

Ipertensione arteriosa e retinopatia diabetica: una semplice associazione?

Hypertension and diabetic retinopathy: a simple association?

Michele Dalla Vestra¹ *, Natalino Simioni¹, Giovanni Maurizio Patrassi¹, Paola Fioretto²

¹ UOA Medicina Generale (Direttore: dott. Giovanni Maurizio Patrassi), Azienda ULSS 15 Alta Padovana, Cittadella (PD)

² Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Clinica Medica I (Direttore: prof. Giuseppe Realdi), Università degli Studi di Padova

KEY WORDS

Diabetic retinopathy
Hypertension
Microangiopathy

Summary **BACKGROUND** Diabetes is known to be a major contributor to blindness in industrialized countries in adults. In addition to glycemic control, arterial hypertension is emerging as important factor in the development and progression of diabetic retinopathy. **AIM OF THE STUDY** This review describes the epidemiologic studies that explored the relationships between hypertension and diabetic retinopathy and the potential pathogenetic mechanisms underlying this association. Finally the effects of antihypertensive treatment in primary and secondary prevention of diabetic retinopathy are discussed. **CONCLUSIONS** The understanding of the pathogenetic mechanisms and risk factors is crucial to establish effective preventive and treatment strategies.

L'entità del problema

La retinopatia diabetica, come tutte le complicanze croniche del diabete mellito, sta assumendo una grande importanza socioeconomico-sanitaria; in Italia e negli altri Paesi industrializzati rappresenta, infatti, la principale causa di perdita della vista in età lavorativa [1]. L'avvento di terapie sempre più efficaci nel contrastare dapprima le complicanze acute del diabete e poi le complicanze legate agli eventi cardiovascolari ha determinato un notevole aumento della sopravvivenza del paziente diabetico, modificando così, in modo sostanziale, la storia naturale della malattia e ponendo in risalto tutte quelle complicanze a lungo termine che solamente qualche decina di anni fa costituivano quasi un'eccezione. Una maggiore sopravvivenza è un traguardo di estrema importanza, ma perde di significato se non è affiancata da un miglioramento della qualità di vita, e l'impatto della perdita della vista, anche parziale, sulla qualità di vita è sempre devastante. I dati raccolti dal 1967 al 1991 nella provincia di Torino non sono, in tal senso, incoraggianti; durante i 25 anni di osservazione non si è assi-

stato ad alcuna tendenza alla diminuzione dell'incidenza di cecità correlata alla retinopatia diabetica [1].

I dati del Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy indicano che dopo 20 anni di malattia diabetica il 60% dei pazienti con diabete di tipo 2 e la quasi totalità dei pazienti con diabete di tipo 1 presentano la retinopatia, con una prevalenza di retinopatia proliferante che si aggira intorno al 50% nel diabete di tipo 1 e al 10% nel diabete di tipo 2 [2]. Meno drammatici sono i dati dello studio EURODIAB [3], condotto in pazienti con diabete di tipo 1, che indicano una prevalenza di retinopatia diabetica del 46% e una prevalenza di retinopatia proliferante pari al 36% dopo 30 anni di malattia.

L'influenza del controllo metabolico sull'incidenza e sulla progressione delle complicanze oculari del diabete è ormai ampiamente dimostrata. Il Diabetes Control and Complications Trial [4] ha chiaramente dimostrato che, nel diabete di tipo 1, il controllo ottimizzato della glicemia è efficace sia in prevenzione primaria, sia in prevenzione secondaria per quanto riguarda la retinopatia. In effetti, gli sforzi volti a migliorare il controllo metabolico nei pazienti diabetici hanno portato a risultati incoraggianti. Dati recenti segnalano, infatti, che negli ultimi 15 anni vi è stata una tendenza alla riduzione della prevalenza di retinopatia diabetica nei gruppi di pazienti sottoposti a stretto controllo del diabete [5]; tale risultato, tuttavia, si scontra con l'impressionante,

* Corrispondenza:

Michele Dalla Vestra, UOA Medicina Generale,
Azienda ULSS 15 Alta Padovana, via Riva Ospedale,
35013 Cittadella (PD), e-mail: dallav@libero.it

atteso incremento dell'incidenza del diabete di tipo 2 che, rimanendo spesso misconosciuto per lungo tempo, permette alle complicanze croniche di manifestarsi [6].

Meno chiari sono i rapporti tra ipertensione arteriosa e retinopatia diabetica, e solo negli ultimi anni l'ipertensione arteriosa sta emergendo come fattore di rischio cruciale per quanto riguarda sia l'insorgenza sia la progressione della retinopatia. Questo aspetto riveste enorme importanza se si considera che l'ipertensione è un fattore di rischio modificabile, per il trattamento del quale possediamo ormai armi di provata efficacia e sicurezza. La prevalenza di ipertensione arteriosa nei pazienti con diabete di tipo 2 è molto elevata e si stima che circa il 70% di tali pazienti ne sia affetto: ciò non deve sorprendere, in quanto diabete di tipo 2 e ipertensione arteriosa sono due manifestazioni della sindrome plurimetabolica e trovano nell'insulinoresistenza un meccanismo patogenetico comune. Nel diabete di tipo 2, inoltre, l'ipertensione spesso è già presente al momento della diagnosi di diabete e i valori pressori aumentano progressivamente con l'aumentare dell'età, con l'entità del sovrappeso e con la riduzione dell'attività fisica. Al contrario, solo il 20% circa dei pazienti con diabete di tipo 1 è affetto da ipertensione arteriosa. In tali pazienti i valori pressori si mantengono normali durante i primi 5-10 anni di malattia, aumentando solamente in presenza di nefropatia diabetica incipiente o conclamata [7]. Nel diabete di tipo 1, quindi, l'ipertensione arteriosa è spesso espressione di malattia renale.

Gli studi epidemiologici

Gli studi epidemiologici condotti fino a qualche anno fa hanno dimostrato risultati univoci per quanto riguarda l'associazione tra controllo metabolico e retinopatia, mentre sono meno concordi nel definire l'ipertensione arteriosa un sicuro fattore di rischio per l'insorgenza e la progressione della retinopatia diabetica [2]. Occorre comunque ricordare che alcuni di tali studi erano stati condotti su un numero limitato di pazienti o avevano una durata troppo breve per poter valutare il reale impatto dell'ipertensione sulle complicanze oculari o, ancora, avevano utilizzato metodi di valutazione della retinopatia e di definizione dell'ipertensione discutibili.

Tra gli studi epidemiologici sulla retinopatia diabetica, il già citato Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy è uno dei più importanti. I responsabili di tale studio pubblicarono alcuni anni fa un articolo [8] che analizzava i rapporti tra ipertensione arteriosa e retinopatia diabetica, dimostrando, nel gruppo di pazienti *younger-onset diabetes* (765 soggetti con esordio della malattia diabetica prima dei 30 anni d'età), un impatto rilevante dell'ipertensione sistolica nel determinare il rischio di insorgenza di retinopatia diabetica. L'incidenza della complicanza oculare aumentava all'aumentare dei valori di pressione arteriosa sistolica raggiungendo il 94% nel IV quartile di distribuzione, che raggruppava i pazienti con valori di pressione sistolica più elevati (rischio relativo, RR: 1,71; intervallo di confi-

denza al 95%, IC 95%: 1,19-2,44). L'ipertensione diastolica sembrava invece essere un fattore di rischio più per la progressione che per l'insorgenza della retinopatia; il rischio relativo nel quartile con valori di pressione diastolica compresi tra 86 e 117 mmHg era modestamente, ma significativamente, aumentato (RR: 1,20; IC 95%: 0,99-1,44) rispetto al quartile con valori di pressione diastolica < 72 mmHg. Sia la pressione sistolica sia la pressione diastolica si dimostravano, comunque, fattori di rischio egualmente importanti nel predire la retinopatia proliferante. Infatti, la percentuale di pazienti che presentavano retinopatia proliferante dopo 10 anni di follow-up quasi raddoppiava passando dal quartile con più bassi valori pressori al quartile con più elevati valori (23,2% vs 41,6% per la pressione sistolica; 21,1% vs 44,6% per la pressione diastolica; $p < 0,001$). Venne inoltre analizzata una coorte di pazienti *older-onset diabetes* non in trattamento insulinico (con diabete insorto all'età di 30 anni o superiore). Un cospicuo numero di tali pazienti era anche iperteso. L'analisi statistica si rivelò incapace di comprovare un effetto significativo dell'ipertensione sistolica o diastolica nel conferire un aumentato rischio di insorgenza o di progressione della retinopatia diabetica, nonostante venisse comunque descritta una maggiore tendenza nei pazienti ipertesi rispetto ai normotesi a progredire verso la retinopatia proliferante [15,1% (RR: 2,3; IC 95%: 0,81-6,52) negli ipertesi non in trattamento vs 6,7% nei pazienti normotesi].

Gran parte dei dati attualmente disponibili sullo sviluppo delle complicanze nel diabete di tipo 2 proviene senza dubbio dallo UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), uno studio clinico controllato, multicentrico e randomizzato, condotto in pazienti con diabete di tipo 2 arruolati al momento della diagnosi di diabete [9]. I dati sui fattori di rischio per insorgenza e progressione della retinopatia diabetica sono stati pubblicati recentemente [10]. Dei 5.102 pazienti reclutati, 1.919 possedevano le caratteristiche per poter essere inclusi nello studio (fotografie retiniche e dati clinici sia basali sia dopo il follow-up di 6 anni). 703 pazienti presentavano retinopatia diabetica alla valutazione basale; di questi, il 29% dimostrò una progressione della retinopatia di almeno due livelli utilizzando la scala di valutazione dello Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) [11]; dei 1.216 non affetti da retinopatia diabetica basale, il 41% aveva sviluppato almeno un microaneurisma e il 22% presentava, dopo 6 anni di follow-up, aneurismi in entrambi gli occhi o un danno di maggior entità.

In questo studio, il controllo metabolico risultava essere il fattore di maggior impatto sull'incidenza e la progressione della retinopatia, mentre la pressione arteriosa sistolica si rivelava un fattore di rischio importante solo per lo sviluppo di retinopatia. Il rischio relativo era già aumentato nei pazienti con valori di pressione sistolica compresi tra 125 e 139 mmHg (RR: 1,5; IC 95%: 1,2-2,6) ed era quasi triplicato nei pazienti con sistolica > 140 mmHg (RR: 2,8; IC 95%: 2,2-3,5) quando comparati con i soggetti normotesi (pressione sistolica < 125 mmHg). L'analisi di regressione evidenziava una debole associazione anche tra pressio-

ne sistolica e progressione della retinopatia; tale dato, però, va interpretato con cautela in quanto non era riconfermato dalla successiva analisi che valutava il rischio relativo di progressione in base a crescenti valori di pressione sistolica.

Il riscontro di una stretta associazione tra pressione sistolica e incidenza di retinopatia diabetica conferma i risultati di precedenti studi epidemiologici effettuati in Giappone, in Sud Africa e in Italia [12-14]. Uno studio [15], condotto ormai alcuni anni fa, che valutava l'effetto della terapia con infusione continua di insulina rispetto alla terapia insulinica convenzionale sull'evoluzione del danno ischemico retinico in 38 pazienti affetti da diabete di tipo 1, ha evidenziato che la progressione del danno retinico era strettamente associata solo ai valori di pressione sistolica ($R^2 = 0,86$; $p < 0,05$); questo dato riveste estremo interesse soprattutto se si considera che i valori di pressione arteriosa all'ingresso nello studio erano $132/83 \pm 2,6/1,6$ mmHg e $135/84 \pm 3,1/1,4$ rispettivamente nei due gruppi. I dati di questi studi epidemiologici, pur suggerendo un'associazione importante tra ipertensione arteriosa e retinopatia diabetica, non definiscono chiaramente se la presenza di ipertensione arteriosa sia da ritenersi un fattore di rischio soprattutto per l'insorgenza della retinopatia, per la sua progressione o per entrambe; da questi studi non emergono, infatti, risultati concordi e talvolta i dati risultano contraddittori. Rimane inoltre da definire se pressione sistolica e diastolica siano da considerarsi entrambi fattori di rischio o se abbiano un diverso impatto nel determinare il danno retinico.

I meccanismi patogenetici del danno retinico: il ruolo dell'ipertensione arteriosa

I meccanismi attraverso cui un'elevata pressione arteriosa contribuisce al danno retinico non sono ancora del tutto noti. Nel soggetto diabetico, iperglicemia e ipertensione arteriosa concorrono, potenziandosi a vicenda, nell'alterare l'emodinamica retinica. È stato dimostrato che la retinopatia diabetica si associa a iperperfusionione a livello dei vasi retinici e che l'iperglicemia svolge un ruolo diretto nell'aumentare il flusso ematico retinico [16,17]; la correzione acuta e cronica dell'iperglicemia riduce l'iperafflusso retinico [18,19]. Il flusso ematico, poiché i vasi retinici non possiedono un'innervazione simpatica, è controllato da un fenomeno di autoregolazione che lo mantiene costante al variare della pressione di perfusione. Uno dei principali fattori che determina l'aumento della pressione di perfusione è l'ipertensione arteriosa. In uno studio sperimentale sull'uomo, ormai datato ma di notevole interesse [20], si è osservato che nei soggetti non diabetici il flusso retinico rimane immutato fino a un aumento di pressione arteriosa media del 40% rispetto al basale; nei soggetti diabetici, invece, anche in presenza di valori glicemici < 180 mg/dL, è sufficiente un aumento del 30% per alterare il meccanismo di autoregolazione del flusso retinico e nei soggetti con glicemia > 270 mg/dL l'autoregolazione è addirittura

assente già per modesti incrementi della pressione arteriosa (15% del valore basale).

L'iperperfusionione determina un aumento dello shear stress, con importanti effetti a livello retinico: incremento della produzione di ossido nitrico e di prostaglandine ad azione vasodilatatoria, ridotta produzione di endotelina-1; si alterano così i delicati equilibri coinvolti nella regolazione del tono vascolare [21]. L'aumento dello shear stress è anche in grado di interferire con i meccanismi che modulano la sintesi e la degradazione della matrice extracellulare, favorendone l'accumulo. L'aumento della matrice extracellulare, verosimilmente mediato dal Transforming Growth Factor- β (TGF- β), costituisce una delle principali alterazioni della microangiopatia diabetica [22]. Il TGF- β non è il solo fattore di crescita che si attiva in queste circostanze; anche l'espressione dell'Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I) [23] e del Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) è aumentata dallo shear stress [24]. In particolare, il VEGF è angiogenico e in grado di interferire con la permeabilità vascolare, laddove aumento della permeabilità vascolare e formazione di nevasi sono le principali caratteristiche della retinopatia diabetica. Recentemente è stato dimostrato che lo shear stress è in grado di indurre l'espressione non solo di VEGF, ma anche del suo recettore (Kinase insert Domain containing Receptor, KDR) e che il trattamento con captopril o candesartan è capace di ridurre l'espressione di VEGF e del recettore KDR a livello retinico, in ratti ipertesi [24]. Questo studio chiama indirettamente in causa anche un altro sistema attualmente oggetto di numerose ricerche nei pazienti diabetici ipertesi e normotesi: il sistema renina-angiotensina (RAS).

È possibile, infatti, che uno dei meccanismi patogenetici che lega l'ipertensione arteriosa alla retinopatia diabetica sia costituito dall'attivazione del RAS. Esistono evidenze che nei pazienti con retinopatia diabetica le concentrazioni, sia plasmatiche sia intraoculari, di ACE, prorenina e angiotensina-II sono aumentate. Oltre agli effetti emodinamici sistemici, l'angiotensina-II possiede anche altri effetti: regola la produzione di VEGF e IGF-I, induce aumento della permeabilità vasale, favorisce lo stress ossidativo, regola il tono vascolare retinico ed è coinvolta nei meccanismi di degradazione della matrice extracellulare e probabilmente nell'angiogenesi [25,26].

Gilbert et al. [27] hanno dimostrato che il trattamento con ACE-inibitori era in grado di modulare l'espressione genica del VEGF in ratti resi diabetici. Il trattamento con ACE-inibitori riduceva non solo l'espressione di VEGF a livello retinico, ma anche la permeabilità vascolare all'albumina, suggerendo un potenziale meccanismo d'azione di questa classe di farmaci nel trattamento delle complicanze oculari del diabete. Sempre in modelli animali, il trattamento sia con lisinopril sia con losartan si era rivelato efficace anche nel prevenire la proliferazione di nevasi a livello retinico [28]. L'osservazione che la somministrazione per 12 mesi di perindopril induceva una riduzione significativa del flusso ematico retinico ($-7,16 \pm 11,49\%$ vs basale), valutato con la metodica della velocimetria laser-Doppler,

in 15 soggetti diabetici accresceva l'interesse per questa classe di farmaci nella terapia della retinopatia diabetica. In tale studio si sottolineava, inoltre, che il trattamento con atenololo produceva effetti opposti, incrementando il flusso ematico retinico ($+15,31 \pm 9,51\%$ vs basale) [29].

Gli studi finora condotti sull'argomento, comunque, sono ancora pochi, coinvolgono soprattutto modelli animali o hanno una casistica limitata. Pertanto, non disponendo di una cospicua mole di dati scientifici, i meccanismi patogenetici innescati dall'associazione tra iperglicemia e ipertensione che inducono il danno retinico rimangono ancora oggi oggetto di discussioni e speculazioni. Bisognerà tentare di comprendere meglio i rapporti tra fattori genetici, ambientali, metabolici ed emodinamici; la conoscenza dei meccanismi fisiopatologici rappresenta il primo passo per poter identificare in futuro terapie efficaci nel contrastare l'incidenza e la progressione della retinopatia diabetica.

I grandi studi di intervento

Lo UKPDS è stato disegnato per determinare se il trattamento antipertensivo con un beta-bloccante (atenololo) o un ACE-inibitore (captopril) avesse un effetto nel ridurre le complicanze macroangiopatiche e microangiopatiche in 1.148 pazienti con diabete di tipo 2 [30]. Nel corso di 9 anni di follow-up, nel gruppo di pazienti in stretto controllo pressorio sono stati raggiunti valori medi di pressione arteriosa di 144/82 mmHg e i due farmaci si sono dimostrati ugualmente efficaci nel raggiungere e mantenere tali valori. Lo stretto controllo della pressione arteriosa si è rivelato efficace nel ridurre il rischio di sviluppare un evento microangiopatico: nel gruppo in stretto controllo si è riscontrata una riduzione del rischio del 37% per tale endpoint. Ancora più eclatanti sono stati i risultati ottenuti valutando specificamente il rischio di progressione della retinopatia diabetica (riduzione del rischio: 24% a 6 anni e 34% a 9 anni nel gruppo in stretto controllo pressorio). Il dato comunque più rilevante di questo studio è stato la riduzione del 47% del rischio di peggioramento dell'acuità visiva, valutata con le tabelle ETDRS. Tale risultato era in gran parte dovuto alla riduzione dell'incidenza di maculopatia diabetica, che è la principale causa di perdita della funzione visiva nel diabete di tipo 2. Atenololo e captopril si dimostravano, inoltre, egualmente efficaci nel ridurre le complicanze oculari del diabete; non vi era differenza, infatti, tra pazienti trattati con beta-bloccante o ACE-inibitore in termini di progressione della retinopatia, calo dell'acuità visiva, insorgenza di emorragia vitreale, necessità di fotocoagulazione laser o di intervento per cataratta.

Anche lo studio Steno 2 [31], condotto in pazienti con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, ha comprovato che il trattamento aggressivo di fattori di rischio multipli, tra cui l'ipertensione, l'iperglicemia e la dislipidemia, rallentava la progressione della retinopatia diabetica. Dei 160 pazienti arruolati, 149 (76 in trattamento standard e 73 in trattamento più aggressivo) avevano portato a termine lo studio,

durato circa 4 anni. I valori pressori basali erano $149/86 \pm 19/11$ mmHg nel gruppo in trattamento standard e $146/85 \pm 20/10$ nel gruppo in trattamento intensivo. Al termine dello studio, nel gruppo in trattamento più aggressivo si era verificata una riduzione dei valori pressori sistolici significativa in rapporto al gruppo in trattamento standard (-8 ± 18 vs -4 ± 17 mmHg; $p < 0,01$). La differenza nella riduzione dei valori pressori diastolici non era significativa tra i due gruppi. Inoltre, al termine dello studio, la percentuale di pazienti che avevano avuto una progressione della retinopatia diabetica di almeno un livello, valutata con la scala EURODIAB, era significativamente minore nel gruppo in trattamento più aggressivo (RR: 0,45; IC 95%: 0,21-0,95; $p = 0,04$). Tali pazienti mantenevano anche nel lungo termine (13 anni di follow-up) [32] una significativa minore incidenza per quanto riguardava la progressione della retinopatia e la necessità di trattamento laser per maculopatia o retinopatia proliferante.

Risultati analoghi sono stati ottenuti anche nel diabete di tipo 1. Lo studio EUCLID [33], condotto in pazienti affetti da diabete di tipo 1 con valori di pressione sistolica ≤ 155 mmHg e di diastolica compresi tra 75 e 90 mmHg, è stato disegnato per confrontare l'efficacia del trattamento con lisinopril vs placebo sull'andamento della nefropatia diabetica. Nonostante non fosse l'obiettivo primario dello studio, Chaturvedi et al. [34] hanno pubblicato i dati relativi alla retinopatia diabetica. Nel gruppo di pazienti trattati con lisinopril, la cui pressione arteriosa sistolica era 3 mmHg più bassa che nel gruppo con placebo, si è verificata una riduzione significativa del rischio di progressione della retinopatia diabetica (odds ratio 0,50; IC 95%: 0,28-0,92 lisinopril vs placebo), raggiungendo risultati ancora più significativi quando veniva valutata la progressione nel gruppo di pazienti con retinopatia proliferante (odds ratio 0,20; IC 95%: 0,04-0,91 lisinopril vs placebo). Tali risultati si confermarono anche dopo averli analizzati in rapporto al compenso metabolico, che era significativamente differente nei due gruppi di pazienti all'inizio dello studio (HbA_{1c} : 6,9% nel gruppo in trattamento con lisinopril vs 7,3% nel gruppo con placebo; $p < 0,05$). Questo studio rafforzava i risultati ottenuti in tre precedenti studi che indicavano un effetto protettivo, anche statisticamente significativo, del trattamento con ACE-inibitore nella retinopatia diabetica [35-37].

Un altro studio [38] ha valutato l'effetto del controllo aggressivo della pressione arteriosa diastolica con enalapril o nisoldipina, in confronto con un controllo meno aggressivo, in 480 pazienti con diabete di tipo 2 e con pressione arteriosa $< 140/90$ mmHg. La durata del follow-up è stata di 5 anni. I pazienti in trattamento intensivo raggiungevano valori di pressione arteriosa di $128/75 \pm 0,8/0,3$ mmHg vs $137/81 \pm 0,7/0,3$ nel gruppo in trattamento meno aggressivo. Dopo 2 e 5 anni di follow-up, la percentuale di pazienti che mostravano una significativa progressione della retinopatia (almeno 2 gradi nella scala ETDRS) era inferiore nel gruppo in trattamento intensivo (13 vs 21% a due anni, $p < 0,05$; 34 vs 46% a 5 anni, $p < 0,02$), senza differenze tra pazienti trattati con enalapril o nisoldipina (38 vs 30%).

Gli autori concludevano che l'importanza del tipo di trattamento era secondaria rispetto all'importanza di ridurre i valori di pressione arteriosa nei pazienti con diabete di tipo 2, dato che era comunque già emerso nello UKPDS [30].

Recentemente sono stati pubblicati i dati dello studio ADVANCE [39], in cui 11.140 pazienti con diabete di tipo 2 sono stati trattati con perindopril e indapamide o con placebo in aggiunta alla consueta terapia antipertensiva. Nonostante la riduzione nel braccio in trattamento attivo di 5,5 mmHg di pressione sistolica e di 2,2 mmHg di diastolica, tale studio non ha dimostrato una riduzione significativa nell'incidenza e nella progressione della retinopatia, inclusa la necessità di fotocoagulazione retinica. Questo dato è in netto contrasto con quanto emerso nello UKPDS, tuttavia è possibile che dal punto di vista statistico il risultato sia stato influenzato dall'uso meno frequente di laserterapia retinica nello studio ADVANCE rispetto allo UKPDS.

Grande attesa vi è per i dati che verranno forniti dallo studio DIRECT [40], che valuterà l'effetto del blocco dei recettori dell'angiotensina mediante terapia con candesartan sull'incidenza e la progressione della retinopatia diabetica in pazienti con diabete di tipo 1 normotesi e sulla progressione della retinopatia in pazienti normotesi, o trattati per ipertensione e affetti da diabete di tipo 2.

Conclusioni

Come emerge dalla presente rassegna, la retinopatia diabetica è una grave complicanza del diabete mellito. L'incidenza nella popolazione diabetica italiana è pari a 5-7/100 pazienti-anno e secondo i dati dell'Unione Italiana Ciechi la retinopatia diabetica è la prima causa di ipovisione o cecità in età lavorativa. Le evidenze scientifiche oggi disponibili, pur con le loro contraddizioni, hanno evidenziato come l'ipertensione arteriosa possa essere ritenuta un fattore di rischio per la retinopatia diabetica. L'aver attribuito all'ipertensione anche questo ruolo ci impone, ancora una volta, di non trascurare tale fattore di rischio, ma di trattarlo. I dati di cui attualmente disponiamo e che provengono dai grandi studi di intervento hanno inoltre dimostrato che il trattamento antipertensivo è efficace sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria senza, fino a questo momento, aver accertato una reale superiorità di una classe di farmaci antipertensivi rispetto a un'altra. È comunque possibile che i farmaci che agiscono sul RAS emergeranno nel trattamento di tale complicanza, come già avvenuto per un'altra complicanza microangiopatica: la nefropatia.

In attesa dei risultati della ricerca e di altri trial clinici dedicati all'argomento, i nostri sforzi devono concentrarsi sul miglioramento del controllo metabolico e sul trattamento aggressivo dell'ipertensione arteriosa [41] che, come emerge sia dalla realtà clinica [42] sia dai recenti trial clinici [43-45], è spesso non ottimamente controllata, in quanto i valori pressori consigliati dalle linee guida [46] internazionali (< 130/80 mmHg) vengono raggiunti solo nella minoranza dei casi.

Bibliografia

- [1] Porta M, Tomalino MG, Santoro F, et al. Diabetic retinopathy as a cause of blindness in the province of Turin, north-west Italy, in 1967-1991. *Diabet Med* 1995;12(4):355-61.
- [2] Klein R, Klein BE. Diabetic eye disease. *Lancet* 1997;350(9072):197-204.
- [3] EURODIAB Complication Study Group. Microvascular and acute complication in IDDM patients. The EURODIAB IDDM Complication Study. *Diabetologia* 1994;37:278-85.
- [4] 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 Engl J Med* 1993; 329(14):977-86.
- [5] Romero-Aroca P, Fernández-Balart J, Baget-Bernaldiz M, et al. Changes in the diabetic retinopathy epidemiology after 14 years in a population of Type 1 and 2 diabetic patients after the new diabetes mellitus diagnosis criteria and a more strict control of the patients. *J Diabetes Complications* 2008. [Epub ahead of print.]
- [6] Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol* 2007;14(4):179-83.
- [7] Nørgaard K, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Saelan H, Deckert T. Prevalence of hypertension in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990;33(7): 407-10.
- [8] Klein BE, Klein R, Moss SE, Palta M. A cohort study of the relationship of diabetic retinopathy to blood pressure. *Arch Ophthalmol* 1995;113(5):601-6.
- [9] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991;34(12): 877-90.
- [10] Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001;44(2):156-63.
- [11] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology* 1991;98(5 Suppl):823-33.
- [12] Fujisawa T, Ikegami H, Yamato E, et al. Association of plasma fibrinogen level and blood pressure with diabetic retinopathy, and renal complications associated with proliferative diabetic retinopathy, in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999;16(6):522-6.
- [13] Mouton DP, Gill AJ. Prevalence of diabetic retinopathy and evaluation of risk factors. A review of 1,005 diabetic clinic patients. *S Afr Med J* 1988;74(8):399-402.
- [14] Segato T, Midena E, Grigoletto F, et al. The epidemiology and prevalence of diabetic retinopathy in the Veneto region of north east Italy. Veneto Group for Diabetic Retinopathy. *Diabet Med* 1991;8 Spec No:S11-6.
- [15] The Italian National Research Council Study Group on Diabetic Retinopathy. The effect of continuous insulin infusion as compared with conventional insulin therapy in the evolution of diabetic retinal ischaemia: two years report. *DMN* 1989;3:165-73.
- [16] Patel V, Rassam S, Newsom R, Wiek J, Kohner E. Retinal blood flow in diabetic retinopathy. *BMJ* 1992;305(6855): 678-83.

- [17] Sullivan PM, Davies EG, Caldwell G, et al. Retinal blood flow during hyperglycaemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31:2041-5.
- [18] Grunwald JE, Riva CE, Martin DB, Quint AR, Epstein PA. Effect of an insulin-induced decrease in blood glucose on the human diabetic retinal circulation. *Ophthalmology* 1987;94 (12):1614-20.
- [19] Grunwald JE, Brucker AJ, Schwartz SS, et al. Diabetic glycemic control and retinal blood flow. *Diabetes* 1990;39 (5):602-7.
- [20] Rassam SM, Patel V, Kohner EM. The effect of experimental hypertension on retinal vascular autoregulation in humans: a mechanism for the progression of diabetic retinopathy. *Exp Physiol* 1995;80(1):53-68.
- [21] Kohner EM. Diabetic retinopathy and high blood pressure: defining the risk. *Am J Hypertens* 1997;10(9 Pt 2):181-3S.
- [22] Cooper ME. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2001;44(11):1957-72.
- [23] Burgos R, Mateo C, Cantón A, Hernández C, Mesa J, Simó R. Vitreous levels of IGF-I, IGF binding protein 1, and IGF binding protein 3 in proliferative diabetic retinopathy: a case-control study. *Diabetes Care* 2000;23(1):80-3.
- [24] Suzuma I, Hata Y, Clermont A, et al. Cyclic stretch and hypertension induce retinal expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2: potential mechanisms for exacerbation of diabetic retinopathy by hypertension. *Diabetes* 2001;50(2):444-54.
- [25] Chaturvedi N. Modulation of the renin-angiotensin system and retinopathy. *Heart* 2000;84(Suppl):i29-31.
- [26] Wilkinson-Berka JL, Kelly DJ, Gilbert RE. The interaction between the renin-angiotensin system and vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of retinal neovascularization in diabetes. *J Vasc Res* 2001;38(6):527-35.
- [27] Gilbert RE, Kelly DJ, Cox AJ, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition reduces retinal overexpression of vascular endothelial growth factor and hyperpermeability in experimental diabetes. *Diabetologia* 2000;43(11):1360-7.
- [28] Moravski CJ, Kelly DJ, Cooper ME, et al. Retinal neovascularization is prevented by blockade of the renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000;36(6):1099-104.
- [29] Patel V, Rassam SM, Chen HC, Jones M, Kohner EM. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril and beta-blockade with atenolol on retinal blood flow in hypertensive diabetic subjects. *Metabolism* 1998;47(12 Suppl 1):28-33.
- [30] UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317 (7160):703-13.
- [31] Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353(9153):617-22.
- [32] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(6):580-91.
- [33] The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997;349(9068):1787-92.
- [34] Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. *EURO-DIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*. *Lancet* 1998;351(9095):28-31.
- [35] Chase HP, Garg SK, Harris S, Hoops S, Jackson WE, Holmes DL. Angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for young normotensive diabetic subjects: a two-year trial. *Ann Ophthalmol* 1993;25(8):284-9.
- [36] Larsen M, Hommel E, Parving HH, Lund-Andersen H. Protective effect of captopril on the blood-retina barrier in normotensive insulin-dependent diabetic patients with nephropathy and background retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990;228(6):505-9.
- [37] Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993;118(8):577-81.
- [38] Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61(3):1086-97.
- [39] ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9590):829-40.
- [40] Sjølie AK, Porta M, Parving HH, Bilous R, Klein R; The DIRECT Programme Study Group. The Diabetic REtinopathy Candesartan Trials (DIRECT) Programme: baseline characteristics. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2005;6(1): 25-32.
- [41] Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA* 2007;298(8): 902-16.
- [42] Wang RY. Lack of effect of guideline changes on hypertension control for patients with diabetes in the US, 1995-2005. *Diabetes Care* 2007;30(1):49-52.
- [43] Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group*. *Lancet* 1998;351(9118):1755-62.
- [44] Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):995-1003.
- [45] Mancia G, Bombelli M, Lanzarotti A, et al. Systolic vs diastolic blood pressure control in the hypertensive patients of the PAMELA population. *Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni*. *Arch Intern Med* 2002;162(5):582-6.
- [46] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.