

4 L'importanza del controllo glicemico nell'insorgenza e nella progressione delle complicanze diabetiche

Le alterazioni più significative e caratteristiche della malattia diabetica sono rappresentate dal danno vascolare a carico dei piccoli e grossi vasi (micro e macroangiopatia). La storia naturale della malattia non trattata conduce nel corso degli anni a progressive, gravi e irreversibili complicanze che rendono ragione della elevata morbilità e mortalità del paziente diabetico (80, 81). Un corretto trattamento terapeutico finalizzato all'ottimale compenso metabolico della malattia può, tuttavia, contribuire a prevenire e ridurre le complicanze.

I dati di prevalenza di tali complicanze (vedi **figura 1**), ottenuti da "Diabetes in America" (*United States Government Printing Office*) e dallo studio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) (50) dimostrano che nel diabete mellito tipo 1 (IDDM) la retinopatia e, in misura inferiore, le complicanze neurologiche e renali sono le complicanze più frequenti. Nel diabete mellito tipo 2 (NIDDM) le complicanze più frequenti sono invece quelle neurologiche seguite da quelle vascolari e oculari e, in misura minore, renali.

L'importanza del controllo glicemico sull'insorgenza delle complicanze del diabete appare evidente dai risultati di numerosi protocolli clinici. È stata chiaramente dimostrata nell'uomo la correlazione tra entità e durata dell'iperglicemia e l'insorgenza di retinopatia diabetica, uno dei primi danni d'organo (82). Questa correlazione, confermata in studi successivi, ha indotto recentemente l'American Diabetes Association (ADA) (84) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) a pro-

porre come limiti massimi accettabili 125 mg/dl per la glicemia del mattino a digiuno e 7% per l'emoglobina glicosilata. Superati tali livelli, l'incidenza di retinopatia aumenta in maniera lineare (49).

Ulteriori studi hanno evidenziato analogo comportamento nella comparsa di complicanze renali, dell'apparato cardio-vascolare, del sistema nervoso centrale, dimostrando la necessità di un corretto e costante controllo glicemico nella prevenzione primaria e secondaria.

4.1 Complicanze renali

Per comprendere l'importanza dell'interessamento renale della malattia è sufficiente sottolineare che il rischio di morte nei pazienti con nefropatia è nove volte maggiore rispetto al paziente diabetico esente da tale complicanza.

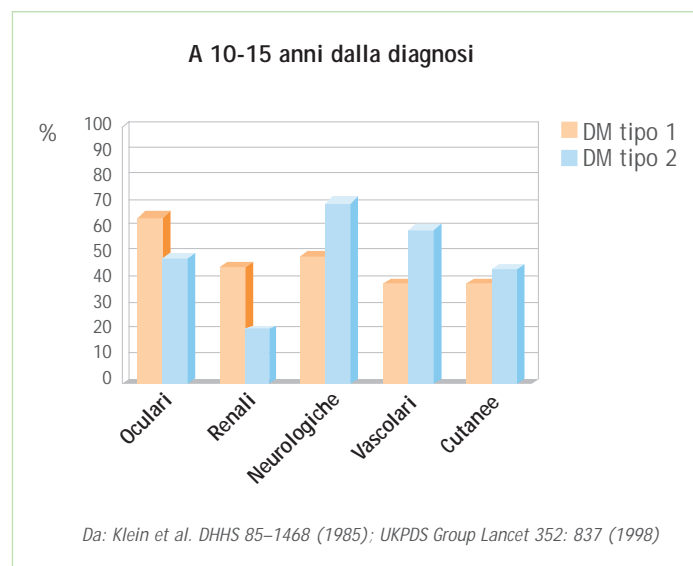


Figura 1: Prevalenza delle complicanze croniche del diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2 a 10-15 anni dalla diagnosi.

I quesiti da porsi sono:

- a) esiste una differente incidenza di complicanze tra il diabete tipo 1 e tipo 2?
- b) quando compaiono le complicanze renali nel corso della malattia diabetica?
- c) la comparsa e l'evoluzione delle complicanze diabetiche possono essere influenzate dalle modalità di trattamento (convenzionale o intensivo)?

Studi epidemiologici indicano che la nefropatia è presente nel 50% dei pazienti con diabete mellito tipo 1 e nel 20–30% con diabete tipo 2. I quadri clinici sono assai variabili in funzione sia della durata che delle modalità di trattamento della malattia, non potendo peraltro escludersi “a priori” la possibilità di nefropatie non diabetiche associate (glomerulonefriti primitive e secondarie, nefroangiosclerosi, ecc.).

Per quanto riguarda le complicanze renali è noto che esse si manifestano clinicamente soltanto dopo circa 5–7 anni dall'esordio della malattia diabetica. In questo lasso di tempo (fase preclinica), sebbene i valori di azotemia e creatinemia possano essere “normali”, sono già presenti alterazioni istologiche a carico del glomerulo e dei tubuli; la microalbuminuria è riscontrabile nel 10% dei casi e molti di questi pazienti sono già affetti da ipertensione arteriosa. Nella fase successiva di “nefropatia incipiente” il dato fondamentale è la presenza di microalbuminuria–proteinuria con iperfiltrazione glomerulare e ipertrofia renale. Questo stadio può protrarsi per oltre un decennio. Nella fase conclamata della malattia renale si evidenzia proteinuria variabile con evoluzione sino alla sindrome nefrosica e/o all'insufficienza renale terminale. È stato valutato che in corso di IDDM vi è mediamente una perdita del filtrato glomerulare di 8–10 ml/min/anno. Questo tipo di evoluzione, ben documentato per il diabete tipo 1, è sostanzialmente simile per il tipo 2, anche se i tempi e le modalità delle varie fasi di quest'ultimo sono più prolungate (84, 85).

Il terzo quesito riguarda la comparsa e l'evoluzione delle complicanze diabetiche in funzione delle modalità di trattamento convenzionale o intensivo.

In letteratura sono presenti due fondamentali trial: il

DCCT (86), relativo a pazienti affetti da diabete tipo 1 (IDDM) e l'UKPDS (50) relativo a pazienti affetti da diabete tipo 2 (NIDDM), che costituiscono il riferimento per tutti gli studi comparati successivamente.

Nello studio DCCT, sono stati reclutati 1441 pazienti dal 1983 al 1989, con un follow-up medio di 6.5 anni. Il trattamento insulinico intensivo (con HbA1c < 6.5%) comparato con il convenzionale, aveva fatto osservare una riduzione del 34% del rischio di comparsa della microalbuminuria e del 44% della albuminuria, mentre il rischio di nefropatia conclamata era ridotto del 56%. Questi dati e l'importanza del controllo glicemico nella prevenzione primaria e secondaria venivano confermati dallo studio di Krolewski e coll. su 1613 pazienti affetti da IDDM (86). Dati ancora più favorevoli, sebbene su un campione limitato a 213 pazienti svedesi, vengono riportati nel lavoro di Bojestig et al. (87). Lo studio evidenzia come dopo 20 anni dall'esordio del diabete l'incidenza cumulativa di nefropatia si riduce dal 30% dei pazienti che sviluppavano il diabete negli anni 1961–1965 al 5.8% dei pazienti degli anni 1971–1975. Il dato era attribuito al solo miglior controllo glicemico in assenza di altri fattori predisponenti (genetici, farmaci antiipertensivi).

L'UKPDS, è stato condotto per 10 anni su una popolazione di 3867 diabetici divisa in due gruppi: il primo gruppo osservava un trattamento dietetico riservando l'uso di ipoglicemizzanti orali soltanto in caso di glicemia > 270 mg/dl, mentre il secondo gruppo osservava un trattamento “intensivo” utilizzando antidiabetici orali e/o insulina. Il valore medio di HbA1c era rispettivamente del 7.9% nel primo gruppo e del 7.0% nel secondo. I dati ottenuti sulla correlazione valori glicemici–complicanze sono risultati sostanzialmente analoghi a quelli rilevati dallo studio DCCT sebbene meno significativi dal punto di vista statistico. Questa osservazione è stata interpretata come effetto della modesta differenza dell'end-point fissato sulla media di HbA1c.

4.2 Complicanze oculari

Come sottolineato in precedenza, le complicanze ocula-



ri nel diabete mellito sono molto frequenti, interessando oltre il 60% dei pazienti con IDDM e oltre il 40% dei pazienti con NIDDM.

L'insorgenza di tali complicanze è particolarmente precoce. Infatti, uno studio epidemiologico americano condotto negli anni 1980–1989 su circa 100000 pazienti diabetici, ha evidenziato che circa il 20% dei pazienti era già affetto da retinopatia al momento della diagnosi di diabete mellito.

L'esordio della retinopatia, valutato in maniera retrospettiva, era databile a circa 4–6 anni prima (88).

Inoltre, è stato visto che, a 20 anni dalla diagnosi di IDDM o NIDDM, la retinopatia è presente rispettivamente nel 90 e 60% circa dei pazienti.

Da un ulteriore studio epidemiologico, è emerso che il rischio di cecità o comunque di gravissima compromissione del visus è di circa 25 volte più alto nel paziente diabetico rispetto alla popolazione generale, e che tra tutti i nuovi casi di cecità in soggetti di media età negli USA, il diabete incide per circa il 12% (89).

Sebbene sia descritta anche una cataratta diabetica (soprattutto senile), la complicanza più frequente si riscontra a carico della retina con reperti che vanno da una retinopatia semplice, in cui le alterazioni sono soprattutto di tipo funzionale, alla retinopatia proliferativa. Quest'ultima può presentarsi come tale "ab initio" oppure essere l'esito evolutivo dalla forma precedente. La diagnosi di retinopatia diabetica, posta in prima istanza dal quadro oftalmoscopico, non può prescindere dall'esame fluoroangiografico, che attualmente risulta essere il "gold standard".

È stata dimostrata una correlazione tra un insufficiente controllo glicemico e l'insorgenza e progressione della retinopatia diabetica. Tale correlazione riguarda sia l'IDDM che il NIDDM.

Infatti, nello studio DCCT, l'incidenza della retinopatia, a nove anni dalla diagnosi di IDDM, era del 12% in pazienti trattati con terapia insulinica intensiva e, invece, del 54% nei pazienti trattati con terapia convenzionale. Con il trattamento insulinico intensivo si osservava una riduzione del rischio di retinopatia del 76% (prevenzio-

ne primaria), in caso di preesistenza di retinopatia, tale trattamento riduceva il rischio di progressione del 56% (prevenzione secondaria).

Una conferma del ruolo svolto dall'iperglicemia nell'evoluzione della retinopatia nei diabetici è data dall'osservazione che raramente essa si verifica in pazienti con valori di HbA1c inferiore al 7%.

Risultati sovrapponibili sono stati ottenuti per i pazienti affetti da NIDDM. L'UKPDS ha infatti dimostrato che un buon controllo glicemico ottenuto con terapia insulinica intensiva (sia utilizzando insulina che antidiabetici orali), previene la comparsa e la progressione di complicanze microvascolari (50).

4.3 Complicanze neurologiche

Il coinvolgimento del sistema nervoso periferico e autonomo è probabilmente la complicanza più comune del diabete mellito tipo 2. La prevalenza della neuropatia varia proporzionalmente alla severità e alla durata dell'iperglicemia.

In uno studio effettuato su 231 pazienti diabetici con un follow-up di 4.7 anni, si è osservato che l'incidenza dei nuovi casi di neuropatia diabetica era del 6.1% per anno e che questa era correlata al valore di HbA1c (90). Analoghi risultati vengono riportati da altri studi condotti su pazienti con IDDM (91).

La neuropatia diabetica è classificata, secondo i criteri del *Consensus Panel del San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy*, in due classi:

1. classe I o neuropatia subclinica, in cui le alterazioni sono riscontrabili solo con esami strumentali (test elettrodiagnostici, test sensoriali quantitativi, test funzionali autonomi);
2. classe II o neuropatia clinicamente manifesta, in cui si hanno manifestazioni diffuse e focali di tipo motorio (simmetrico e asimmetrico) e autonomo (anomala funzione pupillare, disfunzioni sudoripare, alterazioni cardiovascolari, genitourinarie e gastrointestinali come atonia gastrica e/o diarrea diabetica).

Dal *Rochester Diabetic Study* emerge che circa il 50% dei pazienti con neuropatia diabetica presenta una polineu-



ropatia simmetrica distale (il 14% sintomatico e circa il 3% con difficoltà nella deambulazione), il 25% poliradiculopatia prossimale, il 7% neuropatia autonomia e il 18% mononeuropatia o altro (92).

4.3.1 Coinvolgimento del sistema nervoso autonomo

Nel paziente diabetico sono state ritrovate una notevole varietà di alterazioni nella funzione autonoma.

Quelle cardiovascolari, ad esempio, provocando una denervazione simpatica periferica e centrale di conseguenza un'insufficiente risposta vasocostrittoria nel circolo splancnico e periferico, causano ipotensione ortostatica.

In questi pazienti sono segnalati anche disordini della motilità esofagea, dello svuotamento gastrico e della motilità intestinale (enteropatia diabetica, diarrea). L'insufficienza pancreatica esocrina, e l'incontinenza fecale dovuta a disfunzione ano-rettale sono state anche descritte.

È presente una neuropatia autonoma genito-urinaria responsabile di numerose sindromi come cistopatie, eiaculazioni retrograde, impotenza erettile e dispareunia (dovuta alla riduzione della lubrificazione vaginale). Le anomalie pupillari si manifestano come incapacità di adattamento al buio e difficoltà alla guida notturna o lo svolgimento di altre attività in ambienti poco luminosi. Le alterazioni nella risposta neuroendocrina che sono state attribuite alla neuropatia diabetica autonoma includono una riduzione della secrezione di glucagone ed epinefrina in risposta all'ipoglicemia, incrementando gli episodi ipoglicemici. La neuropatia autonoma non sembra invece, essere responsabile della "hypoglycemia unawareness" (inconsapevolezza dello stato di ipoglicemia).

4.3.2 Diagnosi e follow-up della neuropatia diabetica

L'esigenza di standardizzare la diagnosi di polineuropatia diabetica è evidente quando si pensa che sino alla fine degli anni 80 essa era basata sull'interpretazione soggettiva di una costellazione di sintomi e segni clinici. Questa incertezza poneva dei limiti anche nel valutare il

follow-up dei pazienti. Nel 1988 un gruppo di diabetologi e neurologi ha proposto un protocollo comprensivo dei criteri del "San Antonio Consensus Statement" e della "Mayo Clinic". Entrambi questi criteri però non erano di facile applicazione nella routine clinica.

Nel 1994, per semplificare la diagnosi è stato codificato un semplice test di screening basato su domande e uno score: il test di Michigan. Da uno studio effettuato in Italia su 8757 pazienti diabetici a cui è stato utilizzato il test di Michigan, si è evidenziato che il 16% di questi non presentava neuropatia, il 41% presentava neuropatia lieve, il 29% moderata, e il 13% presentava neuropatia severa.

In tutti i casi, la severità della neuropatia era correlata alla durata della malattia diabetica.

Il già citato DCCT ha valutato gli effetti del trattamento intensivo nei confronti di quello convenzionale in pazienti con IDDM non presentanti complicanze croniche in fase avanzata. Durante lo studio, limitato ai pazienti con anormale conduzione nervosa, sintomi neurologici moderati, o moderati deficit della sensibilità, sono state stratificate due coorti basate sull'assenza (coorte primaria) o sulla presenza (coorte secondaria) di retinopatia diabetica. I pazienti di ciascuna coorte sono stati valutati dal punto di vista neurologico e assegnati in maniera random al trattamento insulinico convenzionale (1-2 iniezioni/die) o intensivo (3 o più iniezioni/die con frequente monitoraggio della glicemia).

La neuropatia è stata rivalutata a 5 anni. Nei pazienti trattati con terapia insulinica intensiva il rischio di comparsa di neuropatia era ridotto del 69% e il peggioramento di neuropatia preesistente del 57% rispetto ai pazienti in terapia convenzionale.

Questi dati dimostrano chiaramente, dunque, che il rigido controllo metabolico riduce il rischio di sviluppo di neuropatia diabetica somatica e autonoma.

4.4 Complicanze cardiovascolari

Sebbene le complicanze cardiovascolari siano le principali cause di decesso nei pazienti diabetici, esistono dati discordanti in letteratura sulla correlazione tra controllo



glicemico e patologia macrovascolare sia nell'IDDM che nell'NIDDM.

Nel DCCT nessuna significativa differenza sull'insorgenza di tali complicanze è stata evidenziata nei due gruppi studiati (3.2 vs 5.4%).

Per quanto riguarda il NIDDM, uno studio retrospettivo finlandese ha dimostrato che elevati valori di HbA1c rappresentano un forte fattore predittivo di morte per cause cardiovascolari, particolarmente nelle donne (93).

Il VACSDM ha preso in esame 153 pazienti con NIDDM trattati con terapia intensiva o convenzionale per 27 mesi. Nei primi sei mesi di trattamento i pazienti trattati con terapia intensiva presentavano valori di HbA1c inferiori del 2.1% rispetto a quelli trattati con terapia convenzionale. L'incidenza di complicanze cardiovascolari, al contrario, risultava più elevata nei pazienti trattati con terapia intensiva (32 vs 20%) sebbene questa differenza non era statisticamente significativa (94).

Nell'UKPDS (50), viene sottolineato il dato di minor

rischio cardiovascolare nei pazienti NIDDM sottoposti a stretto controllo dei valori pressori, ma non si evidenzia alcuna differenza nell'incidenza di complicanze cardiovascolari tra i pazienti trattati con terapia intensiva e quelli trattati con terapia convenzionale. Un'analisi epidemiologica ha dimostrato che una riduzione dell'HbA1c dell'1% è associata con una riduzione del 18% dell'incidenza di infarto del miocardio e del 15% dell'incidenza di stroke (95).

È stato, infine dimostrato che, nei pazienti con NIDDM, si può ottenere una notevole riduzione dell'incidenza e della progressione delle complicanze cardiovascolari (e in generale di tutte le complicanze diabetiche) con un buon controllo pressorio e con una riduzione dei fattori di rischio generali di patologia cardiovascolare (fumo, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, ecc.) oltre che con un buon controllo glicemico (96).

