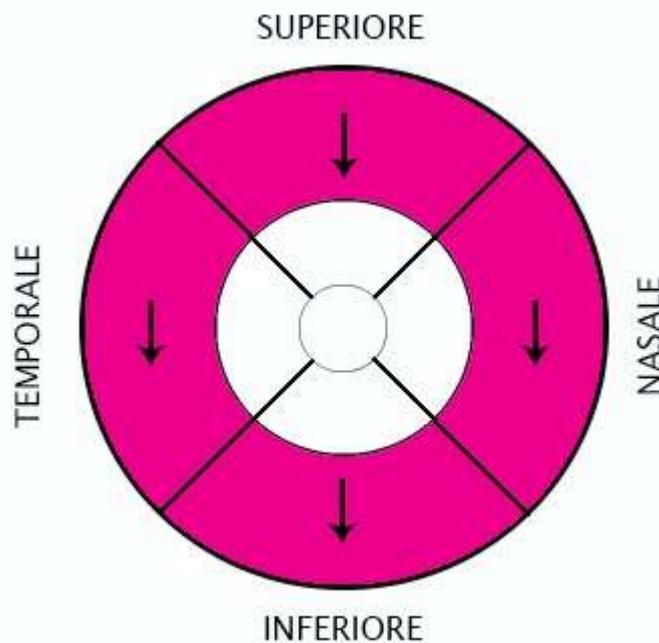


Illustrazione 21: Rappresentazione grafica dell'anello paracentrale con spessore ridotto nei diabetici.

Il disco ottico è posta a circa tre millimetri di distanza dalla fovea, in posizione nasale rispetto ad essa.

L'anello paracentrale si estende in un'area compresa tra i 3 e i 6 mm di distanza dalla fovea : il disco ottico è ubicato perciò nell'area paracentrale nasale della mappa.

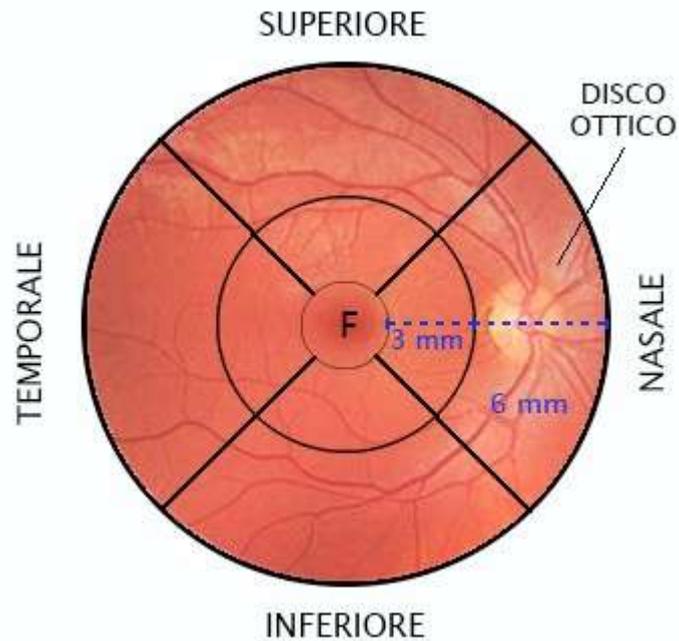


Illustrazione 22: Mappa OCT sovrapposta ad un'immagine del fondo oculare che mostra la localizzazione del disco ottico rispetto alla fovea.

La riduzione di spessore in questa sede potrebbe effettivamente rappresentare il segno di una degenerazione che interessa lo strato retinico delle fibre nervose e il disco ottico, supportando l'ipotesi di un precoce danno allo strato delle fibre nervose retiniche nella patogenesi complessa della retinopatia diabetica.

Risultati analoghi sono presenti anche in letteratura.

Cabrera et al, hanno esaminato all'OCT 50 pazienti diabetici, sia privi di alterazioni retiniche osservabili alla fotografia del fundus, sia con minimi segni di retinopatia diabetica [30].

I risultati del loro studio hanno dimostrato una riduzione di spessore dello strato delle fibre nervose (nelle regioni pericentrali e periferiche della macula), delle cellule gangliolari e del plessiforme interno (nella regione pericentrale) in soggetti con retinopatia diabetica in stadio iniziale rispetto ai soggetti in cui le lesioni erano assenti.

Park HY et al, sempre utilizzando l'OCT, hanno valutato lo spessore dello strato delle fibre nervose di 37 pazienti diabetici privi di RD, 89 pazienti diabetici con RD di vario grado di severità e di 40 soggetti normali senza patologie retiniche o del nervo ottico [31]. Con il progredire della severità della RD anche lo spessore medio dello strato delle fibre nervose nell'area maculare superiore, temporale, inferiore e nasale tende a diminuire. Significative differenze di spessore sono state rilevate soprattutto nell'area maculare superiore, tra i controlli e il gruppo senza una RD clinicamente manifesta, a ulteriore conferma della precocità del danno neurodegenerativo.

Van Dijk HW et al, hanno comparato lo spessore dello strato delle cellule gangliolari all'OCT con il livello della funzione visiva, valutato con l'esame perimetrico, in pazienti affetti da DM tipo 1 con assenti o minime lesioni microangiopatiche oculari [32].

I risultati di questo lavoro hanno mostrato una perdita di funzione visiva maculare e un corrispondente assottigliamento dello strato delle cellule gangliolari nell'area pericentrale. Biallosterski C et al, hanno confrontato lo spessore retinico di controlli sani con quello di 53 pazienti con DM tipo 1, con retinopatia assente o minima.

Lo spessore medio dell'anello pericentrale attorno alla fovea è risultato minore nei pazienti con lesioni minime rispetto ai controlli sani [33].

Un ulteriore studio del gruppo olandese di Van Dijk et al, che ha visto coinvolti 57 pazienti affetti da DM1 (53 dei quali già arruolati nello studio di Biallosterski C et al.) e casi controllo selezionati per età e sesso, ha confermato la riduzione di spessore retinico nell'area pericentrale maculare [34].

Ciò è attribuibile ad una selettiva perdita di spessore degli strati retinici interni supportando il concetto che la RD negli stadi precoci include una componente neurodegenerativa.

Il secondo obiettivo preposto era quello di indagare un'eventuale relazione tra lo spessore retinico centrale dei pazienti diabetici e i parametri precedentemente elencati.

Non è stata evidenziata alcuna relazione statisticamente significativa tra la riduzione dello spessore retinico ed un stato iperglicemico, testimoniato dall'elevazione di valori quali l'emoglobina glicata, l'HBGI e la glicemia media.

È stata, inoltre, effettuata una suddivisione dei pazienti del Gruppo1 in due sottogruppi: il primo con HbA1c<8, ovvero con un buon controllo glicemico e il secondo con HbA1c>8, quindi con uno scarso controllo glicemico.

L'analisi di confronto tra i due gruppi (Mann-Whitney-U test) non ha dimostrato differenze statisticamente significative di spessore retinico centrale ($p > 0.05$).

Le uniche due correlazioni individuate, con una elevata significatività statistica, sono il rapporto inversamente proporzionale tra il fabbisogno insulinico giornaliero e lo spessore paracentrale temporale ($p < 0.002$) e la relazione inversa tra la percentuale di ipoglicemie inferiori al target e lo spessore pericentrale inferiore ($p < 0.003$).

Un basso fabbisogno insulinico potrebbe prevenire perciò l'assottigliamento retinico, ovvero il DM1 di per sé influenzerebbe lo spessore.

Il rilievo di un minore spessore retinico nei pazienti diabetici che necessitano di una quota insulinica giornaliera più elevata e con un maggior numero di episodi ipoglicemici, pone una serie di dubbi circa il fatto che una iperinsulinizzazione periferica possa in qualche modo influenzare lo spessore stesso.

A primo impatto il dato potrebbe apparire paradossale.

Tuttavia, alcuni studi condotti negli anni 80 in era “pre-DCCT” dimostrarono che, sebbene a lungo termine la terapia insulinica e la conseguente normalizzazione glicemica prevenissero la comparsa di complicanze croniche vascolari, il controllo iniziale della malattia diabetica si associava in molti casi ad un peggioramento della retinopatia .

Alla luce di questi risultati, si ritiene opportuno aumentare anche il numero di pazienti diabetici da arruolare nello studio per ottenere ulteriori conferme o smentite alle ipotesi scaturite dall'analisi dei dati fin'ora in nostro possesso.

Conclusioni

La retinopatia diabetica rappresenta una sfida importante che coinvolge i gli oculisti, pediatri esperti in diabetologia, i pediatri di libera scelta e i medici di famiglia.

Nonostante il DM1 abbia una ridotta incidenza rispetto al DM2 e per questo motivo il maggior numero di pazienti con retinopatia è affetto da di DM2, l'incidenza della retinopatia è nettamente superiore nel diabete insulino dipendente.

Considerando inoltre la storia naturale della retinopatia e la media di circa 15-20 anni dalla diagnosi necessari per lo genesi dei primi segni di microangiopatia oculare, è evidente che un soggetto che sviluppa il diabete in età evolutiva corre il forte rischio, se non adeguatamente controllato, di diventare cieco o ipovedente grave nel mezzo dell'età adulta e nel pieno della sua vita lavorativa con dei costi non soltanto umani per il singolo paziente, ma anche economici per la società.

Alla luce di queste osservazioni e del fatto che la retinopatia possa rimanere silente anche in fasi avanzate per poi improvvisamente evolvere in maniera irreversibile, si ribadisce la fondamentale importanza di programmi di screening volti a individuare le alterazioni precoci della malattia.

Alcuni studi hanno aperto nuove prospettive riguardo le alterazioni che accompagnerebbero le fasi precoci della retinopatia diabetica.

L'attenzione della maggioranza delle ricerche è sempre stata incentrata sulle modifiche vascolari retiniche, con l'assunzione che esse siano la causa dell'alterata funzionalità neuronale e conseguentemente della ridotta acuità visiva.

Tuttavia, osservazioni neurofisiologiche, psicometriche, istopatologiche e biochimiche su animali sperimentali e sull'uomo, hanno suggerito che fenomeni di neurodegenerazione retinica possano contribuire precocemente ai meccanismi patogenetici della RD.

Ciò che appare evidente, invece, è il sinergismo tra alterata permeabilità vascolare e apoptosi neuronale nella patogenesi della retinopatia diabetica. Gli studi presenti in letteratura riguardanti l'utilizzo dell'OCT nella ricerca di un iniziale assottigliamento retinico nei diabetici di tipo 1 e anche l'analisi dei nostri risultati incoraggiano a proseguire le indagini e approfondire nuove conoscenze.

Avvalendosi della tomografia a coerenza ottica si è potuto tradurre in termini clinici il danno neurodegenerativo retinico.

È stato infatti possibile osservare che nei soggetti affetti da DM1, senza lesioni evidenti tramite le tradizionali tecniche di studio del fundus, è presente un significativo assottigliamento retinico nell'area centrale. La riduzione di spessore in quest'area sembra essere la conseguenza della perdita di tessuto del nervo ottico, suggerendo quindi una componente neurodegenerativa nelle prime fasi di sviluppo della RD.

L'OCT potrebbe rappresentare in futuro uno strumento utile nell'affiancare la retinografia digitale e le indagini tradizionali del fundus per lo screening della retinopatia diabetica .

Bibliografia

1. Gruppo di Studio Epidemiologia, Costi e Qualità della Società Italiana di Diabetologia. Il diabete in Italia. *Minerva Medica* 2012; 1:1-11.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33: S62–S69.
3. Abbas AK, Nelson F, Kumar V. Robbins e Cotran: le basi patologiche delle malattie. Elsevier 2008; 24: 1189-1205.
4. Panteghini M. Interpretazione degli esami di laboratorio. Piccin 2008; 5: 85-134.
5. Burgio GR, Perinotto G, Ugazio AG. *Pediatria essenziale*. Utet 1997; 28: 399-411.
6. Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. *Infomedica* 2010; 7: 106-109.
7. Gruppo di Studio sul Diabete della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica. Raccomandazioni italiane all'① utilizzo del microinfusore in eta pediatrica. *Acta Bio Medica* 2008; 79:1-71.
8. Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL et al. Harrison, Principi di Medicina Interna. McGraw-Hill 2008; 15: 2201-2228.
9. Klein R, Klein BEK, Moss SE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 237-243.

10. Associazione Medici Diabetologi, Gruppo di studio Complicanze oculari della Società Italiana di Diabetologia, Società Italiana della retina et al. Linee guida per lo screening, la diagnostica e il trattamento della retinopatia diabetica in Italia. 2002.
11. Gangnon RE, Davis MD, Hubbard LD et al. A Severity Scale for Diabetic Macular Edema Developed from ETDRS Data. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 49: 5041-5047.
12. Kristinsson JK, Stefansson E, Jonasson F et al. Systematic screening for diabetic eye disease in insulin dependent diabetes. *Acta Ophthalmologica* 1994; 72: 72-78.
13. Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2014; 85: 82-106.
14. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study research Group. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial. DRVS Report number 3. *Ophthalmology* 2014; 95: 1307-1320.
15. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J M* 2015; 329: 977-986.
16. Danne T, Hartmann R, Weber B. et al. Long-term glycemc control has a nonlinear association to the frequency of background retinopathy in

- adolescents with diabetes. Follow up of the Berlin Retinopathy Study. *Diabetes Care* 1994; 12: 1390-1396.
17. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27:283-290.
 18. Lieth E, Gardner TW, Barber AJ et al. Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000; 28: 3-8.
 19. Simonsen S.E. The value of the oscillatory potential in selecting diabetics at risk of developing proliferative retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 1980; 58: 865– 878.
 20. Hardy KJ, Lipton J, Scase MO et al. Detection of colour vision abnormalities in uncomplicated type1 diabetic patients with angiographically normal retinas. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 461–464.
 21. Della Sala S, Bertoni G, Somazzi L et al. Impaired contrast sensitivity in diabetic patients with and without retinopathy: a new technique or rapid assessment. *Br J of Ophthalmol* 1985; 69: 136-142.
 22. Barber AJ, Nakamura M, Wolpert EB et al. Insulin rescues retinal neurons from apoptosis by a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-mediated mechanism that reduces the activation of caspase-3. *J Biol Chem* 2001; 276: 32814–32821.
 23. Barber AJ, Lieth E, Khin SA et al. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes: early onset and effect of insulin. *J Clin Invest* 1998; 102: 783–791.
 24. Nakamura M, Barber AJ, Antonetti DA et al. Excessive hexosamines block the neuroprotective effect of insulin and induce apoptosis in retinal neurons. *J Biol*

Chem 2001; 276: 43748–43755.

25. Martin PM, Roon P, Van Ells TK et al. Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 3330-3336.
26. Park SH, Park JW, Park SJ et al. Apoptotic death of photoreceptors in the streptozotocin-induced diabetic rat retina. *Diabetologia* 2003; 46: 1260–1268.
27. Sima A, Zhang W, Cherian P, Chakrabarti S. Impaired visual evoked potential and primary axonopathy of the optic nerve in the diabetic BB/W-rat. *Diabetologia* 1992; 35: 602–607.
28. Fletcher EL, Phipps JA, Wilkinson-Berka JL. Dysfunction of retinal neurons and glia during diabetes. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005; 88: 132-145.
29. King GL, Brownlee M. The cellular and molecular mechanisms of diabetic complications. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 255–270.
30. Cabrera DeBuc D, Somfai GM. Early detection of retinal thickness changes in diabetes using Optical Coherence Tomography. *Med Sci Monit.* 2010 Feb 26; 16: MT15-21.
31. Park HY, Kim IT, Park CK. Early diabetic changes in the nerve fiber layer at the macula detected by spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 1223-1228.
32. Van Dijk HW, Verbraak FD, Stehouwer M et al. Association of visual function and ganglion cell layer thickness in patients with diabetes mellitus type 1

and no or minimal diabetic retinopathy. *Vision Res* 2011; 51: 224-228.

33. Biallostowski C, van Velthoven ME, Michels RP et al. Decreased optical coherence tomography-measured pericentral retinal thickness in patients with diabetes mellitus type 1 with minimal diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91: 1135-1138.
34. Van Dijk HW, Kok PHB, Garvin M et al. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 3404-3409.
35. Fercher AF, Hitzenberger CK, Drexler W et al. In vivo optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 113–114.
36. Swanson EA, Izatt JA, Hee MR et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett* 1993; 18: 1864–1866.
37. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 156-169.
38. Bijlsma WR, Stilma JS. Optical coherence tomography, an important new tool in the investigation of the retina. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149: 1884-1891 .
39. BuAbbud JC, Al-Iatayfeh MM, Sun JK. Optical Coherence Tomography Imaging for Diabetic Retinopathy and Macular Edema. *Curr Diab Rep* 2010; 10: 264-269.
40. Virgili G, Menchini F, Dimastrogiovanni AF et al. Optical coherence tomography versus stereoscopic fundus photography or biomicroscopy for diagnosing diabetic macular edema: a systematic review. *Invest Ophthalmol Vis*

Sci 2007, 48: 4963-4973.

41. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical Coherence Tomography. *Science* 1991; 254: 1178-1181.
42. Sakata LM, Deleon-Ortega J, Sakata V and Girkin CA. Optical coherence tomography of the retina and optic nerve - a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2009; 37: 90-99.
43. Goebel W, Kretzchmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography. *Retina* 2002; 22: 759-767.
44. Monnier L, Mas E, Ginet C et al. Activation of Oxidative Stress by acute Glucose Fluctuations Compared With Sustained Chronic hyperglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA* 2006; 295: 1681-1687.
45. Risso A, Mercuri F, Quagliaro L et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: 924-930.
46. Kovatchev BP. Is glycemic variability important to assessing antidiabetes therapies? *Curr Diab Rep* 2006; 6: 350-356.
47. Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA et al. Frequency of severe hypoglycemia in insulin-dependent diabetes mellitus can be predicted from self-monitoring blood glucose data. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1659-1662.
48. Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA et al. Assessment of risk for severe

hypoglycemia among adults with IDDM: validation of the low blood glucose index. *Diabetes Care* 1998; 21: 1870-1875 .

49. Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA et al. Algorithmic evaluation of metabolic control and risk of severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes using self-monitoring blood glucose data. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5: 817-828.