

Editoriale

La retinopatia come predittore di rischio cardiovascolare

M. Porta

Corrispondenza: prof. Massimo Porta,
Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino,
corso AM Dogliotti 14, 10126 Torino
e-mail: massimo.porta@unito.it

G It Diabetol Metab 2008;28:197-199

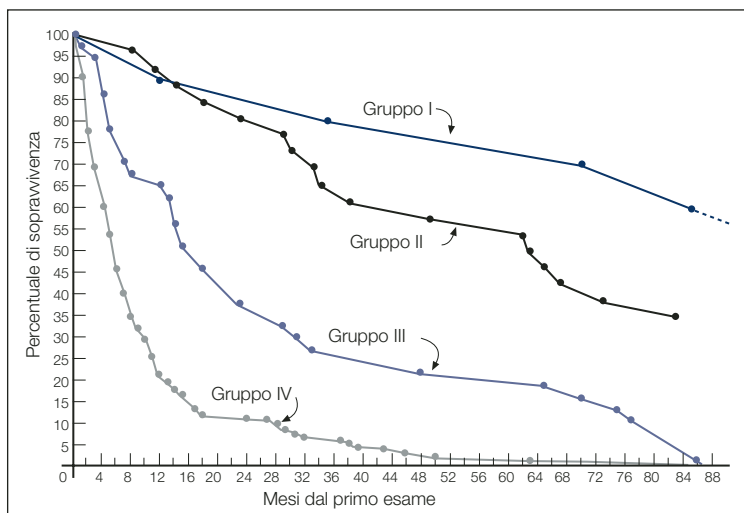
L'assioma che la retina rappresenta l'unico letto vascolare osservabile *in vivo* in modo ripetibile e in condizioni non invasive e di minimo disturbo per il paziente fa parte del bagaglio culturale di ogni medico, così come la raccomandazione, per lo più disattesa, che l'esame oftalmoscopico debba far parte dell'esame obiettivo di routine, soprattutto nei pazienti affetti da malattie che possono compromettere l'apparato cardiocircolatorio.

Negli ultimi anni sono emersi numerosi dati che confermano la validità di queste affermazioni e sembrano anzi rimettere in discussione la nostra percezione della retinopatia come

semplice complicanza cronica di malattie come il diabete e l'ipertensione, recuperandone da un lato gli aspetti di indicatore di alterazioni generalizzate del microcircolo sistemico, che forse erano andati persi fra i ricordi degli anni di studio universitario, e dall'altro ne propongono addirittura un possibile ruolo predittivo della futura comparsa di malattie cardiovascolari e metaboliche.

Già a fine '800 Marcus Gunn aveva osservato che «l'importanza primaria delle alterazioni delle arterie retiniche risiede nella loro associazione con alterazioni vascolari generalizzate del rene e del cervello e nel loro valore prognostico riguardo i possibili eventi che possono verificarsi nei vasi cerebrali ... Vorrei perciò sottolineare come l'osservazione oftalmoscopica rappresenti uno dei mezzi clinici più immediati per la rapida identificazione di alterazioni arteriose importanti»¹. Queste parole profetiche dovettero aspettare decenni prima di essere confermate dalla ricerca clinica ed epidemiologica. Nel 1939, Keith, Wagener e Barker pubblicarono la classificazione della retinopatia ipertensiva che, nelle sue componenti essenziali, rimane valida tuttora². Il valore di quella classificazione è infatti nel suo valore prognostico, rappresentato nel grafico riprodotto in figura 1 che dimostra come la

Figura 1 Sopravvivenza di pazienti ipertesi con diversi gradi di retinopatia. Gruppo I: restringimento arteriolare minimo o assente, retinopatia assente; gruppo II: restringimenti moderati, incroci artero-venosi; gruppo III: restringimenti severi, retinopatia presente; gruppo IV: arteriosclerosi, retinopatia con edema della macula, edema della papilla (modificato da: Keith NM et al. 1939)².



mortalità nei pazienti aumentasse drammaticamente con la gravità della retinopatia. I progressi della terapia farmacologica hanno fortunatamente migliorato la prognosi dell'ipertensione ma hanno anche distolto l'attenzione dei clinici dalla retinopatia, al punto che nelle linee guida ESH-ESC del 2003 l'esame del fundus non veniva più raccomandato per la caratterizzazione diagnostica del paziente iperteso e i soli stadi 3 e 4 (più avanzati, ma ormai molto più rari) rimanevano come manifestazione di danno d'organo³. Sono stati necessari studi epidemiologici su ampie popolazioni di soggetti a rischio per le malattie cardiovascolari per recuperare il significato prognostico delle lesioni retiniche più lievi e dimostrarci come la presenza di segni come i restringimenti arterioli e gli incroci A-V, sia associata indipendentemente a un aumento del rischio di ictus, coronaropatia e mortalità cardiovascolare, e che tale rischio risulti più che raddoppiato con la comparsa di microaneurismi, emorragie, essudati duri e noduli cotonosi⁴.

Quanto sopra non è verificato solo nei pazienti ipertesi e diabetici. Uno degli elementi di novità emersi negli ultimi anni è rappresentato dal riscontro che segni isolati di retinopatia, in particolare microaneurismi, emorragie e noduli cotonosi, sono riscontrabili fino al 10% degli individui non diabetici e non ipertesi⁵. Si tratta di quelle alterazioni retiniche minime che finora venivano trascurate come reperti occasionali di scarsa importanza quando riscontrate nel corso di esami oculistici routinari. Alla luce dei nuovi dati, tuttavia, la presenza di alterazioni retiniche anche minime potrebbe avere un significato prognostico sinistro in persone che godono altrimenti di ottima salute. Noduli cotonosi, emorragie e microaneurismi sono infatti predittori indipendenti di ictus, infarto e insufficienza cardiaca mentre le alterazioni del diametro arteriolare sarebbero predittive dell'insorgenza di eventi cardio- e cerebrovascolari, di deterioramento cognitivo, di mortalità cardiovascolare e, aspetto nuovo e particolarmente interessante, di ipertensione e diabete di tipo 2^{6,7}.

Il valore predittivo della retinopatia è ancora più marcato nei pazienti diabetici. Le prime segnalazioni che la presenza di retinopatia diabetica rappresenti un predittore indipendente di morte cardiovascolare risalgono alla fine del decennio

scorso^{8,9}. È interessante a proposito osservare le curve di sopravvivenza riprodotte nella figura 2, che ricordano anche troppo da vicino quelle relative ai pazienti con retinopatia ipertensiva della figura 1. In particolare, se già la mortalità dei soggetti diabetici è doppia rispetto a quella dei non diabetici, essa raddoppia ancora progressivamente quando compare la retinopatia non proliferante, poi quella proliferante e infine il deficit visivo^{10,11}. Il dato è particolarmente preoccupante se si considera che i dati della figura 1 sono ormai obsoleti, grazie alle moderne terapie antipertensive, mentre quelli della figura 2 sono attuali.

Sono stati descritti possibili correlati a livello cardiaco della retinopatia diabetica, quali una minore reattività coronarica a stimoli come il dipiridamolo nei pazienti diabetici con retinopatia rispetto a quelli non retinopatici¹² mentre, più recentemente, un gruppo giapponese ha pubblicato una casistica dalla quale sembra evincersi che la prognosi di un intervento di by-pass aorto-coronarico sia molto migliore, sia in termini di sopravvivenza che di necessità di reintervento, nei pazienti diabetici non retinopatici rispetto a quelli con retinopatia diabetica, indipendentemente dalla presenza di insufficienza renale e disfunzione ventricolare¹³. Quest'anno, infine, lo stesso gruppo ha suggerito che, nel paziente diabetico coronaropatico, la presenza di retinopatia costituisca indicazione alla rivascolarizzazione mediante by-pass aorto-coronarico, mentre gli stent medicati sarebbero raccomandabili nei pazienti non retinopatici¹⁴. Se confermati, questi dati rappresenterebbero un prezioso contributo alla valutazione preoperatoria negli interventi di rivascolarizzazione coronarica dei pazienti diabetici, nei quali il by-pass sembra finora rappresentare l'alternativa migliore¹⁵.

Ricerare e stadiare la retinopatia è perciò necessario non solo ai fini della prevenzione della cecità, ma anche per una valutazione più complessiva del rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici. La recente segnalazione che il trattamento con un inibitore recettoriale dell'angiotensina II è in grado di prevenire la comparsa della retinopatia nel diabete di tipo 1¹⁶ e di indurne la regressione nel diabete di tipo 2¹⁷ suggerisce che l'effetto favorevole del farmaco si possa esplicitare anche sulle complicanze macrovascolari, considerando il ben noto

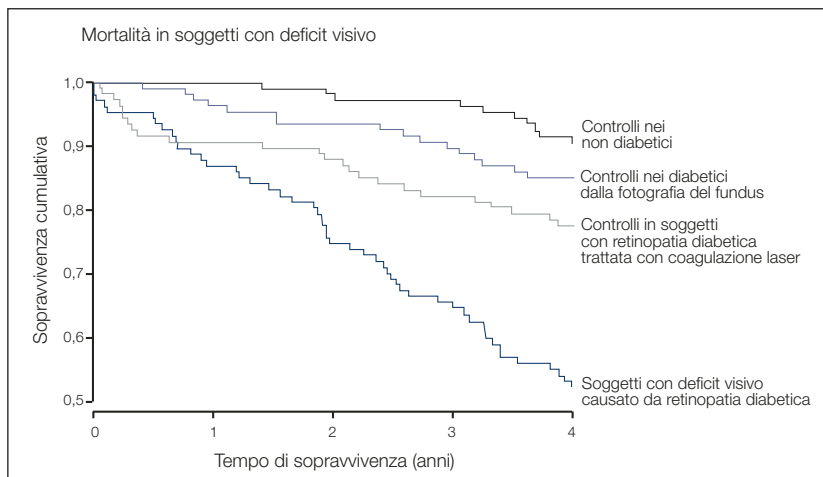


Figura 2 Sopravvivenza di pazienti diabetici con diversa gravità di retinopatia e con deficit visivo dovuto alla retinopatia (modificato da: Rajala U et al. 2000)¹⁰.

effetto protettivo dei sartani sul rene e sul cuore. Sarebbe interessante valutare, mediante studi prospettici adeguatamente prolungati e su popolazioni sufficientemente allargate, se il riscontro di alterazioni retiniche giustifichi l'applicazione selettiva di interventi farmacologici preventivi degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali non solo nei pazienti diabetici e/o ipertesi, ma anche nelle persone apparentemente sane.

Bibliografia

- Gunn RM. *Ophthalmoscopic evidence of (1) arterial changes associated with chronic renal diseases and (2) of increased arterial tension.* Trans Ophthalmol Soc UK 1892;12:124-5.
- Keith NM, Wagener HP, Barker NW. *Some different types of essential hypertension: their course and prognosis.* Am J Med Sci 1939;197:332-43.
- Guidelines Committee 2003. *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension.* J Hypertension 2003;21:1011-53.
- Wong TY, Mitchell P. *Hypertensive retinopathy.* N Engl J Med 2004;351:2310-7.
- Wong TY, Duncan BB, Golden SH, Klein R, Couper DJ, Klein BE et al. *Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the Atherosclerosis Risk In Communities study.* Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45:2949-54.
- Porta M, Grosso A, Veglio F. *Hypertensive retinopathy: there's more than meets the eye.* J Hypertens 2005;23:683-96.
- Grosso A, Veglio F, Porta M, Grignolo FM, Wong TY. *Hypertensive retinopathy revisited: some answers, more questions.* Br J Ophthalmol 2005;89:1646-54.
- Henricsson M, Nilsson A, Heijl A, Janzon L, Groop L. *Mortality in diabetic patients participating in an ophthalmological control and screening programme.* Diabet Med 1997;14:576-83.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. *Association of ocular disease and mortality in a diabetic population.* Arch Ophthalmol 1999;117:1487-95.
- Rajala U, Pajunpää H, Koskela P, Keinänen-Kiukaanniemi S. *High cardiovascular disease mortality in subjects with visual impairment caused by diabetic retinopathy.* Diabetes Care 2000;23:957-61.
- van Hecke MV, Dekker JM, Stehouwer CDA, Polak BCP, Fuller JH, Sjølie AK et al. *Diabetic retinopathy is associated with mortality and cardiovascular disease incidence.* Diabetes Care 2005;28:1383-9.
- Sundell J, Janatuinen T, Rönnemaa T, Raitakari OT, Toikka J, Nuutila P et al. *Diabetic background retinopathy is associated with impaired coronary vasoreactivity in people with type 1 diabetes.* Diabetologia 2004;47:725-31.
- Ono T, Kobayashi J, Sasako Y, Bando K, Tagusari O, Niwaya K et al. *The impact of diabetic retinopathy on long-term outcome following coronary artery bypass graft surgery.* J Am Coll Cardiol 2002;40:428-36.
- Ohno T, Takamoto S, Motomura N. *Diabetic retinopathy and coronary artery disease from the cardiac surgeon's perspective.* Ann Thoracic Surg 2008;85:681-9.
- BARI Investigators. *The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial.* J Am Coll Cardiol 2007;49:1600-6.
- Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH et al; DIRECT Programme Study Group. *Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials.* Lancet 2008;372:1394-402.
- Sjølie AK, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving HH et al; DIRECT Programme Study Group. *Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial.* Lancet 2008;372:1385-93.