

## DALLA RICERCA DI BASE ALL'ASSISTENZA PER LA PREVENZIONE DELLE COMPLICANZE DEL DIABETE



Marina Maggini<sup>1</sup> e Flavia Pricci<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS

<sup>2</sup>Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, ISS

**RIASSUNTO** - La prevalenza del diabete sta aumentando in maniera allarmante in tutto il mondo con un forte impatto sia sui sistemi sanitari sia sulle famiglie, e ciò fa emergere la necessità di azioni urgenti per frenare i danni derivanti da questa malattia cronica. Tra le complicanze del diabete assumono particolare rilievo non solo le malattie cardiovascolari ma anche le microvascolari come la nefropatia e la retinopatia, che rappresenta la prima causa di cecità in età lavorativa. Dal 2006 il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità stanno conducendo il Progetto IGEA (Integrazione, Gestione E Assistenza per la malattia diabetica) che ha come obiettivo principale l'adozione della gestione integrata come nuovo modello per l'assistenza alle persone con diabete.

**Parole chiave:** diabete, retinopatia diabetica, gestione integrata

**SUMMARY** (*From basic research to patient care to prevent diabetes complications*) - Globally the prevalence of diabetes is increasing at an alarming rate imposing a large burden on the health care system and on families pointing out the need for urgent action to halt the growing threat of this chronic disease. Diabetes-related complications include not only macrovascular diseases, but also microvascular diseases as nephropathy and retinopathy that represents the major cause of blindness in working age. Since 2006 the Italian Ministry of Health and the National Institute of Health have been conducting the IGEA Project with the objective to implement disease management as a new model of care for people with diabetes.

**Key words:** diabetes, diabetic retinopathy, disease management

marina.maggini@iss.it

La necessità di affrontare in maniera efficace ed efficiente il diabete di tipo 2 rappresenta una priorità socio-sanitaria su scala mondiale. Nel 2003, fra le persone di età compresa tra 20 e 79 anni, si stimava una prevalenza mondiale del 5,1%, che si prevede aumenterà fino al 6,3% nel 2025, coinvolgendo 333 milioni di persone in tutto il mondo, con un incremento pari al 24% (1). In Italia, nel 2007, si stimano circa 2,7 milioni di persone con diabete di tipo 2 (Tabella). Questa cosiddetta "epidemia" di diabete è determinata da un aumento sia di incidenza sia di prevalenza di malattia, e ciò sembra legato a diversi fattori tra cui il cambiamento dello stile di vita e delle condizioni ambientali, ma anche al prolungamento della vita dei malati

con il conseguente aumento delle complicanze croniche. Il diabete, infatti, rappresenta la prima causa di cecità nella popolazione in età lavorativa, di amputazioni degli arti inferiori, di danno renale e neurologico, oltre a essere uno dei principali fattori di rischio per malattie cardiovascolari.

È necessario, quindi, contrastare questa malattia e questo significa sia conoscerla meglio, attraverso la ricerca, sia affrontarla adeguatamente dal punto di vista clinico e organizzativo.

In questo ambito si inserisce il Progetto IGEA (Integrazione, Gestione E Assistenza per la malattia diabetica), il cui coordinamento è stato affidato dal CCM (Centro nazionale per la prevenzione e il ►

*Il Progetto IGEA  
intende implementare  
un modello di gestione  
integrata per la prevenzione  
delle complicanze  
del diabete mellito  
di tipo 2*

Tabella - Classificazione del diabete (OMS, 1999) e dati epidemiologici italiani (ISTAT, 2007)

Diagnosi di diabete	Persone con diabete in Italia
Glicemia digiuno $\geq 126$ mg/dl (dopo almeno 8 ore di digiuno) oppure: Glicemia casuale $\geq 200$ mg/dl (indipendentemente dall'assunzione di cibo) oppure: Glicemia $\geq 200$ mg/dl 2 ore dopo carico orale di 75 g di glucosio	4,6% della popolazione, pari a circa 2,7 milioni
Tipo di diabete	Persone affette in Italia
Diabete mellito di tipo 1 <ul style="list-style-type: none"> <li>dovuto a una insulino-deficienza assoluta: le cellule <math>\beta</math> del pancreas sono distrutte da un processo autoimmune e cessa la produzione di insulina</li> <li>la terapia consiste in iniezioni di insulina per tutta la vita</li> <li>in genere insorge nell'infanzia o nell'adolescenza</li> </ul>	10% di tutte le persone con diabete
Diabete mellito di tipo 2 <ul style="list-style-type: none"> <li>dovuto a un difetto dell'attività insulinica: le cellule insulino-dipendenti sono resistenti alla sua azione e/o è presente un deficit di secrezione dell'insulina stessa</li> <li>la terapia consiste nell'adozione di un adeguato stile di vita e in farmaci che aumentano la sensibilità delle cellule all'insulina oppure ne aumentano la produzione pancreaticata</li> <li>in genere insorge nell'età avanzata</li> </ul>	90% di tutte le persone con diabete
Diabete mellito gestazionale <ul style="list-style-type: none"> <li>rilevamento di elevati livelli di glicemia per la prima volta in gravidanza, con ritorno alla normoglicemia dopo il parto</li> </ul>	4% di tutte le gravidanze
Altri tipi specifici di diabete <ul style="list-style-type: none"> <li>dovuti a cause note (ad esempio, difetti genetici della funzione <math>\beta</math>-cellulare o dell'azione insulinica, malattie del pancreas esocrino) oppure indotti da farmaci o sostanze chimiche (farmaci usati nel trattamento dell'AIDS o dopo trapianto di organo)</li> </ul>	Rari

*Il diabete rappresenta la prima causa di cecità nella popolazione in età lavorativa*

Controllo delle Malattie, Ministero della Salute) all'Istituto Superiore di Sanità (ISS). IGEA ha come obiettivo l'implementazione di un modello di assistenza di tipo gestione integrata per la prevenzione delle complicanze del diabete mellito di tipo 2.

Nell'ambito delle attività del Progetto IGEA, il 18-19 febbraio 2008 si è tenuta, presso l'ISS, la seconda edizione del Convegno "Prevenire le complicanze del diabete: dalla ricerca di base all'assistenza".

Il Convegno è stata l'occasione per discutere lo stato di attuazione del Progetto IGEA, offrire una panoramica sulle recenti acquisizioni nel settore della retinopatia diabetica, valutare le iniziative di formazione

nell'assistenza delle persone con diabete e discutere il profilo di rischio/beneficio dei farmaci per la terapia del diabete.

### La retinopatia diabetica

Tra le complicanze del diabete è particolarmente importante la retinopatia diabetica (RD) che costituisce la prima causa di cecità in persone in età lavorativa ed è presente nel 90% dei diabetici al ventesimo anno di malattia, determinando, quindi, una notevole riduzione della qualità di vita dei pazienti e causando importanti ricadute sul sistema sanitario.

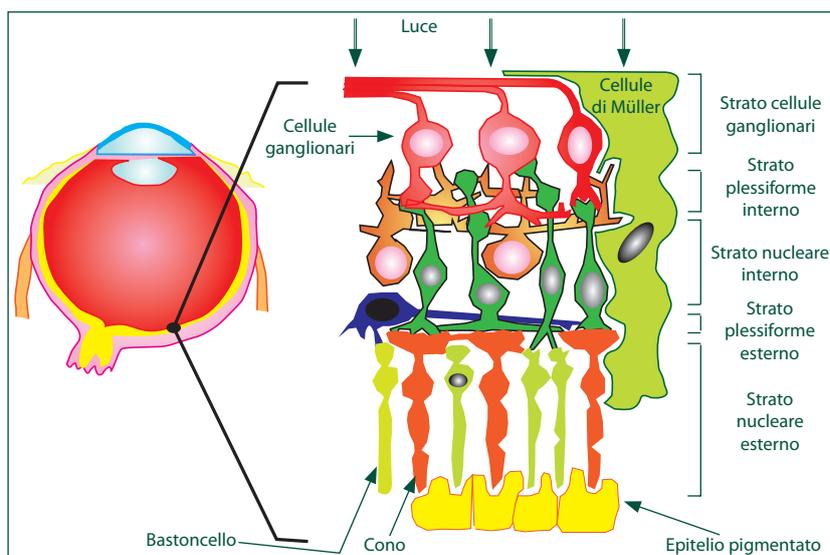
La conoscenza dei meccanismi patogenetici alla base di questa e di altre complicanze del diabete ha,

in realtà, già aperte nuove possibili strade sul versante della prevenzione e della cura di queste invalidanti patologie.

Finora lo studio della retinopatia diabetica si è concentrato essenzialmente sul danno vascolare, in quanto l'albero vascolare della retina è facilmente visibile con l'esame del fondo dell'occhio, tecnica non invasiva e di semplice applicazione nella pratica clinica al punto da poter essere utilizzata come screening. Ciò ha consentito di evidenziare alterazioni precoci dei vasi retinici e di seguirne l'eventuale progressione, anche in trial clinici che hanno dimostrato come il ruolo del controllo metabolico sia cruciale nello sviluppo e nella progressione di tale complicanza.

La retina, in realtà, è un tessuto nervoso (Figura 1), ma il danno subito dalla sua componente neurologica è ipotizzabile (sia in relazione alla disfunzione dell'albero vascolare retinico, sia in considerazione della neuropatia indotta dal diabete) anche se difficile da esaminare.

Studi recenti hanno confermato dati, già osservati 40 anni fa, che evidenziavano alterazioni funzionali precoci della componente neurogliale, in cui si anticipava che la "retinopatia diabetica è una complessa malattia degenerativa che interessa tutti gli elementi della retina e che non è associata al supporto vascolare". In effetti, i pazienti diabetici mostrano precoci disturbi visivi, prima dell'insorgenza del danno vascolare, identificabili come alterazioni delle risposte elettriche evocate dai neuroni nell'esame elettroretinografico. Questa neuropatia può costituire un'importante componente nella patogenesi della RD e tale ipotesi è supportata dall'unicità anatomica e fisiologica della retina che richiede



**Figura 1** - Anatomia della retina umana

una comunicazione integra fra i diversi tipi cellulari per mantenere una visione normale (2).

Recenti ricerche condotte su questa ipotesi di disfunzione neurogliale nella RD, confermano che le cellule neuronali e gliali della retina sono coinvolte nel processo di degenerazione funzionale indotta dall'iperglicemia, sebbene si abbiano ancora poche informazioni sull'inizio del danno retinico; sembra, comunque, che una lesione selettiva delle cellule vascolari non sia sufficiente a giustificare tutti i segni della RD (3).

La disfunzione dei neuroni retinici è stata descritta sia a livello istologico sia a carico della trasmissione sinaptica, e clinicamente si manifesta, nei pazienti diabetici, con una precoce riduzione dell'adattamento al buio, perdita della discriminazione dei colori e della sensibilità al contrasto. Dal punto di vista morfologico, il danno neuronale è stato confermato dall'osservazione di apoptosi delle cellule ganglionari e necrosi di diversi tipi di cellule neuronali nel diabete sperimentale e in retine di diabetici *post-mortem*. ▶

*È ipotizzabile che la disfunzione neurogliale possa costituire un'importante componente nella patogenesi della retinopatia diabetica*

*Il disease management è oggi considerato lo strumento più indicato per migliorare l'assistenza delle persone con malattie croniche*

Diversi studi lasciano supporre che la disfunzione neuronale preceda le lesioni vascolari suggerendo che la funzione neuronale sia alterata precocemente nel corso del diabete e che si manifesti prima dell'insorgenza delle anomalie vascolari (4).

Anche le cellule di supporto ai neuroni, le cellule gliali, che sono straordinariamente resistenti a diverse condizioni patologiche (ischemia, ipossia, ipoglicemia) - durante le quali giocano un ruolo sia direttamente, mediante la secrezione di fattori tossici, sia indirettamente, attraverso l'alterata funzione di supporto dei neuroni - sembrano essere coinvolte nel danno indotto dal diabete.

Dati sperimentali hanno dimostrato che, in condizioni di diabete, è osservabile, già negli stadi precoci ancora prima che le lesioni vascolari siano clinicamente manifeste, un'aumentata espressione di GFAP (*Glial Fibrillary Acidic Protein*), che costituisce un tipico segnale di attivazione gliale e rappresenta un marker precoce per la predizione del danno retinico, oltre a essere legato all'attivazione di processi infiammatori (5).

Il ruolo delle cellule gliali, e in particolare delle cellule di Müller, nei meccanismi di riparazione retinica avverrebbe anche attraverso la secrezione di citochine attive sul sistema vascolare, tra cui il VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), delle quali è stato dimostrato un ruolo importante nella vasculopatia retinica diabetica.

Questi meccanismi sono solo un esempio di come il danno indotto dal diabete potrebbe esercitarsi su entrambi i comparti che costituiscono il tessuto retinico, innescando un circolo vizioso di danno neurogliale e vascolare.

Riassumendo: le evidenze sperimentali mostrano che le cellule gliali, e in particolare le cellule di Müller, sono alterate nelle fasi precoci del diabete e che tali cambiamenti sono responsabili della disfunzione e apoptosi dei neuroni. In relazione anche al loro legame con i vasi sanguigni, i cambiamenti funzionali delle cellule di Müller potrebbero costituire un evento chiave nello sviluppo della RD (6).

Questi studi potrebbero preludere a nuove strategie di prevenzione o di terapia del danno retinico diabetico, soprattutto nell'ottica di evitare i danni visivi, così temibili e frequenti, nei pazienti diabetici e di poter intervenire precocemente.

## Il Progetto IGEA

Gli aspetti clinico-organizzativi costituiscono un altro importante capitolo che riguarda il Servizio Sanitario Nazionale. In Italia, infatti, così come in tutti i Paesi occidentali, cresce il dibattito sull'adeguatezza del sistema sanitario ad affrontare, nel futuro prossimo, una riorganizzazione del proprio modello assistenziale in funzione di una domanda sanitaria, diversa per quantità e qualità da quella attuale, per la quale è necessario adattare i servizi e le prestazioni offerte ai reali bisogni dei cittadini.

Il *disease management* è oggi considerato lo strumento più indicato per migliorare l'assistenza delle persone con malattie croniche. Queste persone, infatti, hanno bisogno, oltre che di trattamenti efficaci, anche di continuità di assistenza, informazione e sostegno per raggiungere la massima autogestione possibile. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, per attuare un intervento di *disease management* è fondamentale: disporre di linee guida basate su prove di efficacia e

promuovere un'assistenza multidisciplinare; disporre di sistemi informativi sostenibili e ben integrati sul territorio che incoraggino non solo la comunicazione tra medici ma anche tra medici e pazienti per ottenere un'assistenza coordinata e a lungo termine; promuovere l'autogestione dei pazienti quale componente essenziale dell'assistenza ai malati cronici.

Il CCM e l'ISS hanno predisposto, a partire dal 2006, il Progetto IGEA che prevede la definizione della strategia complessiva di un intervento che favorisca il miglioramento della qualità della cura per le persone con diabete attraverso l'adozione di un sistema di gestione integrata della malattia e che:

- garantisca interventi efficaci per la totalità dei diabetici;
- attui gli interventi secondo i principi della medicina basata sulle prove;
- assicuri la possibilità di misurare sia la qualità delle cure sia il miglioramento degli esiti;
- assicuri la possibilità di attivare gradualmente un modello di assistenza su tutto il territorio nazionale, tenendo conto delle diverse realtà territoriali, ma garantendo comunque uniformità negli interventi.

Durante il Convegno ISS del 18-19 febbraio 2008, è stato presentato il volume "Gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto - Documento di indirizzo" (7) in cui sono stati definiti i requisiti minimi per un modello assistenziale di gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto in riferimento a:

- le modalità organizzative per la Gestione Integrata del diabete mellito;
- le raccomandazioni per migliorare la qualità della cura del diabete e per prevenirne le complicanze;

- gli indicatori per il monitoraggio del processo di cura.

Il documento, scaricabile dal sito IGEA [www.epicentro.iss.it](http://www.epicentro.iss.it) (Figura 2), si rivolge oltre che agli operatori sanitari direttamente coinvolti nell'assistenza alle persone con diabete, a programmatori e organizzatori regionali e aziendali con lo scopo di condividere i necessari passi da intraprendere al fine di costruire un efficiente sistema per il miglioramento della qualità della cura per le persone con diabete. ■

### Riferimenti bibliografici

1. Venkat Narayan KM, Zhang P, Kanaya AM, et al. *Diabetes: the Pandemic and Potential Solutions*. In: Disease Control Priorities Project in Developing Countries (2nd Edition);2006. p. 591-603. Disponibile all'indirizzo: <http://www.dcp2.org/main/>
2. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes* 2006;55(9):2401-11.
3. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 200;27(2):283-90.
4. Fletcher EL, Phipps JA, Wilkinson-Berka JL. Dysfunction of retinal neurons and glia during diabetes. *Clin Exp Optom* 2005;88(3):132-45.
5. Rungger-Brandle E, Dosso AA, Leuenberger PM. Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(7):1971-80.
6. Fletcher EL, Phipps JA, Ward MM, et al. Neuronal and glial cell abnormality as predictors of progression of diabetic retinopathy. *Curr Pharm Des* 2007;13(26):2699-712.
7. Progetto IGEA. *Gestione Integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto - Documento di indirizzo*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore;2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.epicentro.iss.it/igea>



Figura 2 - Homepage del sito web IGEA

*Nel Documento di indirizzo IGEA sono stati definiti i requisiti minimi per un modello assistenziale di gestione integrata del diabete mellito di tipo 2*