

SIMPOSIO

Trattamento della Retinopatia Diabetica Treatment of Diabetic Retinopathy

Roberto Perilli¹

¹UOS Oculistica Territoriale, ASL Pescara.

Corresponding author: roberto.perilli@asl.pe.it

*Per noi che lavoriamo su pazienti con diabete
gli occhi, più che dell'anima,
sono lo specchio del corpo.*

Abstract

In the recent decades, therapy of Diabetic Retinopathy (DR) has been enriched with more conservative treatments: laser therapy, aimed at destroying ischemic areas and easing resorption of macular edemas, has been joined by intravitreal injections of anti-angiogenic factors and corticosteroids. Laser therapy is still used nonetheless; surgery is reserved to more advanced and complicated cases. A tight control of diabetes and other systemic factors mostly influence DR evolution; together with a careful prevention pathway aimed to identify early stages, they can effectively reduce therapies' burden and improve visual prognosis.

KEY WORDS diabetic retinopathy; laser treatment; intravitreal therapy; antiVEGF; corticosteroids; surgery.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Perilli R. Trattamento della Retinopatia Diabetica. JAMD 27:240-250, 2024.

DOI 10.36171/jamd 24.27.4.7

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received December, 2024

Accepted February, 2025

Published March, 2025

Copyright © 2024 R. Perilli. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Riassunto

In pochi decenni la terapia della Retinopatia Diabetica (RD) si è arricchita di innovazioni che l'hanno resa globalmente meno distruttiva: i trattamenti con il laser, volti a distruggere le aree ischemiche ed a facilitare il riassorbimento degli edemi maculari, sono stati affiancati dall'utilizzo di iniezioni intravitreali di farmaci, inibitori di fattori angiogenici e cortisonici. La laserterapia conserva comunque delle indicazioni; per casi più avanzati o complicati un ruolo preponderante è riservato alla chirurgia. La terapia della malattia di base associata al controllo di fattori concausali è comunque l'elemento che principalmente condiziona l'evoluzione della RD; insieme ad un attento percorso di prevenzione, volto ad identificarne fasi precoci, essa può efficacemente ridurre l'invività dei trattamenti e migliorare notevolmente la prognosi visiva.

PAROLE CHIAVE retinopatia diabetica; laser; terapia intravitreale; antiVEGF; corticosteroidi; chirurgia.

Gli strumenti a nostra disposizione per una diagnosi precoce di Retinopatia Diabetica (RD), ben descritti nelle linee-guida (LG),⁽¹⁾ ci permetterebbero di risparmiare al paziente non solo le complicanze, ma anche le forme

più tardive di terapia, progressivamente più destruenti, ed il loro impatto sia sulla salute visiva del soggetto che sui rapporti familiari, lavorativi e sociali da essa mediati. Ma l'Italia non brilla particolarmente per l'aderenza alle LG sulla RD, in quanto la percentuale dei pazienti che esegue un esame della retina annuale (o, al più, biennale dopo alcuni anni di negatività, come previsto dalle LG), oscilla tra le decine basse. L'importanza di questo parametro ce la dimostra la Gran Bretagna, dove dopo circa 10 anni dall'implementazione di un programma di screening nazionale, offerto dal servizio sanitario britannico (NHS, National Health Service), l'83% circa dei pazienti con diabete seguiva le LG e RD non era più la prima causa di cecità civile in età lavorativa (ciò che invece è nel mondo intero)⁽²⁾. In Italia ci si aggira attorno al 15%, in parte perché la sensibilizzazione all'importanza dell'esame del fundus non è così forte e diffusa, ma anche perché la "catena diagnostica" ambulatoriale è piuttosto articolata (prescrizione, prenotazione, prestazione, consegna del referto) e, quindi, "time-consuming".

La correlazione della RD con tempo di malattia, tipo di diabete, ed una serie di fattori concausali, fa sì che sia necessario che – dovendo intercettare le lesioni il più presto possibile – si metta in atto una strategia diagnostica accessibile, diffusa e di semplice esecuzione: nella sezione dedicata alla diagnostica si è discusso di come la fotografia digitale (campi centrali o grandangolare), e l'eventuale utilizzo dell'intelligenza artificiale, possano permettere, in sede di screening, di identificare stadi precoci della RD e di seguire lesioni già presenti; questo diviene ancora più importante per la constatazione, negli anni recenti, del fatto che un turnover dei microaneurismi possa essere correlato con la progressione a forme più gravi in tempi ridotti⁽³⁾. Il fatto che alcune lesioni (i microaneurismi appunto, ma anche gli essudati duri se in quantità contenuta) possano anche scomparire, dimostra quanto sia importante un follow-up stretto (e, quindi, necessariamente semplice) del fundus: un paziente che mostri nessuna lesione al primo esame, un microaneurisma dopo un anno, e la scomparsa del microaneurisma dopo due anni, se visto al tempo zero e dopo due anni risulterebbe esente da lesioni da RD, ma se visto ogni anno diventa un paziente che è passato per una condizione di RD lieve. C'è differenza, con solo uno o pochi microaneurismi? Certamente, sia perché "rari microaneurismi" è proprio la definizione della RD lieve, ma anche perché Eva Kohner, nel 1999⁽⁴⁾, ha dimostrato come anche uno o pochi microaneurismi spostino

comunque la prognosi rispetto all'assenza di lesioni; peraltro, un recentissimo accattivante articolo sulla "resilienza" alla RD⁽⁵⁾ (ovvero il periodo in cui i danni clinicamente evidenti si preparano ma non si manifestano ancora), dettaglia come sotto la cenere covi comunque un fuoco ben vivo, e che la prima lesione evidente è una vera e propria "punta di iceberg". Pertanto, la comparsa anche di un solo microaneurisma ci avvisa che la guerra metabolica intracellulare (nella retina ed altrove) data già da un certo tempo. Nei Paesi industrializzati, le statistiche assegnano alla RD una prevalenza di circa il 30%, ed alle sue forme gravi, minacciose per la vista (STD, Sight-Threatening Disease) un valore di circa il 7%⁽⁶⁾.

La fisiopatologia della RD si declina lungo un percorso articolato, le terapie sono diverse a seconda degli stadi, e possono essere spesso risolutive, ovviamente laddove ad esse si accompagni un controllo ottimale del diabete e delle concause di RD.

Pertanto, considerando un mondo ideale nel quale le lesioni vengano evidenziate poco dopo la loro insorgenza, ci capiterà di trovarci di fronte a qualche microaneurisma: questo è considerato la lesione iniziale e caratteristica della RD, in cui la parete microvascolare ha già subito una perdita di periciti, una modificazione delle giunzioni strette interendoteliali, ed un'espansione della parete stessa verso l'esterno: questa avviene in corrispondenza di aree in cui il microcircolo ha subito una contrazione (per alterazione della reologia ematica ed iperaggregazione soprattutto leucocitaria), creando pertanto delle zone retiniche di riduzione di perfusione; tale ischemia focale genera la produzione di fattori vasoproliferativi, che obbedisce alla necessità di attirare vasi neoformati da vasi preesistenti vicini per ricevere l'ossigeno necessario a bilanciare l'ischemia. Ed ecco qui che la parete vasale, liberatasi da costrizioni (periciti e giunzioni strette) si estrude: il microaneurisma rappresenta la forma iniziale di neovascolarizzazione retinica. Oltre all'etiologia ischemica, la formazione dei microaneurismi riconosce il contributo della flogosi (attraverso l'alterato comportamento dei leucociti, reologico e quanto a secrezione di citochine) e della disregolazione da parte della glia perivasale (si va facendo strada, negli ultimi anni, il concetto di "unità neurovascolare")⁽⁷⁾. I microaneurismi sono di diversa grandezza e forma, e un'accurata analisi di fotografie del fondo può aiutare a classificarli; la distinzione assume importanza nel rilevare che i più piccoli sono quelli con maggior tendenza a diffondere liquido (per la scarsa tenuta

delle pareti, formate da solo endotelio senza rivestimento di periciti), e a determinare edema perilesionale⁽⁷⁾.

Inoltre, come accennato, è di fondamentale importanza il concetto del turnover dei microaneurismi, che possono comparire (come prevedibile), ma anche scomparire, ed un accelerato turnover è stato correlato alla aumentata tendenza alla progressione dello stadio della RD³.

L'ischemia è un fattore di sofferenza retinico atto a creare complicazioni di diverso grado di gravità: dal microaneurisma si procede alle IRMA – anomalie microvascolari intraretiniche –, che rappresentano il primo reale esempio di “costruzione” di neovasi veri e propri, piccoli e contenuti nello spessore della retina stessa, fino ad arrivare alla creazione di veri e propri neovasi aggettanti sulla superficie della retina stessa e nel corpo vitreo, globo gelatinoso dotato di un suo “guscio” (la corticale vitreale), che riempie la cavità del bulbo alla nascita e che progressivamente perde il contenuto acquoso, con formazione di aggregati (i corpi mobili, o “mosche volanti”, di comune esperienza), e riduzione di volume, fino ad arrivare al cosiddetto “distacco di vitreo”, in cui questo, contenuto nella sua corticale, si scolla dalla retina su cui è appoggiato e galleggia all'interno del bulbo. Il passaggio dalle IRMA alla proliferazione sulla superficie della retina e dentro il vitreo segna il passaggio tassonomico dalla RD non proliferante grave (RDNPG) alla RD proliferante (RDP).

La corticale vitreale è, come detto, appoggiata sulla retina, ma ha dei punti di adesione più o meno forte con la stessa sui bordi della papilla ottica, sulla fovea, sui grossi vasi retinici, ed alla periferia estrema della retina (ora serrata). E proprio sulla papilla e lungo il decorso dei vasi principali retinici i neovasi crescono all'interno della cavità vitreale quando la corticale è ancora aderente, determinando la neovascolarizzazione “papillare” o “extrapapillare” rispettivamente, segni di ischemia estesa, a “basso” od “alto rischio” secondo l'entità.

Tutte le forme di indebolimento della parete microvascolare (dal microaneurisma alle IRMA ai neovasi veri e propri) possono determinare stravasato di materiale ematico in toto (emorragie di diverso tipo: le più comuni, almeno nelle forme non pericolose per la vista (VTL, vision-threatening lesions), sono quelle puntiformi (“dot”) o a chiazza (“blot”). Nelle forme di neovascolarizzazione estesa, si possono verificare vere e proprie emorragie (“emovitrei”), che possono avere due localizzazioni, anche contestuali: *intraia-*

loidea se la corticale è ancora aderente alla retina, ed i neovasi che sanguinano sono cresciuti nell'interno del corpo vitreo come descritto in precedenza; e/o tra la corticale vitreale e la retina, denominata *retroialoidea*, se il vitreo si è parzialmente o totalmente distaccato: queste possono oscurare la visione delle lesioni retrostanti, e soprattutto le seconde, se non riassorbite o rimosse chirurgicamente in poche settimane, possono comportare una tossicità retinica da parte del ferro liberato dai globuli rossi in progressiva lisi. La localizzazione dell'emovitreo è prevalentemente affidata all'ecografia bulbare.

L'indebolimento della parte vasale può condurre ad uno stravasato che non interessa gli elementi corpuscolati, bensì il solo siero: in tal caso, verrà a crearsi un edema, che diventa prognosticamente particolarmente preoccupante quando coinvolge la macula, dedicata alla visione centrale, e soprattutto la fovea, responsabile della visione distinta⁽⁸⁾. L'edema maculare diabetico (EMD) si può manifestare in forma *diffusa*, quando il fluido impregna indistintamente tutti gli strati retinici; *cistoide* o *cistico* (ulteriormente definito micro- o macro- a seconda delle dimensioni), in cui il liquido si raccoglie in cavità cistiche; oppure *subneuroepiteliale*, quando si stratifica tra i fotorecettori e l'epitelio pigmentato retinico (EPR). Quest'ultima localizzazione, assieme alla presenza di microaggregati leucocitari e/o microglia attivata (corpi iperriflettenti intraretinici) suggerisce la compresenza di una componente flogistica nell'EMD⁽⁹⁾.

È importante considerare che la retina ipossica produce fattori che hanno la capacità di favorire l'indebolimento della parete vasale (con fuoriuscita di fluido e creazione di edema) e la proliferazione di neovasi (con innesco del processo che conduce alla retinopatia proliferante)⁽¹⁰⁾. Tra di essi il Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), un membro della famiglia dei PDGF (Platelet-Derived Growth Factors) presente nell'occhio prevalentemente nella sua isoforma 165, è target elettivo della terapia iniettiva.

Terapia

La storia della terapia della RD può essere così delineata⁽¹¹⁾.

1978: il DRS (Diabetic Retinopathy Study) conferma l'efficacia della fotocoagulazione panretinica (PRP) nella RDP;

1985: l'ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) conferma l'efficacia della fotocoagulazione laser focale per l'edema maculare diabetico;

1993: il DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) dimostra che il trattamento intensivo riduce il rischio di sviluppo di RD nel diabete di tipo 1;
 1998: l'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) dimostra che il trattamento intensivo riduce il rischio di sviluppo di RD nel diabete di tipo 2;
 2010: conferma dell'efficacia dei farmaci antiVEGF nel trattamento dell'EMD;
 2015: conferma dell'efficacia dei farmaci antiVEGF nel ridurre il rischio di progressione nella RDP.
 Già quasi 50 anni fa si comprese, pertanto, come la distruzione del tessuto ischemico comportasse una riduzione/abolizione dello stimolo alla neovascolarizzazione, potendo anche far regredire una forma presente, e pochi anni dopo si verificò come sia la chiusura di lesioni diffondenti che un riarrangiamento del microcircolo potessero ridurre o abolire la perdita di fluido alla base dell'edema maculare.

Laser

Tali risultati si ottennero, e si ottengono tuttora, con l'utilizzo di trattamenti laser⁽¹²⁾, che utilizzano una luce coerente focalizzata ad alta energia assorbita dall'emoglobina e dalla melanina presente nell'EPR (pertanto vengono utilizzate frequenze corrispondenti al verde/giallo), somministrata, regolandone la potenza, mediante un fascio luminoso che viene guidato sul giusto target retinico mediante lenti a contatto con specchi e rilasciato ad impulsi (spots): singoli (per le cosiddette fotocoagulazioni "focali", nelle quali si tratta una lesione alla volta, generalmente con un solo impulso), o ripetuti, quando l'obiettivo è colpire più o meno diffusamente il tessuto retinico, fino ad arrivare, nelle forme proliferanti ad alto rischio, a vere e proprie "panfotocoagulazioni" (PRP), nella quali tutta la retina periferica viene inattivata.

Nelle applicazioni sulla periferia retinica, atte a scongiurare l'evoluzione o a determinare l'involutione di proliferazioni neovascolari, il laser ha effetto distruttivo sulla retina ischemica, ciò che determina la cessazione della produzione di mediatori vasoproliferativi, tra i quali il VEGF è il più considerato, e il reindirizzamento della circolazione verso zone di retina sane o inizialmente ischemiche. La strategia di applicazione nelle fotocoagulazioni diffuse prevede che gli spots, rotondi, non siano "confluenti", ovvero che tra uno spot e quelli contigui rimanga della retina non trattata, utile per mantenere una funzione visiva residua (Figura 1); inoltre, l'effetto dovrebbe

essere limitato agli strati retinici profondi che lo producono in prevalenza, ma nella stragrande maggioranza dei casi esso esercita il suo effetto termico distruttivo anche davanti e dietro di questi, coinvolgendo più o meno profondamente la coriocapillare e la coroide, elementi vascolari sottoretinici.

A causa di una non corretta scelta della potenza e di un mancato rispetto della distanza tra spots contigui, insieme al fisiologico allargarsi dell'effetto termico oltre i bordi dello spot stesso, non è raro, soprattutto nei trattamenti dei tempi passati, visualizzare intere aree del fondo occupate da atrofia di tutti gli strati a volte fino alla sclera, della quale si evidenziano il colore bianco ed il disegno dei vasi suoi propri; ciò deriva dalla confluenza degli spots troppo intensi, che non si distinguono più singolarmente (Figura 2).

Per ottenere una maggiore precisione e tutelare il paziente, l'evoluzione tecnologica ha fatto sì che entrassero in commercio apparecchi laser capaci di erogare non più uno spot alla volta gestito dall'oculista, ma più spots contemporaneamente, con un disegno a pattern atto a mantenere una distanza tra spots contigui e, pertanto, a risparmiare tessuto retinico (Figura 1); parimenti, si è intervenuto anche sul fattore tempo di esposizione: recentemente, sono entrati in commercio laser cosiddetti "micro-pulsati", nei quali l'esposizione di un punto di retina da trattare non è più unica e di una durata scelta dall'operatore, bensì erogata a dosi refratte, così che la somma delle potenze ridotte sia efficace, ma che ogni singola esposizione sia bassa e che l'intervallo di riposo, anche se molto breve, permetta di dissipare una parte dell'effetto termico, riducendo l'allargamento dell'area di trattamento.

Tale accorgimento è di non poco conto, in quanto l'effetto della distruzione della retina periferica si traduce in una perdita del campo visivo corrispondente, nonché della visione notturna, in essa prevalentemente concentrata.

Oltre agli intuitivi effetti fisiopatologici di riduzione della produzione di fattori angiogenici nei trattamenti diffusi periferici, e di coagulazione "focale" delle lesioni diffondenti nell'edema maculare, esiste un terzo tipo di trattamento, tipicamente riservato all'EMD, da solo o in associazione con trattamenti focali: la cosiddetta fotocoagulazione "a griglia" della macula, che viene eseguita con un trattamento a spots piccoli, ben separati (la macula è la sede della visione distinta, che va tutelata al meglio), non vicini alla fovea (rischio di chiazze nere – i cosiddetti sco-



Figura 1 | Trattamento laser a spots confluenti (parte superiore) e singoli, con strategia a pattern (parte inferiore).

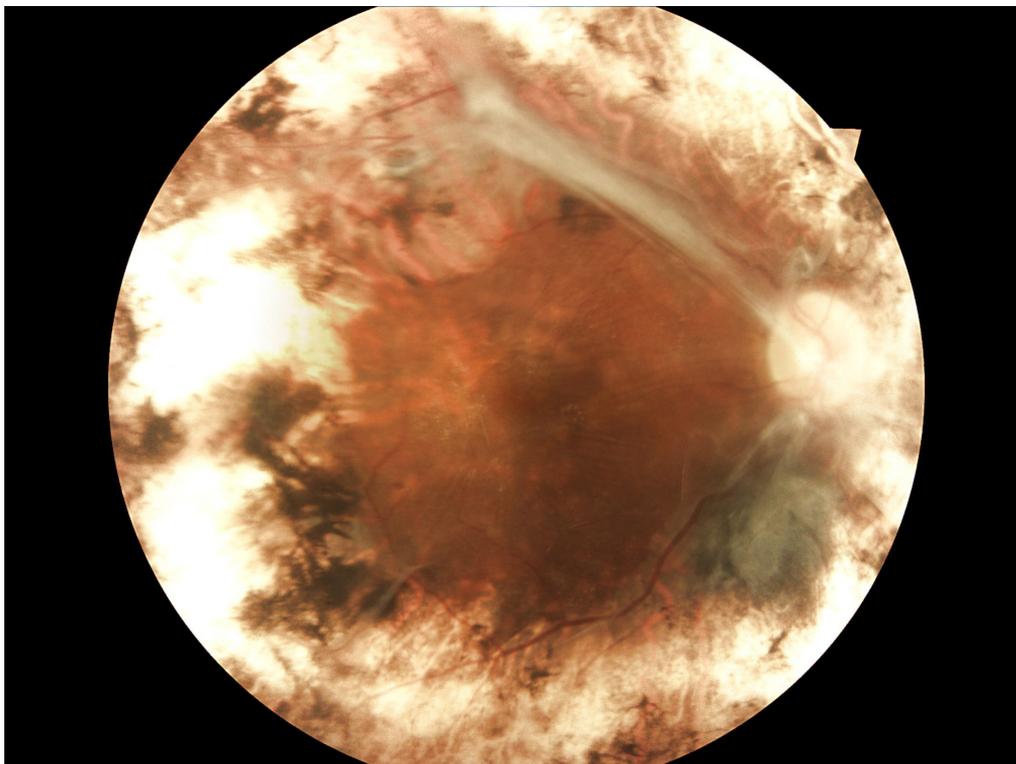


Figura 2 | Esiti di fotocoagulazione panretinica molto confluyente (si evidenziano la sclera, bianca, e cicatrici pigmentate). Sono presenti un tralcio fibroso lineare a partenza dalla papilla ottica (involuzione di una proliferazione neovascolare) ed un raggrinzimento della superficie maculare per lo sviluppo di un cosiddetto “pucker”, una membrana trasparente che si retrae e distorce la macula determinandone anche un rigonfiamento edematoso.

tomi – persistenti, continuamente visibili, per distruzione della retina foveale), secondo un pattern tale da definirne la denominazione. Questo trattamento sembrerebbe agire stimolando l'EPR al rilascio di citochine che facilitano il riassorbimento dell'edema e/o determinando, con la riduzione della quantità di tessuto retinico ed una variazione dell'ossigenazione di quello residuo, una rimodulazione del flusso ematico patologico mediante azione sull'autoregolazione vasale⁽¹²⁾. Una rimodulazione del flusso capillare dalla periferia laser trattata verso la macula potrebbe spiegare il miglioramento di parametri di flusso nella stessa (oggi studiabili in maniera non invasiva tramite l'angioOCT – tomografia a coerenza ottica –)⁽¹³⁾, anche se va comunque tenuto in conto che trattamenti periferici estesi, soprattutto se concentrati in un tempo ristretto, possono causare edema maculare precoce, verosimilmente per un meccanismo infiammatorio, della possibile durata anche di mesi.

La PRP rimane il trattamento di elezione per la RDP, ma non sempre riesce ad ottenere un effetto definitivo; in alcuni pazienti, che presentano i classici fattori di rischio per il peggioramento della RD (giovane età, nefropatia, dislipidemia, visus basso), spesso destinati a prognosi visive piuttosto insoddisfacenti, essa va supplementata con iniezioni intravitreali e/o chirurgia⁽¹⁴⁾. Pertanto, anche dopo un trattamento apparentemente ben riuscito, il compito del diabetologo è anche quello, soprattutto in questa tipologia di pazienti, di non farli perdere al follow-up oculistico.

Nel caso dell'EMD, il trattamento a griglia associato o meno al focale sembra preferibile alle iniezioni intravitreali nelle forme più lievi, fino ai 300 micron (spessore fisiologico della fovea 250 micron); sostanzialmente sovrapponibile da un punto di vista clinico con spessori tra 300 e 400 micron; inferiore, negli edemi oltre i 400 micron⁽¹⁵⁾. Un aspetto non trascurabile della terapia laser è la sua costo-efficacia rispetto a cicli di iniezioni intravitreali, oltre al fatto che una terapia ripetitiva che si prolunga nel tempo espone ad un maggior rischio di perdita al follow-up sia per rinuncia da parte dei pazienti che per difficoltà logistiche nel garantire gli intervalli di trattamento ed i relativi controlli. Recentemente, ai laser convenzionali (generalmente a frequenza di 532 nm) si è associato il laser micropulsato a diodi, che opera a 577 nm, che fornisce pattern di trattamento a griglia predeterminati e si è rivelato sovrapponibile al laser standard⁽¹⁵⁾. Per quanto riguarda lo svolgimento pratico del trat-

tamento, visto dalla parte del paziente, e ciò che il diabetologo può anticipare per prepararla/o alla/e seduta/e (generalmente, per i trattamenti maculari o periferici parziali è sufficiente una seduta, mentre per le fotocoagulazioni estese, fino alla PRP, sono necessarie più sedute), può essere utile prendere spunto dalle informazioni fornite in un apposito opuscolo dal National Health Service britannico⁽¹⁶⁾.

Terapia iniettiva intravitreale

Durante il primo decennio del secolo si sono succeduti una serie di studi volti a dimostrare l'efficacia di molecole capaci di bloccare l'azione dei mediatori dell'edema e della neovascolarizzazione, e tra questi specificamente del VEGF (farmaci antiVEGF).

Si tratta di molecole il cui principio d'azione è stato mutuato dall'oncologia, tanto che uno dei farmaci storicamente più utilizzati, il Bevacizumab, viene utilizzato nella terapia del cancro del colon: la funzione è quella di bloccare il VEGF legandosi ad esso con meccanismo anticorpale⁽¹⁷⁾, e renderlo indisponibile all'aggancio al recettore, determinando così una mancata attivazione dei processi di membrana. Così come nelle neoplasie il VEGF è legato sia alla induzione della tenuta parietale del microcircolo che all'avvio della proliferazione neovascolare che supporta la proliferazione cellulare, nella retina la sua azione simmetricamente si esprime sia nel distretto maculare (azione sulla tenuta della parete vasale, con induzione di stravasi ed edema/emorragie, nonché sull'aumento dell'aggregazione leucocitaria, con riduzione dell'occlusione microvascolare) che sulla papilla ottica e nella periferia, dove compare anche la proliferazione neovascolare che più classicamente definisce la RDP.

I farmaci che si sono succeduti⁽¹⁸⁾ (condividendo il meccanismo e con differenze legate all'affinità ad una o più isoforme di VEGF e con diverse caratteristiche di assorbimento in circolo) sono il Pegaptanib, oggi non utilizzato, il Bevacizumab (il farmaco è utilizzato off-label in quanto non approvato per l'uso specifico) e il Ranibizumab. Successivamente si sono aggiunti l'Aflibercept, definito "decoy-receptor" (recettore-esca) in quanto ha un'affinità per il VEGF superiore a quella del suo recettore e, pertanto, lo distoglie dal legarsi, e più recentemente il Faricimab, non decoy-receptor.

Le strategie di somministrazione sono diverse, e oggetto di numerosi RCT (studi randomizzati controllati).⁽¹⁹⁾

Un capitolo importante è quello relativo alle compli-

canze dell'uso dei farmaci antiVEGF per via intravitrea, che avviene mediante iniezione, in anestesia locale, attraverso la pars plana, che rappresenta una corona circolare che si proietta in superficie circa 3-4 mm dal bordo periferico della cornea, denominato "limbus". Queste sono di due tipi, di seguito descritti.

Locali

Sono legate alla procedura; i tessuti attraversati (congiuntiva, sclera, coroide, retina) possono essere danneggiati, soprattutto la coroide (strato vascolare, con emorragie sotto la retina) e la retina. I vasi retinici possono sanguinare, con l'insorgenza di un emovitreo, che innesca potenziali sintomatologia e complicanze sovrapponibili a quelle descritte per gli emovitrei da RDP. La retina stessa può sollevarsi, successivamente alla somministrazione, in quanto il gel vitreale liquefatto può entrare nello spazio sottoretinico attraverso il foro procurato dal passaggio dell'ago, ed estendersi nello spazio stesso attuando un distacco di retina, generalmente percepito come un'ombra che, più o meno velocemente, si estende dalla periferia dell'immagine verso il centro, e che, se raggiunge il centro della retina, ovvero la macula, rende la prognosi visiva meno fausta. Può essere involontariamente toccata o, peggio, attraversata, dall'ago la capsula posteriore del cristallino, con conseguente cataratta (soprattutto in caso di penetrazione nel cristallino). Per quanto curare la sterilità del campo operatorio sia un obbligo da rispettare accuratamente, esiste la possibilità di una immisione di germi in cavità vitreale, con successivo sviluppo di una infezione intraoculare (endoftealmite), di gestione complessa e con danni a volte molto pesanti. La presenza di farmaco maggiormente addensato in alcuni punti del gel vitreale può dare origine alla sensazione di corpi mobili, le comunemente definite "mosche volanti". Inoltre, l'iniezione di una anche piccola quantità di farmaco aumenta il contenuto interno del bulbo, e può causare un innalzamento della pressione intraoculare.

Con maggiore o minore gravità ed urgenza, tutte queste complicanze necessitano di una identificazione immediata e di un avvio altrettanto rapido allo specialista, in quanto poco tempo può determinare grandi variazioni della prognosi; pertanto, sia il paziente stesso che la sua famiglia, il medico curante, ed il diabetologo di riferimento devono essere particolarmente attenti, soprattutto i primi giorni dopo la somministrazione, a segnalare all'oculista qualsiasi disturbo, anche lieve, ed a rispettare i controlli programmati.

Sistemiche

Per quanto il bulbo sia un compartimento chiuso, una quota di farmaco viene assorbita in circolo. Gli antiVEGF nascono come farmaci antineoplastici e, pertanto, hanno necessariamente un effetto che si esplica anche in altri distretti corporei, ovvero quello dell'inibizione della vasoproliferazione, anche fisiologica. Infatti, il focus sulle possibili complicanze sistemiche è stato diretto prevalentemente a complicanze cardiovascolari, tra cui l'ischemia cardiaca (per la possibile azione di freno alla formazione di circoli collaterali). Secondo recenti reviews⁽¹⁹⁾ le complicanze non sarebbero comunque significativamente maggiori a quelle dei gruppi di controllo. La tabella 1⁽¹⁹⁾ riporta le evidenze recenti sull'impiego degli antiVEGF nei diversi stadi della RD.

Oltre a quelli citati attualmente in uso, sul mercato troveremo prossimamente il Brolucizumab, che pare fornire efficacia sovrapponibile all'Aflibercept ma con possibilità di intervalli più lunghi tra le somministrazioni⁽²⁰⁾ e il Conbercept, con caratteristiche analoghe al precedente⁽¹⁸⁾.

Oltre all'inibizione del VEGF, si è seguita anche un'altra via terapeutica nella somministrazione intravitreale di farmaci, con l'utilizzo di cortisonici.

Si è detto della partecipazione della flogosi alla fisiopatologia della RD; la recente ricerca si è rivolta all'identificazione di eventuali biomarcatori da ricercare nell'esame strumentale più diffuso nella diagnostica della maculopatia diabetica, la Tomografia a Coerenza Ottica (OCT)⁽²¹⁾: tra i candidati, la maggiore robustezza appartiene ai corpi iperreflettenti intraretinici, che appaiono come spots densi tondeggianti di poche decine di micron di diametro nello spessore della retina, e che vengono ricondotti ad aggregati leucocitari.

La presenza di segni di flogosi riveste importanza nella decisione terapeutica, in quanto orienta la scelta verso l'utilizzo di cortisonici, per la loro azione preponderante sulla componente infiammatoria, ma anche di stabilizzazione della parete capillare con riduzione della trasudazione, e di inibizione della produzione di VEGF⁽²¹⁾.

Tra le molecole, il Triamcinolone acetone è utilizzato durante la procedura di vitrectomia, ma non è autorizzato per uso isolato; è disponibile "on-label" il Desametasone, utilizzato in formulazione a rilascio prolungato nel vitreo (nell'arco di circa sei mesi), contenuto in un copolimero biodegradabile. All'iniezione intravitreale può essere associato (come è stato fatto in studi clinici) il trattamento laser.

Tabella 1 | Indicazioni della terapia iniettiva intravitreale. Modificata da:⁽¹⁹⁾

Stadio RD	Indicazioni degli antiVEGF	Benefici evidence-based	Livello di evidenza
RDNPL	No		-
RDNPM RDNPG	Monoterapia primaria	<ul style="list-style-type: none"> · Prevenzione della RDP · Prevenzione dell'EMD · Prevenzione della progressione 	Trial di fase III: DRCR Protocol W e PANORAMA
	Monoterapia primaria	<ul style="list-style-type: none"> · Prevenzione della progressione · Prevenzione dell'EMD 	Trial di fase III: RECOVERY
	Alternativa alla PRP	<ul style="list-style-type: none"> · Minori complicanze · Maggior guadagno di lettere ETDRS · Minor rischio di emorragie future · Ridotta necessità di vitrectomia futura 	Metanalisi, numerosi RCT
RDP			
	Associati alla PRP	<ul style="list-style-type: none"> · Miglior risultato clinico rispetto alla sola PRP · Ridotta complessità del follow-up rispetto ai soli antiVEGF · Prevenzione delle necessità di ulteriore PRP, minori effetti avversi 	Analisi post-hoc dei trials di fase III RIDE e RISE, molti piccoli studi
	Associati alla VPP	<ul style="list-style-type: none"> · Minore sanguinamento intraoperatorio e ridotta necessità di diatermia · Minore incidenza di rotture retiniche iatrogene · Riduzione dei tempi chirurgici · Migliore visus almeno fino a 6 mesi · Tempi ridotti per il recupero della trasparenza vitreale · Ridotto sanguinamento postoperatorio · Ridotto rischio di EMD centrale · Ridotto rischio di distacco retinico trattivo 	Metanalisi, numerosi ridotta necessità di diatermia

RD = retinopatia diabetica; NP = non proliferante; L = lieve; M = moderata; G = grave; P = proliferante; EMD = edema maculare diabetico; PRP = fotocoagulazione panretinica; VPP = vitrectomia via pars plana.

L'efficacia appare paragonabile a quella degli anti-VEGF. Negli studi clinici vengono presi in considerazione due parametri: il miglioramento dell'acutezza visiva e lo spessore foveale all'OCT. Un confronto tra Bevacizumab e Desametasone (studio BEVORDEX) ha mostrato un'efficacia sul visus sovrapponibile, maggiore per il secondo sullo spessore foveale nel breve termine, una maggiore velocità di azione ed un minor numero di iniezioni richieste a suo favore. Uno *switch* alla terapia cortisonica è stato testato, con risultati soddisfacenti, dopo un ciclo di tre antiVEGF senza vantaggio; l'associazione di Desametasone e Bevacizumab non ha mostrato vantaggi sul guadagno visivo ma sulla riduzione dello spessore foveale. Infine, una ripetizione di Desametasone non dopo sei mesi, bensì PRN ("Pro Re Nata"), ovvero al ripresentarsi di segni/sintomi, su decisione dello specialista, pare vantaggiosa rispetto agli intervalli fissi per gli effetti sullo spessore foveale; quanto al visus, la somministrazione classica comporta un iniziale declino del visus verso la fine del periodo d'azione (6 mesi). Recentemente, studi "real-life" (ovvero non in un *setting* di RCT) sull'efficacia del Desametasone hanno

dimostrato che l'efficacia è sovrapponibile a quella degli antiVEGF, soprattutto se viene utilizzato in prima battuta; attualmente, gli studi "real-life" suggeriscono che l'effetto sul visus e sullo spessore foveale è maggiore con uno *switch* precoce (mancanza di risultato dopo tre antiVEGF) piuttosto che tardivo (dopo sei antiVEGF)⁽¹⁸⁾.

Un'applicazione particolare della somministrazione di Desametasone è quella legata alla gestione dell'edema maculare dopo intervento per cataratta: l'incidenza di questo aumenta per meccanismi prevalentemente infiammatori legati alla procedura chirurgica, e alcuni studi hanno dimostrato un controllo soddisfacente e persistente della risposta edematosa iniettando il farmaco durante l'intervento di facoemulsificazione (la tecnica più diffusa per l'intervento per cataratta).

Oltre al Desametasone, esiste in commercio anche il Fluocitoloone acetone¹⁸; esso ha azione più decisa sugli edemi cronici (≥ 3 anni) rispetto a quelli di insorgenza più recente (< 3 anni); inoltre, la durata dell'efficacia dichiarata è di 3 anni, ma finora la costanza di rilascio è stata osservata fino ad un anno.

Con l'utilizzo di corticosteroidi, alle complicanze locali in comune con gli antiVEGF si aggiunge il possibile rialzo della pressione oculare per effetto diretto sulle strutture di drenaggio dei liquidi intraoculari (trabecolato) ed un maggiore rischio di sviluppare opacità del cristallino. Entrambi sono effetti non specifici delle somministrazioni intravitreali, ma possibili anche con somministrazione topica (colliri) che sistemica. Pertanto, come già raccomandato per le iniezioni di antiVEGF, il paziente va sollecitato a seguire strettamente i controlli suggeriti; contrariamente ad altre complicanze (come si è detto, comunque possibili), il rialzo della pressione intraoculare nella maggior parte dei casi (a meno di elevazioni consistenti) è asintomatico.

Secondo uno studio statunitense basato sulle azioni legali per complicanze sistemiche dopo terapia per la RD⁽²²⁾, le complicanze cardiovascolari sono risultate sovrapponibili tra antiVEGF, corticosteroidi e trattamenti laser, mentre la mortalità ad un anno per tutte le cause è stata maggiore nel gruppo trattato con antiVEGF.

I farmaci intravitreali sono stati studiati soprattutto per la loro azione sull'EMD, ma ne è stata verificata anche l'efficacia sulla periferia retinica⁽²³⁾, soprattutto nelle forme di RD proliferante, quale possibile trattamento sostitutivo della PRP la quale, come sopra ricordato, necessariamente comporta la distruzione di tessuto retinico, con (se non si rispettano le indicazioni di potenza, durata e distanza tra gli spots) possibile conseguente irreversibile compromissione del campo visivo. I farmaci intravitreali non posseggono tale effetto distruttivo, e per l'effetto sul visus si rivelano sovrapponibili alla PRP, potendo ottenere risultati anche migliori, in quanto contestualmente migliorano un preesistente o contrastano lo sviluppo di un nuovo edema maculare, che può manifestarsi con la PRP; ma il loro effetto è a termine – la proliferazione riprende alla loro sospensione, soprattutto in fasi avanzate – e vanno ripetuti, con le conseguenti difficoltà logistiche e cliniche. Secondo indicazioni statunitensi⁽⁵⁾ essi andrebbero considerati quale prima scelta nella RD non proliferante grave o RDP iniziale, anche ad alto rischio, purché si possa garantire un follow-up del paziente (frequenti controlli e reiniezioni), e/o in casi (come l'opacità del cristallino) in cui la corretta esecuzione di una PRP sia difficoltosa; peraltro, esiste ampia letteratura sul problema della perdita al follow-up dei pazienti con RDP che abbandonano le terapie⁽²⁴⁾, ciò che deve spingere tutte le figure che interagiscono con questa tipologia di pazienti a farli rientrare nel ciclo di controlli e terapie, pena un decorso a volte devastante.

Nella terapia intravitreale, il problema della perdita al follow-up si verifica, nella "real-life", anche perché non in tutti i casi le strutture sono in grado di garantire al paziente somministrazioni cadenzate ed i relativi controlli (motivo per il quale si sperimentano farmaci di *rationale* di funzionamento noto ma con durata d'azione prolungata), e questo nell'edema maculare si può tradurre in una necessità di procedere ad un maggior numero di somministrazioni e/o all'aggiunta di trattamenti laser⁽²⁵⁾.

Chirurgia

Alla fine del percorso lungo la strada della terapia troviamo la chirurgia⁽²⁶⁾. Le indicazioni alla cosiddetta vitrectomia via *pars plana* (asportazione del vitreo con eventuale sangue, pulizia delle membrane fibrose, appianamento e trattamento laser della retina distaccata con ingresso nel bulbo attraverso appunto la pars plana) sono rappresentate da:

- emovitreo di lunga durata (entro 3-4 mesi) che non si è riassorbito, soprattutto se retroalioideo, per il rischio di retinotossicità del ferro emoglobinico; e/o se oftalmoscopicamente o all'esame ecografico è presente un distacco di retina, soprattutto se questo minaccia la macula. Va segnalato che emovitrei di lieve entità possono essere gestiti col posizionamento del paziente il più possibile con il capo sollevato, onde favorire una stratificazione inferiore del sangue nel gel vitreale liberando così l'area visiva centrale, e somministrando trattamenti laser; può essere utile eseguire iniezioni di antiVEGF per accelerare la risoluzione e ridurre le recidive di sanguinamento dopo PRP⁽²⁷⁾;
- membrane fibrose che esercitano trazione sulla retina e ne possono provocare o ne hanno provocato il distacco in periferia e/o un edema maculare per trazione su questa. A volte tali membrane si producono proprio in seguito a PRP o ad iniezione di antiVEGF. Ancora più pressante si fa l'indicazione se le trazioni provocano rotture della retina e liquido migra nello spazio sotto di essa determinandone o aggravandone il distacco (che, in tal caso, prende il nome di "regmatogeno");
- in casi di oftalmopatie diabetiche avanzate, in cui il tessuto cicatriziale occupa e minaccia diverse strutture intraoculari;
- per rimuovere un cosiddetto "pucker maculare", ovvero una membrana stratificata ed aderen-

te alla macula (può trattarsi della corticale non ancora distaccata che si addensa e retrae e/o di una fine membrana neofornata), generata dalla componente infiammatoria legata a trattamenti laser importanti. Questa nel tempo si coarta, raggrinzendosi e determinando una deformazione della macula (che aggiunge all'ipovisione anche una deformazione delle immagini, o "metamorfopsia") ed un edema "trattivo", analogo a quello che può verificarsi per la trazione delle bande fibrotiche da proliferante evoluta.

Va ricordato che spesso, al termine della vitrectomia, è necessario dare tempo ai processi di stabilizzazione della retina trattata iniettando dei cosiddetti "sostituti vitreali", sostanze (aria, gas, olio di silicone) che occupano, per un tempo più o meno lungo, la camera vitrea. Tra questi, è opportuno che il diabetologo tenga presente l'olio di silicone, in quanto questo deve essere rimosso dopo un certo tempo, e può determinare un rialzo di pressione intraoculare, il più delle volte asintomatico ma foriero di ulteriori perdite visive⁽²⁸⁾; pertanto, ai pazienti tamponati con silicone va raccomandata ancora più fortemente una stretta aderenza al follow-up.

Il glaucoma neovascolare

Alla fine del nostro percorso, e quale complicazione di fasi avanzate del processo ischemico periferico, non va trascurato il glaucoma neovascolare⁽²⁹⁾, quadro in cui la proliferazione neovascolare e le emorragie arrivano all'iride ed al trabecolato, la struttura spugnosa situata alla periferia dell'iride attraverso la quale defluisce dal bulbo l'umore acqueo, liquido che bagna la camera anteriore compresa tra cornea, iride e cristallino. Ciò comporta, a parte eventuali sanguinamenti nella camera anteriore stessa, l'occlusione meccanica delle maglie del trabecolato, con marcato aumento della pressione intraoculare, che arriva a dare occhio rosso e dolente. Le strategie di trattamento sono rivolte all'eliminazione dell'ischemia periferica con PRP ed eventuali antiVEGF, all'eliminazione di proliferazioni fibrose intrabulbari con la vitrectomia, ed al contenimento della flogosi (colliri a base di cortisonici) e della congestione vascolare (colliri a base di atropina).

In conclusione, il mondo della terapia della RD si muove velocemente ed in diverse direzioni, parallelamente alla scoperta di meccanismi fisiopatologici sempre più fini; ma, come per le altre patologie, anche

la tecnica o la metodica più evoluta risultano inutili se attuate tardivamente. Conoscere lo stato dell'arte della terapia è sicuramente utile, quanto meno per partecipare ad essa attivamente, "sorvegliando" il comportamento del paziente trattato e cercando di cogliere segni e sintomi precoci di qualcosa di difforme dal percorso aspettato; ma, come sempre, il più grande regalo per il paziente, per noi medici e per le strutture sanitarie, è inviare stadi precoci a terapie poco invasive, e la diagnostica oggi, come descritto nel capitolo dedicato, ce lo permette.

Bibliografia

1. AMD-SID Standard italiani per la cura del diabete mellito edizione 2018. [Aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf](https://www.aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf). Consultato il 28/01/2025.
2. Scanlon PL. The English National Screening Programme for diabetic retinopathy 2003-2016. *Acta Diabetol* 54:515-525 doi: 10.1007/s00592-017-0974-1, 2017.
3. Santos AR, Mendes L, Madeira MH, Marques IP, Tavares D, Figueira J, Lobo C, Cunha-Vaz J. Microaneurysm Turnover in Mild Non-Proliferative Diabetic Retinopathy is Associated with Progression and Development of Vision-Threatening Complications: A 5-Year Longitudinal Study. *J. Clin. Med* 10:2142 doi: 10.3390/jcm10102142, 2021.
4. Kohner E, Stratton IM, Aldington SJ, Turner NC, Matthews DR for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Microaneurysms in the development of Diabetic Retinopathy (UKPDS 42). *Diabetologia* 42:1107-1112, 1999.
5. Serikbaeva A, LiY, Ma S, Yi D, Kazlauskas A. Resilience to Diabetic Retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research* 101:101271. doi:10.1016/j.preteyeres.2024.101271, 2024.
6. American Academy of Ophthalmology. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern. The American Academy of Ophthalmology, Elsevier. doi:10.1016/j.jophtha. 2019.09.025, 2019.
7. An D, Tan B, Yu DY, Balaratnasingam C. Differentiating Microaneurysm Pathophysiology in Diabetic Retinopathy Through Objective Analysis of Capillary Nonperfusion, Inflammation, and Pericytes. *Diabetes* 71:733-746 doi: 10.2337/db21-0737, 2022.
8. Starace V, Battista M, Brambati M, Cavalleri M, Bertuzzi F, Amato A, Lattanzio R, Bandello F, Cicinelli MV. The role of inflammation and neurodegeneration in diabetic macular edema. *Ther Adv Ophthalmol* 13:1-17 doi: 10.1177/ 25158414211055963, 2021.
9. Vujosevic S, Toma C. Diabetic retinopathy: an inflammatory disease. *Ann Eye Sci* 3:52, 2018.
10. EyeWiki. Aflibercept. <https://eyewiki.org/Aflibercept>. Consultato il 13/11/24
11. Shah AR, Gradner TW. Diabetic retinopathy: research to clinical practice. *Clinical Diabetes and Endocrinology* 3:9 doi 10.1186/s40842-017-0047-y, 2017.
12. Everett LA, Paulus YM. Laser Therapy in the Treatment of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Current Diabetes Reports* 21:35, 2021.

13. Kim K, Kim ES, Yu SY. Longitudinal changes in retinal microvasculature after panretinal photocoagulation in diabetic retinopathy using swept-source OCT angiography. *Sci Rep* 11:216 doi.org/10.1038/s41598-020-80697-0, 2021.
14. Li J, Li X, Lei M et al. A prediction model for worsening diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation. *Diabetol Metab Syndr* 14:124 <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00892-z>, 2022.
15. Lois N et al. Diabetic Macular Edema and Diode Subthreshold Micropulse Laser. *Ophthalmology* 130:14-27, 2023.
16. National Health Service - Wrightington, Wigan and Leigh Teaching Hospital - NHS Foundation Trust. Laser Treatment for Diabetic Retinopathy and Maculopathy. Patient information. <https://www.www.nhs.uk/media/.leaflets/63bd801ab77961.76603552.pdf>. Consultato il 10/11/2024.
17. Fogli S, Mogavero S, Egan CG, Del Re M, Danesi R. Pathophysiology and pharmacological targets of VEGF in diabetic macular edema. *Pharmacological Research* 103:149-157 doi.org/10.1016/j.phrs.2015.11.003, 2016.
18. Furino C, Boscia F, Reibaldi M, Alessio G. Intravitreal Therapy for Diabetic Macular Edema: An Update. *Journal of Ophthalmology* doi.org/10.1155/2021/6654168, 2021.
19. Bahr TA, Bakri SJ. Update on the Management of Diabetic Retinopathy: Anti-VEGF Agents for the Prevention of Complications and Progression of Nonproliferative and Proliferative Retinopathy. *Life* 13:1098 doi.org/10.3390/life13051098, 2023.
20. Kuo BL, Singh RS. Brolucizumab for the treatment of diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol* 33:167-173, 2022.
21. Zhou J, Song S, Zhang Y, Jin K. Juan Ye OCT-Based Biomarkers are Associated with Systemic Inflammation in Patients with Treatment-Naive Diabetic Macular Edema. *Ophthalmol Ther* 11:2153-2167 doi.org/10.1007/s40123-022-00576-x, 2022.
22. Roh M, Tesfaye H, Kim SC, Zabetka LE, Paterno E. Cardiovascular and Mortality Risk with Intravitreal Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors in Patients with Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol Retina* 6:1145-1153 doi: 10.1016/j.oret.2022.06.010, 2022.
23. Zhao Y, Singh RP. The role of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) in the management of proliferative diabetic retinopathy. *Drugs in Context* 7:212532 doi: 10.7573/dic.212532 1 of 10 ISSN: 1740-4398, 2018.
24. Obeid A, Su D, Patel SN, Uhr JH, Borkar D, Gao X, Fineman MS, Regillo CD, Maguire JI, Garg SJ, Hsu J. Outcomes of Eyes Lost to Follow-up with Proliferative Diabetic Retinopathy That Received Panretinal Photocoagulation versus Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor. *Ophthalmology* 126:407-413 doi: 10.1016/j.ophtha.2018.07.027, 2019.
25. Chitturi SP, Venkatesh R, Mangla R, Parmar Y, Sangoram R, Yadav NK, Chhablani J. REal-world treatment outcomes after delayed intravitreal therapy in center-involving diabetic macular edema – RETORT study. *International Journal of Retina and Vitreous* 9:22 doi.org/10.1186/s40942-023-00463-y, 2023.
26. Chen SN, Chen SJ, Wu TT, Wu WC, Yang CH, Yang CM. Refining vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 261:3659-3670 <https://doi.org/10.1007/s00417-023-06134-w>, 2023.
27. Lim JV, Lee SJ, Sung JY, Kim J, Nam KY. Effect of prophylactic anti-VEGF injections on the prevention of recurrent vitreous hemorrhage in PDR patients after PRP. *Scientific Reports*;12:14484 doi.org/10.1038/s41598-022-17214-y, 2022.
28. Abu-Yaghi, NE, Abu Gharbieh, YA, Al-Amer, AM et al. Characteristics, fates and complications of long-term silicone oil tamponade after pars plana vitrectomy. *BMC Ophthalmol* 20:336 doi.org/10.1186/s12886-020-01608-5, 2020.
29. Mishra C, Meyer JJ. Neovascular Glaucoma. In: *StatPearls, Treasure Island (FL), StatPearls Publishing ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576393/*. Consultato il 16/11/24, 2024.