

# JAMD

THE JOURNAL OF AMD

VOLUME 27 | NUMERO 4 | 2024

POSTE ITALIANE - SPEDIZIONE IN A.P. - ART. 2 COMMA 20/C, LEGGE 662/96 - DIREZIONE COMMERCIALE - NAPOLI | ISSN 2036-363X

THE JOURNAL OF AMD



VOLUME 27

N° 4

2024



## Rivista trimestrale

### Proprietà della testata

AMD - Associazione Medici Diabetologi

### Proprietà letteraria riservata

© AMD - Associazione Medici Diabetologi

### Direzione

J AMD - The Journal of AMD  
Viale delle Milizie, 96 - 00192 Roma

### Editor in Chief

Luca Monge  
amd-to.monge@alma.it

### Direttore Responsabile

Enrico Sbandi

### Editors

Fabio Baccetti  
Andrea Da Porto  
Paolo Di Bartolo  
Maurizio Di Mauro  
Marco Gallo  
Basilio Pintaudi  
Giuseppina Russo

### Coordinamento editoriale

Cristina Ferrero  
c.ferrero@aemmedi.it  
segreteria@aemmedi.it  
Antonio Esposito  
journal@jamd.it

### Editore

Edizioni Idelson Gnocchi 1908 s.r.l.  
Via M. Pietravalle, 85  
80131 Napoli  
info@idelsongnocchi.it  
www.idelsongnocchi.it

### Fondatore

Sandro Gentile

### Art direction e progetto grafico

Marta Monge

### Copyright

Le immagini pubblicate sulla copertina di J AMD sono di proprietà di Marta Monge. Tutti i font utilizzati sono disponibili gratuitamente per l'uso commerciale (credit Jean M. Wojciechowski, Ian Barnard, Eben Sorkin).

### Consiglio direttivo AMD

#### Presidente

Riccardo Candido

#### Vice-Presidente

Salvatore De Cosmo

#### Consiglieri

Fabio Baccetti  
Salvatore Corrao  
Stefano De Riu  
Vera Frison  
Marco Gallo  
Elisa Manicardi  
Lelio Morviducci  
Basilio Pintaudi  
Elisabetta Torlone

#### Segretario

Marcello Monesi

#### Tesoriere

Alessio Lai

### Presidenti regionali

**Abruzzo** A. Minnucci

**Calabria** S. Pacenza

**Campania** V. Guardasole

**Emilia Romagna** F. Pellicano

**Friuli-Venezia Giulia** A. Da Porto

**Lazio** V. Fiore

**Liguria** L. Briatore

**Lombardia** A. Ciucci

**Marche** V. Ronconi

**Molise** M.R. Cristofaro

**Piemonte-Valle d'Aosta** E. Pergolizzi

**Puglia-Basilicata** S. Annese

**Sardegna** P. Pisanu

**Sicilia** G. Papa

**Toscana** C. Lencioni

**Umbria** A. Marinelli Andreoli

**Veneto-Trentino Alto Adige** A. Marangoni

### Registrazione del Tribunale di Napoli

n. 4982 del 17.07.1998

**Finito di stampare  
nel mese di marzo 2025**



# AIUTA LA RICERCA SUL **DIABETE**

Non ti costa nulla  
e puoi aiutare tanto

---

Destina il tuo 5 PER MILLE  
alla FONDAZIONE AMD ONLUS



Indicando questo codice fiscale  
nella tua dichiarazione  
dei redditi:

**FONDAZIONE AMD ONLUS**  
**08387721007**

Oppure effettua la tua donazione  
in favore della ricerca a:

**Fondazione AMD ONLUS -**  
**BANCA INTESA SAN PAOLO -**  
**IT 04 C 03069 09606 100000133012**

Seguici anche sui nostri siti dedicati al diabete e alla prevenzione:  
[www.diabetenograzie.it](http://www.diabetenograzie.it) e [www.diabete.it](http://www.diabete.it)

## Indice

- 213** **EDITORIALE**  
**La cultura della prevenzione – The culture of prevention**  
L. Monge
- 215** **SIMPOSIO**  
**Retinopatia diabetica: dialogo tra specialisti**  
**Diabetologo e Oculista: modelli d'interazione presenti e futuri - Diabetologist and Ophthalmologist: present and future interaction models**  
L. Emanuelli, C.B. Giorda
- 217** **Epidemiologia della Retinopatia Diabetica - Epidemiology of Diabetic Retinopathy**  
F. Pancani
- 222** **Fisiopatologia e aspetti clinici della Retinopatia Diabetica - Diabetic Retinopathy: pathophysiology and clinical features**  
M. Sartore
- 229** **Screening della Retinopatia Diabetica: strumenti, linee guida, percorsi e innovazioni - Diabetic Retinopathy screening: tools, guidelines, paths and innovations**  
F. Romeo
- 234** **Multimodal Imaging nel follow-up della Retinopatia Diabetica iniziale - Multimodal Imaging in the follow-up of early Diabetic Retinopathy**  
A. Piatti
- 240** **Trattamento della Retinopatia Diabetica - Treatment of Diabetic Retinopathy**  
R. Perilli
- 251** **Retinopatia Diabetica: gestione del compenso glicemico e impatto dei nuovi farmaci anti-iperglicemizzanti - Diabetic Retinopathy: management of glycemic control and the impact of new anti-hyperglycemic drugs**  
M. Fosci
- 262** **CASO CLINICO**  
**Effetto antiproteinurico di dulaglutide in IgAN trattata con SGLT2i e RAASi - Antiproteinuric effect of dulaglutide in IgAN treated with SGLT2i and RAASi**  
M.E. Malighetti

- 267** **PUNTO DI VISTA**  
**La vaccinazione come strumento di prevenzione nella persona adulta con diabete: esempio di collaborazione interdisciplinare in un'Azienda Sanitaria Universitaria (ASUGI) - Vaccination as a prevention tool in adults with diabetes: example of interdisciplinary collaboration in a University Healthcare Company**  
A. Breda

## **Temi**

**Farmaci e diabete - Cibo e diabete - Esercizio fisico - Educazione terapeutica - Complicanze microangiopatiche - Complicanze cardiovascolari - Complicanze emergenti (odontostomatologiche, epatiche, cerebrali) - Gravidanza e diabete - Tumori e diabete - Piede diabetico - Anziani e diabete - Tecnologie - Diabete in ospedale - Epidemiologia clinica - Ambiente e diabete - Formazione - Clinical Competence - Modelli assistenziali e organizzazione - Qualità della cura - Economia e politiche sanitarie - Ricerca psicosociale - Intelligenza artificiale e diabete - Real World Evidence**

EDITORIALE

## La cultura della prevenzione

### The culture of prevention

Luca Monge<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Editor in chief JAMD - The journal of AMD.

Corresponding author: [amd-to.monge@alma.it](mailto:amd-to.monge@alma.it)

Al recente incontro annuale di I AM D Family, tenutosi a Roma lo scorso 5 febbraio, il nostro Presidente Riccardo Candido ha precisato in una slide del suo intervento introduttivo al convegno che la missione e il primo obiettivo di AMD sono «la promozione della cultura della prevenzione e cura del diabete». Questo concetto è stato ribadito nel Position paper congiunto con SID sul PNRR in diabetologia e agli Stati generali sul Diabete, in occasione della presentazione dei percorsi di screening.

L'inserimento del termine "prevenzione" nell'ultima versione del nostro Statuto sta a sottolineare la volontà di allargare le nostre attenzioni dalla cura della malattia alla sua prevenzione, intesa anche come "early treatment" della malattia stessa e delle sue complicanze. Lo screening, infatti, è una forma di prevenzione, come afferma l'OMS: «La prevenzione delle malattie non comprende solo misure finalizzate a prevenire l'insorgenza delle malattie, come ad esempio la riduzione dei fattori di rischio, ma riguarda anche misure volte ad arrestare l'evoluzione di una malattia già insorta e a ridurne le conseguenze.»

Come avrete colto dalla copertina, questo numero è monopolizzato dal tema della retinopatia diabetica, affrontato dalla fisiopatologia alla cura. Si tratta della complicanza microangiopatica più tipica del diabete, qualcuno dice la più specifica, o quantomeno la prima a essere identificata come tale. Vale la pena ricordare che la classificazione del diabete attualmente in uso, ratificata dall'OMS nel '99, è stata suggerita proprio sulla base di studi osservazionali che evidenziavano un aumento del rischio di retinopatia diabetica per valori di glicemia prossimi a 126mg/dl.

Negli ultimi anni, il rapido sviluppo tecnologico, insieme ai progressi dell'intelligenza artificiale, ha permesso di migliorare la comprensione dei meccanismi fisiopatologici, affinare la diagnosi precoce e migliorare gli outcome di cura. Ho dunque ritenuto l'articolato Simposio che si presenta in queste pagine di JAMD come un'opportunità preziosa affinché il patrimonio di conoscenze proprio degli oculisti, possa essere sempre più condiviso con i diabetologi in un quadro multidisciplinare e di cura integrata del paziente.

Un ringraziamento particolare va a Carlo Giorda e all'oculista Luigi Emanuelli, che hanno coordinato il simposio, interpretando al meglio questa esigenza. Grazie al loro contributo, oculisti e diabetologi hanno potuto confrontarsi e collaborare, mantenendo le rispettive aree di



OPEN  
ACCESS

**Citation** Monge L. La cultura della prevenzione. JAMD 27:144-145, 2024.

**DOI** 10.36171/jamd24.27.4.1

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Published** March, 2025

**Copyright** © 2024 L. Monge. 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.

competenza ma con una comune visione orientata alla qualità della cura.

Tuttavia, nonostante questi propositi positivi, i dati che abbiamo a disposizione dagli Annali non sono incoraggianti: nel 2023 «Poco meno di un terzo degli assistiti con DM2 è stato sottoposto ad esame del fundus oculi». Il valore rilevato (29,5%) è inferiore di alcuni punti percentuali rispetto al gold standard, rappresentato dal 75° percentile dei “best performers” (36,3%). Anche nel DM1 la situazione non è migliore: sebbene la percentuale di pazienti sottoposti a esame del fundus sia leggermente più alta (37,9%), il gold standard di riferimento rimane comunque superiore (47,1%).

Inoltre, i dati evidenziano un peggioramento rispetto agli anni precedenti: nel 2018, l'esame del fundus oculi era stato eseguito nel 36,6% dei soggetti con DM2 e nel 45,9% di quelli con DM1. Questa tendenza negativa suggerisce una riduzione dell'attenzione allo screening o una crescente difficoltà di accesso alle prestazioni.

Un ostacolo alla prevenzione sorprendentemente deriva dai LEA del 2017, recentemente entrati in vigore. Nei più recenti PDTA, sulla base dell'ampia esperienza nazionale e internazionale, lo screening è stato concepito prevedendo la fotografia digitale del fondo dell'occhio come naturale sostituto dell'esame ambulatoriale del fundus. Tuttavia, questa strategia è ostacolata dalla rimozione della prestazione 95.09.1 “esame del fundus” dai “nuovi” LEA. A partire dal primo gennaio 2025, i nostri pazienti possono accedere all'esame della retina solo tramite la prestazione 95.02 “prima visita oculistica complessiva”, che, pur essendo esente,

comporterà tempi di attesa destinati a diventare insostenibili, a meno di non ricorrere al privato. Per questo motivo, le società scientifiche si sono attivate congiuntamente rivolgendo domanda all'Ufficio 5 del Ministero per l'inserimento della prestazione 95.11 (“fotografia del fundus”) tra quelle esenti per i pazienti affetti da diabete. Ci auguriamo di ricevere presto una risposta positiva.

In questo numero Maria Elena Malighetti presenta un case report su un caso di nefropatia da IgA in un paziente affetto da diabete tipo 2, seguito da alcune considerazioni sul possibile effetto antiproteinurico di un antiperglicemizzante come la dulaglutide.

Infine, in un'epoca segnata da rigurgiti negazionisti e revisionismi, che riguardano non solo la vicenda del COVID-19 ma persino il ruolo delle vaccinazioni come pilastro della prevenzione in sanità pubblica, accogliamo con piacere (e sollievo) l'intervento di Ariella Breda. La sua testimonianza sull'esperienza con i diabetologi nell'Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina ci offre l'opportunità di ribadire la mission di AMD e, in particolare, la “promozione della cultura della prevenzione”.

La prevenzione, in tutte le sue accezioni, deve essere il principio guida del pensiero e, auspichiamo, anche dell'agire diabetologico. Come sottolinea Breda a conclusione del suo intervento: «Oltre ai considerevoli vantaggi per la salute e la qualità di vita dei cittadini, le politiche di prevenzione svolgono un ruolo fondamentale nel rendere la sanità pubblica, e in particolare il nostro SSN, più sostenibile ed efficiente, contribuendo ad abbattere i costi evitabili legati a interventi e terapie.»

Buona lettura.

SIMPOSIO

## Diabetologo e Oculista: modelli d'interazione presenti e futuri

### Diabetologist and Ophthalmologist: present and future interaction models

Luigi Emanuelli<sup>1</sup>, Carlo Giorda<sup>2</sup>

<sup>1</sup>MedyNet poliambulatorio, Torino. <sup>2</sup>Past President Nazionale dell'Associazione Medici Diabetologi.

Corresponding author: [carlogiordaposta@gmail.com](mailto:carlogiordaposta@gmail.com)

Lo screening delle complicanze del diabete è uno strumento essenziale per prevenire e modificare la storia naturale di patologie come la retinopatia diabetica e la collaborazione fra Diabetologo e Oculista ha un'importanza cruciale per stabilire il profilo di rischio del paziente diabetico.

L'esame del fundus oculi offre al Diabetologo dati indispensabili per decifrare e quantificare i danni prodotti dal diabete sul microcircolo retinico e non solo. La presenza di retinopatia diabetica, infatti, è un dato fondamentale per comprendere il livello di danno microangiopatico e la durata della malattia diabetica.

Anche un bilancio della funzione visiva globale è utile per predire il livello di autonomia che il paziente ha e potrà avere nel tempo.

Se l'esame della retina è utile al Diabetologo, dall'altra l'Oculista riceve in cambio dati importanti come il compenso glicemico, metabolico e pressorio, l'utilizzo di farmaci e le loro interazioni, la presenza di altre complicanze legate al diabete, quali quelle cardiache, neurologiche, renali, cutanee.

La collaborazione fra le due discipline è divenuta nel tempo sempre più stretta in virtù delle nuove metodiche d'indagine e di trattamento della retinopatia diabetica che partono dalla terapia laser a quella anti-VEGF o steroidea endovitrea, sino alla terapia laser micropulsata. In particolare, le nuove tecniche di analisi retinografica multimodale stanno letteralmente rivoluzionando la classificazione ormai in uso da molti decenni proponendo la necessità di nuovi screening basati anche sull'analisi della retina periferica ed eseguiti mediante tecnologie dotate di Intelligenza Artificiale.

Anche la recente proposta di una nuova classificazione della retinopatia diabetica e dell'edema maculare mediante angiografia OCT è un esempio della necessità di identificare nuovi profili di rischio, di applicare nuove metodologie di screening e di fornire una nuova gestione a questa grave complicanza del diabete.

L'Intelligenza Artificiale opportunamente guidata da Oculista e Diabetologo fornirà immagini su un supporto comune che permetterà la gestione di quella rilevante percentuale di "positivi ad alto rischio



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Emanuelli L., Giorda C. Diabetologo e Oculista: modelli d'interazione presenti e futuri. JAMD 27:215-216, 2024.

**DOI** 10.36171/jamd.24.27.4.2

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** January, 2025

**Accepted** January, 2025

**Published** March, 2025

**Copyright** © 2024 C. Giorda. 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.

di cecità” da avviare secondo canali preferenziali ai centri oculistici di terzo livello.

È, infine, auspicabile l'utilizzo di una cartella clinica digitale del nostro paziente che unifichi le due figure mediche e standardizzi l'applicazione delle nuove linee guida.

Alla luce di queste considerazioni, lo scopo di questo Simposio è appunto quello di favorire il

dialogo tra specialisti promuovendo in modo congiunto, diabetologi ed oculisti, un up-to-date su questa patologia. Lo screening tempestivo, una precoce e corretta diagnosi così come un adeguato trattamento emergono ancora una volta come passaggi fondamentali per ridurre i danni di questa grave patologia.

SIMPOSIO

## Epidemiologia della Retinopatia Diabetica

### Epidemiology of Diabetic Retinopathy

Francesca Pancani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Diabetologia Aziendale ATNO, Livorno.

Corresponding author: [francesca.pancani@uslnordovest.toscana.it](mailto:francesca.pancani@uslnordovest.toscana.it)

### Abstract

Diabetic retinopathy (DR) is the main ocular complication of diabetes mellitus and represents a problem with a significant social impact, being one of the main causes of blindness and low vision in working age. Its prevalence, which is around 34% of patients with diabetes, is expected to dramatically increase especially in developing countries. Specific screening and treatment strategies will therefore be required. In Italy, according to AMD Annals data, 12.9% of patients examined with type 2 diabetes and 22.8% with type 1 diabetes are affected by DR. This complication recognizes as main risk factors the duration of the disease, the level of glycated hemoglobin, hypertension, dyslipidemia, smoking, pregnancy, type 1 diabetes. The first classification of DR was proposed in 1890 and with the knowledge's progress and different pathological conditions' characterization, many classification systems of varying complexity have alternated over the decades. The most recent classifications, such as the ETDRS and the ICDR severity scale, are currently in use for the classification, management and monitoring of DR. It is desirable to update these classifications particularly with regard to the inclusion of prognostic elements derived from new retinal imaging systems, the evaluation of non-vascular aspects such as Diabetic Retinal Neurodegeneration (DRN), use of information and biomarkers derived from new imaging modalities, greater consideration for diabetic macular oedema as the main cause of visual impairment caused by DR and finally the prognosis of the condition following the available treatments.

**KEY WORDS** diabetic retinopathy; macular oedema; classification.

### Riassunto

La retinopatia diabetica (RD) è la principale complicanza oculare del diabete mellito e rappresenta un problema con impatto sociale significativo, essendo una delle principali cause di cecità ed ipovisione in età lavorativa. La sua prevalenza, che si assesta intorno al 34% dei pazienti con diabete, è prevista in drammatico aumento in articolare nei paesi in via di sviluppo. Sarà pertanto richiesta l'elaborazione di strategie



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Pancani F. Epidemiologia della Retinopatia diabetica. JAMD 27:217-221, 2024.

**DOI** 10.36171/jamd 24.27.4.3

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** November, 2024

**Accepted** January, 2025

**Published** March, 2025

**Copyright** © 2024 F. Pancani. 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.

specifiche di screening e trattamento. In Italia dai dati Annali AMD il 12.9% dei pazienti esaminati con diabete tipo 2 e il 22.8% con diabete tipo 1 risulta affetto da RD. Tale complicanza riconosce come principali fattori di rischio la durata di malattia, il livello di emoglobina glicata, ipertensione arteriosa, dislipidemia, fumo, gravidanza, diabete tipo 1. La prima classificazione della RD è stata proposta nel 1890 e con il progresso delle conoscenze e la caratterizzazione dei diversi quadri patologici si sono avvicinate nei decenni molti sistemi classificativi di varia complessità. Le classificazioni più recenti come l'ETDRS e la ICDR severity scale sono correntemente in uso per inquadramento, guida alla gestione e monitoraggio della RD. È auspicabile l'aggiornamento di tali classificazioni in particolare riguardo l'inclusione di elementi prognostici derivati dagli attuali sistemi di imaging retinico, la valutazione degli aspetti non vascolari come la Neurodegenerazione Retinica Diabetica (DRN), l'utilizzo di informazioni e biomarcatori derivati dalle nuove modalità di imaging disponibili, la maggiore considerazione per l'edema maculare diabetico in quanto principale causa di riduzione del visus causata da RD ed infine la prognosi del quadro in seguito ai trattamenti disponibili. Parole chiave: retinopatia diabetica; edema maculare; classificazione.

## Introduzione

La retinopatia diabetica (RD) è la principale complicanza oculare del diabete mellito e rappresenta un problema con impatto significativo sulla salute a livello globale. Essa colpisce il 30-40% dei soggetti affetti da diabete<sup>(1,2)</sup>. A livello mondiale più di circa 100 milioni di individui hanno la RD, che è una causa principale di cecità e ipovisione in particolare in età lavorativa<sup>(1,3)</sup>.

Tuttavia, parte della perdita di vista legata alla RD è prevenibile ed i tassi di perdita di visione legata al diabete sono in riduzione negli ultimi decenni<sup>(4,5)</sup>.

## Tendenze internazionali

La prevalenza di RD, in accordo con i dati ricavati da una recente metanalisi condotta su studi internazionali di prevalenza, si attesta al 34.6% dei pazienti con diabete (95% CI 34.5–34.8), la forma proliferante è presente nel 6.96% (6.87–7.04) dei pazienti e l'edema maculare diabetico (DME) nel 6.81% (6.74–6.89).

A livello globale la prevalenza della RD è prevista in aumento significativo; si prevede che, se essa colpirà 103 milioni di individui nel 2020, tale numero salirà a 130 milioni nel 2030 e a 161 milioni nel 2045<sup>(6)</sup>. Tali proiezioni dipendono da vari fattori, tra cui la crescente prevalenza di diabete a livello mondiale, i cambiamenti negli stili di vita, l'aumento dell'invecchiamento e dell'aspettativa di vita.

Questo incremento di circa il 25% in 10 anni rappresenterà sicuramente una prova per i sistemi e le risorse della Sanità che sono già attualmente in difficoltà. Anche la prevalenza del DME prevede l'aumento del 25% raggiungendo 24 milioni di individui nel 2030, con ulteriori costi sanitari significativi.

Mentre i tassi di incremento nel Nord America e Europa appaiono relativamente bassi, tra 10.8 e 18%, quelli dei Paesi in via di sviluppo (Pacifico occidentale, Centro e Sud America, Asia, Africa e Medioriente) sono molto elevati raggiungendo valori dal 20.6% al 47.2%. In termini assoluti, gli incrementi maggiori si registreranno nel Medioriente, nell'Africa del Nord e nelle aree del Pacifico dove il numero di persone con RD è atteso raggiungere i 6 milioni in ognuna delle regioni. Questa variazione della distribuzione dei casi di retinopatia richiederà l'elaborazione di specifiche strategie di screening e terapia per queste aree.

## Tendenze nazionali

In Italia non abbiamo dati nazionali sulla prevalenza e incidenza della cecità legale dovuta a RD, e non esiste un registro nazionale dei pazienti con DM<sup>(7)</sup>. Tuttavia, diversi studi hanno riportato la prevalenza e l'incidenza della RD da studi basati sulla popolazione geograficamente limitata<sup>(8-10)</sup>. In uno di questi studi, 1321 pazienti con diabete sono stati esaminati per RD nella Regione Veneto. La prevalenza della RD era del 26,2% (24,4% background e 1,8% proliferante) come riportato nel 1991<sup>(8)</sup>. Nella provincia di Torino, la RD è stata la seconda causa più comune di cecità bilaterale (13,1%) in 4549 residenti certificati ciechi tra il 1967 e il 1991<sup>(9)</sup>. Dei 6857 pazienti consecutivi visitati tra il 1992 e il 2003, la prevalenza della DR è stata del 39% (19% DR lieve non proliferante (NPDR), 11% NPDR moderata e più grave nei restanti casi)<sup>(11)</sup>.

Nella provincia di Viterbo nel 2002, la RD era la quarta causa di cecità, rappresentando il 15% dei casi<sup>(12)</sup>. Con una diagnosi di diabete dopo i 30 anni di età, la prevalenza di RD era il 20% dopo 5 anni, il 40-50%

dopo 10 anni e >90% dopo 20 anni di malattia<sup>(9)</sup>, con un'incidenza cumulativa che variava dal 34% al 59% durante un periodo di quattro anni, a seconda dell'età del paziente e della gravità della malattia<sup>(8,9)</sup>. Complessivamente la RD risultava responsabile del 13% dei casi di grave deficit visivo in Italia.

La dimensione italiana attuale della RD è stata recentemente descritta dagli Annali AMD<sup>(13)</sup> che hanno coinvolto oltre 600.000 pazienti seguiti da 296 centri diabetologici italiani. Dai dati degli Annali AMD 2023 apprendiamo che il 29.5% dei pazienti con diabete tipo 2 ed il 37.9% dei pazienti con diabete tipo 1 sono stati sottoposti nel corso dell'anno a screening per retinopatia (valori ancora inferiori di diversi punti rispetto al "gold standard" per questi indicatori di processo che risultano essere rispettivamente 36.3% e 47.1%). Su questa popolazione sottoposta a screening, sempre gli Annali ci dicono che il 12.9% dei pazienti esaminati con diabete tipo 2 e il 22.8% dei pazienti esaminati con diabete tipo 1 è risultato affetto da questa complicanza.

La presenza di compromissione maculare è risultata nell'1.5% nel diabete tipo 2 e del 3.2% nel diabete tipo 1. Quadri di cecità sono emersi rispettivamente nello 0.2% dei pazienti tipo 2 e nello 0.1% nel tipo 1 (Tabella 1).

## Fattori di rischio

I principali fattori di rischio associati allo sviluppo di RD sono i seguenti.

- La durata del diabete: più lunga è la durata di malattia, maggiore il rischio di RD.
- I livelli di emoglobina glicata: un controllo subottimale della glicemia aumenta significativamente il rischio di RD.

- La pressione arteriosa: l'ipertensione aumenta il rischio di progressione della RD.
- Dislipidemia: alterazioni dell'assetto lipidico sono associati ad una maggiore probabilità di sviluppare RD.
- Fumo: il fumo di sigaretta accelera la progressione della RD.
- Gravidanza: le donne con diabete in gravidanza sono a rischio di sviluppare RD o di subire progressione di una RD preesistente.
- Essere affetti da diabete tipo 1 rispetto al tipo 2: la quasi totalità dei pazienti con diabete di tipo 1 sviluppa la retinopatia a 20 anni dalla diagnosi, nella metà dei casi in forma proliferante.

La prevalenza della RD è trascurabile nei giovani con diabete di durata inferiore ai 5 anni ed in età prepubere. Quando il diabete è diagnosticato dopo i 30 anni di età, la prevalenza di retinopatia è del 20% dopo 5 anni di malattia, 40-50% dopo 10 anni e oltre il 90% dopo i 20 anni<sup>(14)</sup>.

## Evoluzione delle classificazioni della retinopatia diabetica

Julius Hirschberg propose la prima classificazione della RD nel 1890, suddividendola in 3 tipi: retinite centrale punctata (che colpiva principalmente il polo posteriore), retinite emorragica e altre manifestazioni retiniche<sup>(15)</sup>. "Retinite diabetica" era un termine derivato dall'idea che l'essudazione fosse correlata al quadro infiammatorio. Da allora numerosi sistemi di classificazioni si sono succeduti<sup>(16-21)</sup> con progressiva caratterizzazione delle lesioni presenti nei vari quadri clinici. Nel 1991, con l'Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)<sup>(22)</sup>, venne introdotta la valutazione della sede, dell'estensione e della gravità dell'ispessimento retinico nell'edema maculare (edema maculare clinicamente significativo CSME), oltre alla presenza di altre lesioni del fondo oculare, come emorragie/microaneurismi, alterazioni venose a collana, essudati duri, IRMA e neovascolarizzazioni. Con la classificazione ETDRS si individuavano quattro stadi di severità da lieve a severa e infine lo stadio di retinopatia proliferante anch'esso suddiviso in quattro stadi da lieve ad avanzata.

Un'importante alternativa fu proposta dal gruppo di studio del Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR). The WESDR fu uno studio

**Tabella 1 |** Dati Annali AMD 2023 sulla Retinopatia Diabetica.

Retinopatia Diabetica	T2DM (N)	%	T1DM (N)	%
Assente	147.385	87.1	12.470	77.2
Non proliferante	13.876	8.2	2.391	14.8
Pre-proliferante	1.015	0.6	162	1.0
Proliferante	1.015	0.6	291	1.8
Cecità	338	0.2	16	0.1
Laser trattata	2.031	1.2	630	3.9
Oftalmopatia	3.384	2.0	194	1.2
Maculopatia	8.597	1.5	1.364	3.2

longitudinale di coorte in 11 paesi del Wisconsin del sud dal 1979 al 1989<sup>(23-25)</sup> che incluse 1210 pazienti diabetici giovani (età < 30 anni) e 1780 pazienti diabetici più anziani (età ≥ 30 anni) dal 1980 al 1982. Nei decenni successivi questa coorte di diabetici fu sistematicamente esaminata per RD e per i fattori di rischio associati<sup>(26-35)</sup>. La RD fu valutata con un sistema più semplice rispetto alla classificazione EDTRS<sup>(36)</sup>, con 7 livelli di severità rispetto a 14. Per validare la nuova classificazione vennero classificati 4.604 occhi con entrambi i sistemi e fu dimostrato accordo del 78.3%<sup>(37)</sup>. La ETDRS severity scale è stata infine semplificata nella International Clinical Diabetic Retinopathy (ICDR) severity scale, per un uso clinicamente più facile. The ICDR severity scale distingue 14 livelli di severità della classificazione ETDRS in 5 livelli (Tabella 2). Per la semplicità di utilizzo alcune linee guida internazionali per il management della RD come l'International Council of Ophthalmology (ICO), usano la classificazione ICDR severity scale per la gestione e il monitoraggio della RD<sup>(38)</sup>. In conseguenza dei progressi nell'ambito della RD, anche i sistemi di stadiazione dovranno essere aggiornati<sup>(29,30,39)</sup>. Infatti, l'ETDRS e l'ICDR, attualmente in uso sebbene datati di 20-30 anni, presentano alcuni limiti<sup>(30)</sup>. I principali punti che necessitano un aggiornamento sono: l'inclusione di elementi prognostici derivati dagli attuali sistemi di imaging retinico Ultra Wide Field (UWF); la valutazione degli aspetti non vascolari della malattia retinica diabetica, come la Neurodegenerazione Retinica Diabetica (DRN); l'utilizzo di informazioni e biomarcatori derivati dalle nuove modalità di imaging disponibili, come la Tomografia a Coerenza Ottica (OCT) e la Angio-Tomografia a Coerenza Ottica (OCTA); una maggiore considerazione per il DME che attualmente è la principale causa di riduzione del visus causata da retinopatia diabetica e la cui presenza guida le decisioni terapeutiche; la prognosi del quadro in seguito ai trattamenti disponibili.

**Tabella 2 |** Classificazione ICDR (International Classification of Diabetic Retinopathy) e corrispondenza con i livelli ETDRS.

Livello di severità ICDR	Livello di severità ETDRS
0: non retinopatia	livello 10
1: retinopatia lieve	livello 20
2: retinopatia moderata	livello 35,43, 57
3: retinopatia non proliferante severa o pre proliferante	livello 53
4: retinopatia proliferante	Livello 60, 61, 65, 71, 75, 81, 85

Sono in atto importanti sforzi internazionali per aggiornare il sistema di classificazione della RD. Tra questi il Diabetic Retinal Disease Staging System Update Effort, un progetto con lo scopo di prevenire la perdita visiva causata dal diabete<sup>(40)</sup>. È necessario ancora ampliare la letteratura per ottenere una classificazione aggiornata e basata sulle evidenze disponibili.

## Bibliografia

1. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 35:556–64. doi: 10.2337/dc11-1909, 2012.
2. Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R, Taylor HR, Zimmet PZ, Shaw JE. Prevalence of diabetic retinopathy in type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabetes Med* 30:387–98. doi: 10.1111/dme.12119, 2013.
3. Ting DSW, Cheung GCM, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 44:260–77. doi: 10.1111/ceo.12696, 2016.
4. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, Larsen M, Flynn H, Hernandez-Medina M, et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 32:2307–13. doi: 10.2337/dc09-0615, 2009.
5. Sabanayagam C, Yip W, Ting DSW, Tan G, Wong TY. Ten emerging trends in the epidemiology of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol* 23:209–22. doi: 10.1080/09286586.2016.1193618, 2016.
6. Teo ZL, Tham Y-C, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 128:1580–91. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027, 2021.
7. Disoteo O, Grimaldi F, Papini E, Attanasio R, Tonutti L, Pellegrini MA, Guglielmi R, Borretta G. State-of-the-Art Review on Diabetes Care in Italy. *Annals of global health*, 81(6), 803–813. <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2015.12.013>, 2015.
8. Segato T, Midena E, Grigoletto F, Zucchetto M, Fedele D, Piermarocchi S, Crepaldi G. The epidemiology and prevalence of diabetic retinopathy in the Veneto region of north east Italy. *Veneto Group for Diabetic Retinopathy. Diabet Med* 8 Spec No:S11-6. doi: 10.1111/j.1464-5491.1991.tb02149.x, 1991.
9. Porta M, Tomalino MG, Santoro F, Ghigo LD, Cairo M, Aimone M, Pietragalla GB, Passera P, Montanaro M, Molinatti GM. Diabetic retinopathy as a cause of blindness in the province of Turin, north-west Italy, in 1967-1991. *Diabet Med* 12(4):355-61. doi: 10.1111/j.1464-5491.1995.tb00492.x, 1995.
10. Nicolucci A, Scorpiglione N, Belfiglio M, Carinci F, Cavaliere D, el-Shazly M, Labbrozzi D, Mari E, Massi Benedetti M, Tognoni G. Patterns of care an Italian diabetic population. The Italian Study Group for the Implementation of the St. Vincent Declaration, Società Italiana di Diabetologia, Associazione Medici Diabetologi. *Diabet Med* 14(2):158-66. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199702)14:2<158:AID-DIA319>3.0.CO;2-2, 1997.

11. Porta M and Taulaigo AV. "The changing role of the endocrinologist in the care of patients with diabetic retinopathy." *Endocrine* vol. 46,2 199-208. doi:10.1007/s12020-013-0119-4, 2014.
12. Cruciani F, Abdolrahimzadeh S, Vicari A, Amore FM, Di Pillo S, Mazzeo L. Causes of blind certification in an Italian province and comparison with other European countries. *La Clinica terapeutica*, 161(1), e11–e16, 2010.
13. Annali AMD 2023. Available at: <https://aemmedi.it/nuovi-annali-amd-2023/> (Accessed December 1, 2021).
14. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 35(3):556-564. doi: 10.2337/dc11-1909, 2012.
15. Hirschberg J. Über diabetische netzhautentzündung. *Dtsch Med Wochenschr* 13:1181, 1890.
16. Wagener HP, Dry TJS, Wilder RM. Retinitis in diabetes. *N Engl J Med* 211(25):1131–7. doi: 10.1056/NEJM193412202112502, 1934.
17. Ballantyne AJ, Loewenstein A. Exudates in diabetic retinopathy. *Trans Ophthalmol Soc* 63:95, 1943.
18. Scott GI. Ocular complications of diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 37:705–15. doi: 10.1136/bjo.37.12.705, 1953.
19. Keen H. The prevalence of blindness in diabetics. *J R Coll Physicians Lond* 7(1):53-60, 1972.
20. Inglesby DV, Turner GS, Schulenburg WE, Kohner EM. Photo-coagulation for peripheral neovascularisation in diabetes. *Br J Ophthalmol* 69(3):157–61. doi: 10.1136/bjo.69.3.157, 1985.
21. Diabetic retinopathy study. Report Number 6. Design, methods, and baseline results. Report Number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Prepared by the Diabetic Retinopathy Investigative ophthalmology & visual science, 21(1 Pt 2), 1-226, 1981.
22. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs– an extension of the modified airlie house classification. ETDRS report number 10. early treatment diabetic retinopathy study research group. *Ophthalmology* 98(5 Suppl):786–806. doi: 10.1016/S0161-6420(13)38012-9, 1991.
23. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 102(4):520–6. doi: 10.1001/archophth.1984.01040030398010, 1984.
24. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 102(4):527–32. doi: 10.1001/archophth.1984.01040030405011, 1984.
25. Klein R, Klein BE, Moss SE, DeMets DL, Kaufman I, Voss PS. Prevalence of diabetes mellitus in southern Wisconsin. *Am J Epidemiol* 119(1):54–61. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113725, 1984.
26. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. x. four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol* 107(2):244–9. doi: 10.1001/archophth.1989.01070010250031, 1989.
27. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XIV. ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 112(9):1217–28. doi: 10.1001/archophth.1994.01090210105023, 1994.
28. Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XVI. the relationship of c-peptide to the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Diabetes* 44(7):796–801. doi: 10.2337/diab.44.7.796, 1995.
29. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XVII. the 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 105(10):1801–15. doi: 10.1016/s0161-6420(98)91020-x, 1998.
30. Moss SE, Klein R, Klein BE. The incidence of vision loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 95(10):1340–8. doi: 10.1016/s0161-6420(88)32991-x, 1988.
31. Moss SE, Klein R, Klein BE. Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 101(6):1061–70. doi: 10.1016/s0161-6420(94) 31217-6, 1994.
32. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 105(6):998–1003. doi: 10.1016/s0161-6420(98) 96025-0, 1998.
33. Klein BE, Klein R, McBride PE, Cruickshanks KJ, Palta M, Knudtson MD, et al. Cardiovascular disease, mortality, and retinal microvascular characteristics in type 1 diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med* 164(17):1917–24. doi: 10.1001/archinte.164.17.1917, 2004.
34. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XXII the twenty-Five-Year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 115(11):1859–68. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.08.023, 2008.
35. Klein BEK, Horak KL, Maynard JD, Lee KE, Klein R. Association of skin intrinsic fluorescence with retinal microvascular complications of long term type 1 diabetes in the Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol* 24(4):211–6. doi: 10.1080/09286586.2016.1269934, 2017.
36. University of Maryland School of Medicine, Department of Epidemiology and Preventive Medicine. Early treatment diabetic retinopathy study. Manual of Operations, pp. 1-15. Baltimore: ETDRS Coordinating Center, 1980.
37. Klein R, Klein BE, Magli YL, Brothers RJ, Meuer SM, Moss SE, et al. An alternative method of grading diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 93 (9):1183–7. doi: 10.1016/s0161-6420(86)33606-6, 1986.
38. International council of ophthalmology. ICO guidelines for diabetic eye care. Available at: <http://www.icoph.org/downloads/> (Accessed December 1, 2021), 2021.
39. Silva PS, Cavallerano JD, Haddad NM, Kwak H, Dyer KH, Omar AF, et al. Peripheral lesions identified on ultrawide field imaging predict increased risk of diabetic retinopathy progression over 4 years. *Ophthalmology* 122(5):949– 56. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.008, 2015.
40. Tan TE, Jampol LM, Ferris FL, Tadayoni R, Sadda SR, Chong V, Domalpally A, Blodi BL, Duh EJ, Curcio CA, Antonetti DA, Dutta S, Levine SR, Sun JK, Gardner TW, Wong TY. Imaging Modalities for Assessing the Vascular Component of Diabetic Retinal Disease: review and consensus for an Updated Staging System. *Ophthalmology science*, 4(3), 100449. <https://doi.org/10.1016/j.xops.2023.100449>, 2023.

SIMPOSIO

## Fisiopatologia e aspetti clinici della Retinopatia Diabetica

### Diabetic Retinopathy: pathophysiology and clinical features

**Mauro Sartore**<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oculistica, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR).

Corresponding author: [mauro.sartore@gmail.com](mailto:mauro.sartore@gmail.com)

### Abstract

The pathophysiology of diabetic retinopathy is not fully understood even if breakdown of the blood retinal barrier plays the most important role in macular edema. Loss of retinal vascular pericytes, thickening of the vascular endothelium basement membrane and alteration in retinal blood flow represent only few mechanisms in diabetic retinopathy disease. New evidences showed that in addition to vascular mechanism, inflammation and neurodegeneration may contribute in pathophysiology of diabetic retinopathy, opening the chance for new therapeutic targets in the future of diabetic retinopathy treatment.

**KEY WORDS** pathophysiology, macular edema, vascular pathology, inflammation, retinal neurodegeneration



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Sartore M. Fisiopatologia e aspetti clinici della retinopatia diabetica. JAMD 27:222–228, 2024.

**DOI** 10.36171/jamd.24.27.4.4

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** January, 2025

**Accepted** February, 2025

**Published** March, 2025

**Copyright** © 2024 M. Sartore. 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

La fisiopatologia della retinopatia diabetica non è mai stata completamente chiarita anche se una rottura a carico delle barriere emato-retiniche rappresenta la chiave di formazione dell'edema maculare e delle alterazioni microvascolari della retinopatia diabetica. Alterazioni a carico dei periciti vascolari, l'ispessimento della membrana basale e le alterazioni del flusso sanguigno rappresentano solo alcuni dei meccanismi implicati nella formazione dei danni retinici. Ulteriori conoscenze hanno dimostrato che il meccanismo vascolare è solo uno dei meccanismi fisiopatologici implicati nella malattia, oltre al meccanismo infiammatorio e neurodegenerativo. Questi ultimi concorrono infatti alla produzione del danno finale indotto dalla retinopatia diabetica, aprendo le porte a futuri nuovi target nel trattamento della retinopatia diabetica.

**PAROLE CHIAVE** fisiopatologia, edema maculare, patologia vascolare, infiammazione, neurodegenerazione retinica

### Introduzione

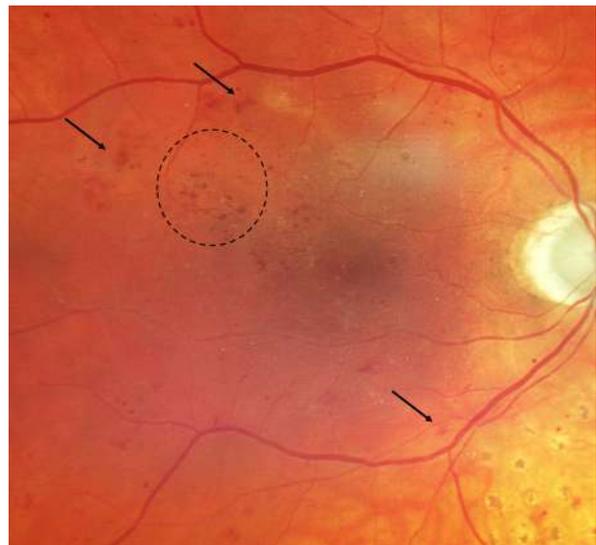
La retinopatia diabetica (RD) rappresenta una delle principali complicanze del diabete e la maculopatia diabetica la principale causa di per-

dita visiva nella popolazione in età lavorativa. La RD viene clinicamente suddivisa in retinopatia diabetica non proliferante (RDNP) e retinopatia diabetica proliferante (RDP). La RDNP rappresenta lo stadio iniziale della RD e si caratterizza per aumento della permeabilità vascolare e occlusione capillare dei vasi retinici. La RDP rappresenta invece uno stadio avanzato della RD e si caratterizza per la comparsa di neovasi, emorragie e negli stadi terminali con distacco di retina trazionale e può portare a grave perdita visiva, spesso irreversibile. La causa più comune di calo visivo in paziente con RD resta l'edema maculare diabetico, causato da una rottura della barriera emato-retinica con conseguente accumulo di liquidi intraretinico o sottoretinico in sede maculare. Le attuali terapie mirano a gestire le complicanze vascolari attraverso l'uso di iniezioni intravitreali con anti-VEGF, laser diretto su danni microvascolari o chirurgia vitreo-retinica, ma ognuno di questi trattamenti evidenzia dei limiti. Studi atti a comprendere gli esatti meccanismi fisiopatologici che sottendono la RD potrebbero pertanto portare ad individuare nuove strategie di trattamento.

## Diabete e danno retinico microvascolare

La RD è da molto tempo riconosciuta come una malattia microvascolare. L'iperglicemia gioca un ruolo chiave nella patologia e i primi effetti istopatologici a livello dell'occhio includono la perdita di periciti, l'ispessimento della membrana basale e alterazioni del flusso sanguigno<sup>(1,2)</sup>. Questo tipo di cambiamenti vengono interpretati come modificazioni in grado di migliorare il metabolismo cellulare retinico nei soggetti con diabete<sup>(3)</sup>. Con l'incremento nel tempo della perdita dei periciti, la parete dei vasi tende ad indebolirsi portando a protrusione localizzata delle pareti capillari. Questo processo porta alla formazione di microaneurismi che rappresentano il primo segno clinico della RD<sup>(4)</sup>. Clinicamente i microaneurismi sembrano delle piccole emorragie retiniche e spesso risulta difficile distinguere gli uni dalle altre al punto che frequentemente vengono descritti come "emorragie e microaneurismi" all'esame del fundus oculare. Se un microaneurisma si rompe esita in piccole emorragie che se presenti negli strati retinici più profondi assumono un aspetto tondeggiano definito "a stampo", se invece interessano gli strati delle fibre più superficiali assumono un aspetto definito "a fiamma" (Figura 1). Oltre alla perdita di periciti, l'ispessimento

della membrana basale e l'apoptosi delle cellule endoteliali concorrono insieme all'alterazione della barriera emato-retinica (BER), struttura anatomica definita come il sistema di cellule strettamente legate tra di loro per impedire a liquidi e determinate molecole di passare dai vasi, all'interno del tessuto retinico. La BER si divide in BER interna e in BER esterna. L'epitelio pigmentato retinico è lo strato monocellulare più profondo della retina, formato da cellule poliedriche, più rappresentate nella regione centrale maculare. Le cellule mostrano una porzione basale esterna, rivolta verso lo strato di quella che viene definita la tonaca vascolare dell'occhio, ossia la coroide, e una porzione interna rivolta verso lo strato dei fotorecettori retinici. Queste cellule sono strettamente unite tra di loro da complessi tipo zonula adherens e zona occludens. Questo tipo di giunzioni impediscono il passaggio di macromolecole, acqua e ioni dalla coroide alla retina, formando quella che è stata definita la BER esterna. La retina, che è formata da un insieme piuttosto spesso di dieci strati, risulta inoltre irrorata da due distinti sistemi vascolari: il sistema vascolare retinico e quello ciliare. L'epitelio pigmentato e verosimilmente i primi tre strati retinici più esterni, ossia lo strato dei coni e dei bastoncelli, la membrana limitante esterna e lo strato nucleare esterno, vengono irrorati dalla circolazione coroideale attraverso un trasporto attivo dalla coroide alla retina. Gli altri strati retinici vengono nutriti mediante due sistemi di reti capillari, una più profonda a livello dello strato denominato plessiforme



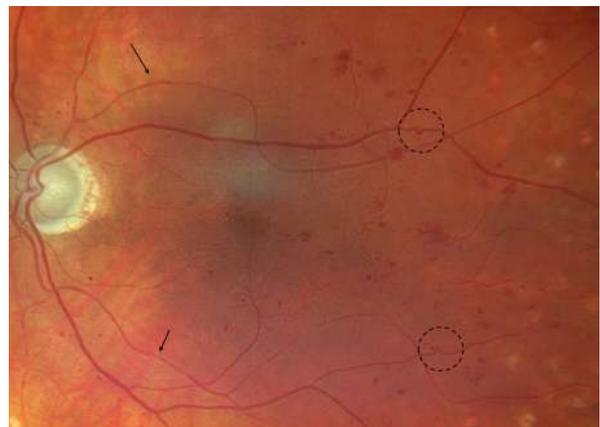
**Figura 1** | Retinografia a colori di un paziente con retinopatia diabetica non proliferante. Notare la presenza di microaneurismi ed emorragie "a stampo" (cerchio tratteggiato) e di emorragie a bordi più sfumati dette "a fiamma" (frecce nere).

me esterno e una più superficiale rivolta la camera vitrea e presente a livello dello strato delle fibre nervose. La peculiarità è che la regione maculare viene riccamente vascolarizzata eccetto per la zona centrale che si chiama fovea, area avascolare di piccole dimensioni di circa 500  $\mu\text{m}$  di diametro, sede della visione distinta. I capillari retinici risultano formati da cellule endoteliali che rivestono la parete interna dei vasi e sono strettamente unite da tight junctions, poggiano su una membrana basale ed all'esterno troviamo i periciti. Questa particolare struttura dei capillari li rende impermeabili al passaggio di liquidi e molecole formando così la BER interna<sup>(5)</sup>. Alterazioni della BER interna ed esterna possono portare ad un aumento della permeabilità vascolare<sup>(6,7)</sup> con conseguente perdita di sangue o plasma dai vasi retinici che portano a formazione di emorragie intraretiniche, edema retinico ed essudati duri<sup>(8)</sup> (Figura 2). Una perdita visiva può esserci nel caso in cui la macula con la sua zona centrale, la fovea, sia coinvolta. Quando si verifica un edema maculare in corso di retinopatia diabetica, si può formare un accumulo di liquidi sia a livello intracellulare sia a livello extracellulare. L'edema indotto da un accumulo di liquidi intracellulari viene definito come edema citotossico, mentre l'accumulo di liquidi nello spazio interstiziale extracellulare viene definito come edema vasogenico. Nei pazienti con edema maculare diabetico si trovano entrambe le forme di edema: l'edema citotossico compare nelle forme iniziali della retinopatia diabetica, l'edema vasogenico in quelle più tardive<sup>(9)</sup>. Con il passare del tempo l'aumento della perdita delle cellule endoteliali può condurre ad un restringimento dei vasi retinici, con con-



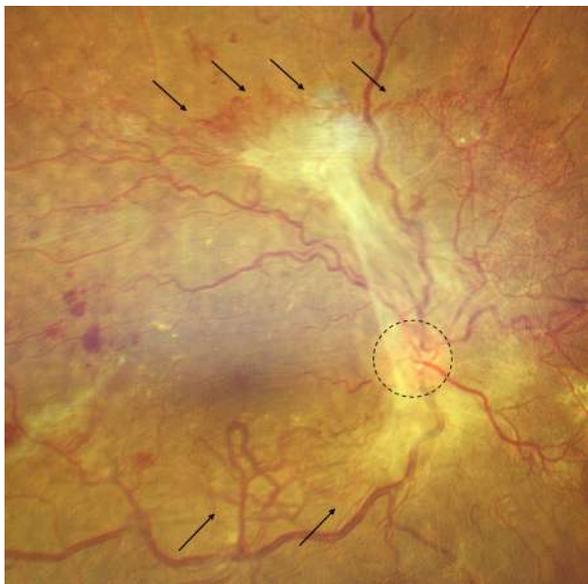
**Figura 2** | Retinografia a colori di un paziente con retinopatia diabetica non proliferante. Notare la presenza di lesioni biancastre a margini sfumati e di aspetto “soffice” denominate noduli cotonosi (cerchio tratteggiato) e di alcune lesioni biancastre a margini netti denominate essudati duri (rettangolo tratteggiato).

seguinte riduzione della perfusione del tessuto retinico che può portare a chiusura dei capillari retinici creando ischemia. L'ischemia dell'area maculare foveale rappresenta una delle maggiori complicanze della retinopatia diabetica con perdita irreversibile del visus. I restringimenti vascolari localizzati lungo i vari vasi della retina, possono susseguirsi alternandosi a dilatazioni e formando i “venous beading” o vene a corona di rosario, che denotano scarsa circolazione retinica. Le difficoltà circolatorie che si formano in queste condizioni possono portare inoltre ad altre anomalie vascolari come anomalie di calibro, loop vascolari e anomalie vascolari intraretiniche (IRMA) che rappresentano degli shunts vascolari. Frequentemente gli IRMA si trovano vicino ai “noduli cotonosi”, degli essudati di aspetto cotonoso che rappresentano microinfarti delle fibre nervose (Figure 2, 3). L'ischemia retinica derivante dai danni vascolari, risulta un potente stimolante che porta alla sovra-regolazione del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) attraverso l'attivazione del fattore inducibile dall'ipossia (HIF-1)<sup>(10)</sup>. Oltre a questa via si ritiene che il diabete sia in grado di indurre un aumento della fosfolipasi A2 (PLA2) in grado di aumentare il VEGF<sup>(11)</sup>. Da studi condotti, si è evidenziato come il VEGF sia in grado di aumentare la permeabilità vascolare mediante un meccanismo di fosforilazione delle giunzioni strette a carico di alcune proteine come l'occludina e zona occludens-1<sup>(12)</sup>. Infatti, l'inibizione alla formazione di molecole angiogeniche come il VEGF, può ridurre lo stimolo di neovascolarizzazione retinica e lo stimolo di aumento della permeabilità vascolare retinica<sup>(13,14)</sup>. L'apoptosi dei periciti e livelli elevati di VEGF portano alla formazione di neovasi, definita come neovascolarizzazione retinica, come tentativo della retina ipossica di riprofonder-



**Figura 3** | Retinografia a colori di un paziente con retinopatia diabetica non proliferante. Notare la presenza di restringimenti vascolari (frecche nere) e loop vascolari (cerchio tratteggiato).

si. La formazione di questi neovasi configura la RDP che può portare a gravi perdite visive<sup>(15-18)</sup>. I neovasi che si formano mediante questa via si caratterizzano per propensione alla rottura riportando nuovamente la retina all'ischemia e generando così un ciclo vizioso. I neovasi tendono a formarsi in regioni di forte adesione vitreo-retinica come in corrispondenza del nervo ottico (neovasi epipapillari) e dei vasi che formano le arcate vascolari (neovasi epiretinici) (Figura 4). La corticale del vitreo viene utilizzata da impalcatura per la formazione dei neovasi che tendono in un successivo momento ad estendersi alla periferia retinica sotto forma di tessuto fibrovascolare. Quando i fattori di crescita angiogenici raggiungono elevate concentrazioni possono aumentare anche a livello della camera anteriore dell'occhio portando a formazione di neovasi iridei e all'angolo camerulare con conseguente glaucoma neovascolare<sup>(19-21)</sup>. Come già detto, la formazione di neovasi in corso di RD genera vasi fragili con elevata tendenza al sanguinamento che può esitare in emorragie preretiniche ed emorragie vitreali dette "emovitreo" (Figura 5)<sup>(22)</sup>. Questo tipo di emorragie non inducono danni a livello retinico ma sono in grado di indurre un importante calo visivo a causa del blocco dell'asse visivo. A seconda della quantità di sangue che si riversa nel vitreo, l'emovitreo può andare incontro a riassorbimento spontaneo portando

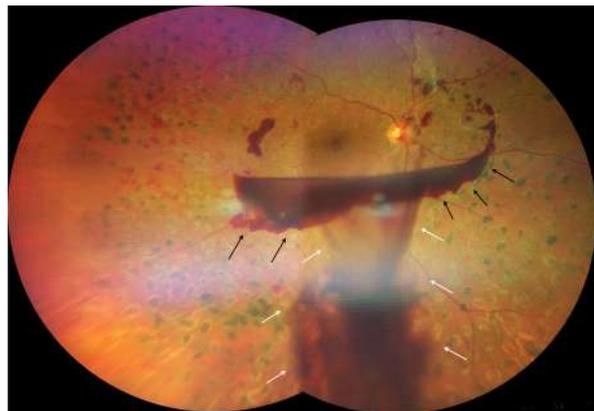


**Figura 4** | Retinografia a colori di un paziente con retinopatia diabetica proliferante. La testa del nervo ottico (cerchio tratteggiato) risulta difficilmente identificabile per la presenza di neovasi epipapillari inclusi in tessuto fibrovascolare di aspetto biancastro. Fronde floride di neovasi epiretinici si estendono lungo i principali vasi retinici che formano le arcate vascolari (freccie nere).

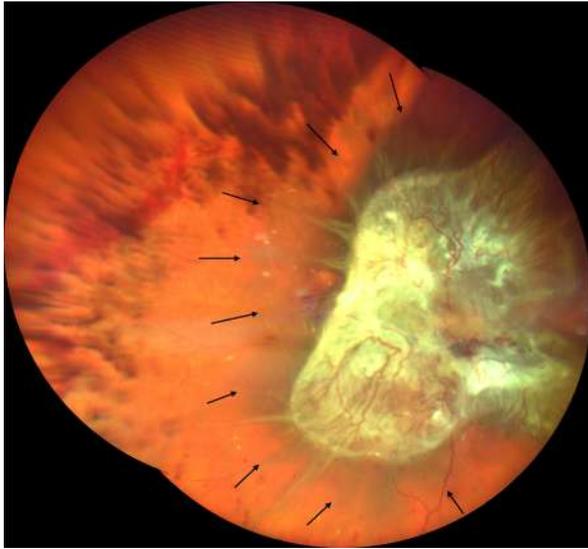
a miglioramento visivo. I neovasi epiretinici ed epipapillari possono nel tempo andare incontro a processi fibrotici in grado di indurre delle contrazioni. Queste contrazioni possono determinare distacchi di retina associati o meno a rotture retiniche, con conseguenti cali della vista anche permanenti (Figura 6)<sup>(23-25)</sup>.

## Inflammatione

È ormai noto da molti anni che l'infiammazione gioca un ruolo chiave nella patogenesi della RD. Un'infiammazione cronica di grado lieve è stata identificata in tutti gli stadi della RD<sup>(26)</sup>. Un aumento dell'adesione dei leucociti è stata rilevata dopo soli tre giorni dall'induzione del diabete nei ratti<sup>(27)</sup>. Una leucostasi, ossia un accumulo di globuli bianchi mediato da adesioni leucocito-endoteliali, causa occlusioni di capillari retinici indotte da monociti e granulociti. Questa aumentata adesione dei leucociti è in grado di indurre un danno endoteliale e rottura della BER, determinando una retinopatia<sup>(27,28)</sup>. Vari tipi di fattori come il fattore di necrosi tumorale (TNF), molecole di adesione intracellulare 1, interleuchine (IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8) e il ligando delle chemochine CC (CCL2), hanno tutti un ruolo nella patogenesi della RD e il loro livello di espressione è correlato alla gravità della patologia<sup>(29-31)</sup>. L'infiammazione in corso di RD è inoltre in grado di alterare il funzionamento delle cellule gliali retiniche (astrociti, cellule di Müller e microglia) che mantengono l'integrità della struttura retinica



**Figura 5** | Retinografia a colori di un paziente con retinopatia diabetica proliferante. Nonostante il trattamento laser eseguito e visibile nella periferia retinica come chiazze giallo-grigiastre che ricoprono il tessuto retinico, il paziente ha sviluppato neovasi retinici che hanno sanguinato portando alla formazione di emorragie preretiniche distinguibili dai bordi netti (freccie nere) con sangue che si è poi esteso anche nel vitreo con la formazione di un'emorragia vitreale visibile come opacità dai bordi indefiniti (freccie bianche).

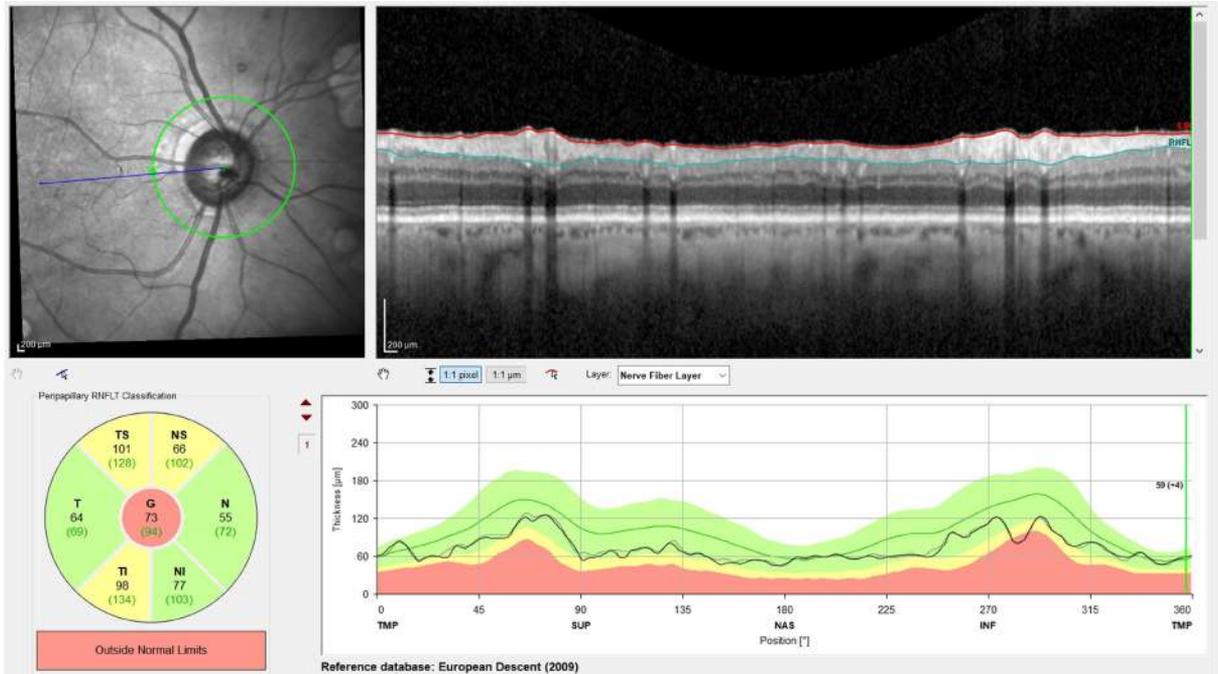


**Figura 6** | Retinografia a colori di un paziente con grave retinopatia diabetica proliferante. Si noti la formazione di un'estesa placca fibrovascolare di aspetto biancastro a partenza dal nervo ottico che induce un distacco di retina trattivo visibile come retina di colore grigio-verdastro (frecche nere a delimitare grossolanamente il distacco di retina trattivo).

e l'omeostasi. Questo induce un'amplificazione dell'infiammazione con secrezione di fattori pro-infiammatori come il TNF- $\alpha$ , IL-6, proteina chemoattrattante per monociti 1 (MCP-1) e il VEGF<sup>(32,33)</sup>. Contrariamente ai fattori angiogenetici, sono stati identificati tutta una serie di fattori antiangiogenetici e di altri fattori, in grado di prevenire la RD. Il fattore derivante dall'epitelio pigmentato (PEDF) gioca un ruolo anti-angiogenico e neuroprotettivo ed è stato trovato con livelli bassi nei pazienti con diabete<sup>(34)</sup>. Analogamente, la proteina RPB3 risulta ridotta nei pazienti affetti da RD ma risulta elevata nei pazienti con RD che mostrano una elevata resistenza all'avanzamento della patologia<sup>(35)</sup>, agendo verosimilmente attraverso un meccanismo di riduzione del VEGF e delle citochine infiammatorie<sup>(36)</sup>.

## Neurodegenerazione retinica

La neurodegenerazione retinica in corso di RD è un evento precoce durante la fase di sviluppo della malattia e si caratterizza per la perdita di cellule neuronali della retina e per assottigliamento dello strato delle cellule ganglionari, valutabile clinicamente attraverso l'uso di una tomografia a coerenza ottica (OCT) (Figura 7). Studi



**Figura 7** | Scansione OCT (Optical Coherence Tomography) in grado di analizzare lo spessore delle fibre nervose di un paziente con retinopatia diabetica non proliferante con pressione oculare nei limiti di norma. L'analisi viene eseguita dallo strumento tutt'attorno al nervo ottico e i vari settori vengono suddivisi in temporale (T), nasale (N), superiore (S) ed inferiore (I) e relativi intermedi indicati da coppie di lettere. Si osservi nel riquadro inferiore a sinistra della figura come lo spessore delle fibre peripapillari (RNFL) risulta normale in alcuni quadranti (evidenziati in verde), borderline in altri (evidenziati in giallo). La media di tutti i quadranti (pallino in centro nominato "G") risulta inferiore alla media della popolazione per età e pertanto evidenziato in rosso.

in vitro hanno evidenziato come l'esposizione ad elevati livelli di glucosio sia associata a danno mitocondriale ed apoptosi cellulare<sup>(37)</sup>. Nei ratti è inoltre stato dimostrato come si formi un'elevata concentrazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) in grado di generare apoptosi neuronale<sup>(38)</sup>. Altre proteine vasocostrittrici come l'endotelina-1 (ET-1), sono state trovate sovraesprese in corso di RD e l'uso di un anticorpo antagonista per i recettori dell'endotelina, si è dimostrato efficace nel prevenire un danno neurodegenerativo in studi animali<sup>(39)</sup>. Diversi studi hanno comunque messo in evidenza come la neurodegenerazione retinica in corso di RD possa avere una fisiopatologia indipendente, anche in funzione del fatto che una ridotta risposta elettroretinografica (ERG) e una ridotta sensibilità al contrasto si possono trovare in pazienti diabetici che non mostrano segni vascolari di malattia<sup>(40-42)</sup>.

## Conclusioni

La retinopatia diabetica è caratterizzata da fattori eziopatogenetici multipli che si possono estrinsecare in vari quadri clinici, la cui valutazione ad ogni fase della patologia oculare in corso di diabete da parte dello specialista oftalmologo è fondamentale per una corretta terapia. Ad oggi la terapia medica e chirurgica è in grado di colpire solo alcuni dei suddetti aspetti eziopatogenetici, lasciando aperte le porte per la ricerca per futuri targets.

## Bibliografia

- Lachin JM, Nathan DM. Understanding Metabolic Memory: the Prolonged Influence of Glycemia During the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on Future Risks of Complications During the Study of the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). *Diabetes Care* 44(10):2216-24, 2021.
- Ray R, Murdoch CE, Wang M, Santos CX, Zhang M, Alom-Ruiz S, et al. Endothelial Nox4 NADPH oxidase enhances vasodilatation and reduces blood pressure in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31(6):1368-76, 2011.
- Bek T. Diameter Changes of Retinal Vessels in Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep* 17(10):82, 2017.
- Ejaz S, Chekarova I, Ejaz A, Sohail A, Lim CW. Importance of pericytes and mechanisms of pericyte loss during diabetes retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 10(1):53-63, 2008.
- O'Leary F, Campbell M. The blood-retina barrier in health and disease. *Febs j* 290(4):878-91, 2023.
- Cunha-Vaz J, Faria de Abreu JR, Campos AJ. Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. *Br J Ophthalmol* 59(11):649-56, 1975.
- Stitt AW, Gardiner TA, Archer DB. Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development in diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 79(4):362-7, 1995.
- Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 98(5 Suppl):766-85, 1991.
- Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res* 2016:2156273, 2016.
- Huang H, He J, Johnson D, Wei Y, Liu Y, Wang S, et al. Deletion of placental growth factor prevents diabetic retinopathy and is associated with Akt activation and HIF1 $\alpha$ -VEGF pathway inhibition. *Diabetes* 64(1):200-12, 2015.
- Lupo G, Motta C, Giurdanella G, Anfuso CD, Alberghina M, Drago F, et al. Role of phospholipases A2 in diabetic retinopathy: in vitro and in vivo studies. *Biochem Pharmacol* 86(11):1603-13, 2013.
- Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 274(33):23463-7, 1999.
- Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L, et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 92(23):10457-61, 1995.
- Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, Gragoudas ES, Ferrara N, Folkman J, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol* 114(1):66-71, 1996.
- Haut J, Redor JY, Abboud E, van Effenterre G, Moulin F. Classification of diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* 195(3):145-55, 1987.
- Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 110(9):1677-82, 2003.
- Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 98(5 Suppl):786-806, 1991.
- Aliseda Pérez de Madrid D, Berástegui I. [Diabetic retinopathy]. *An Sist Sanit Navar* 31 Suppl 3:23-34, 2008.
- Senthil S, Dada T, Das T, Kaushik S, Puthuran GV, Philip R, et al. Neovascular glaucoma - A review. *Indian J Ophthalmol* 69(3):525-34, 2021.
- Kuzmin A, Lipatov D, Chistyakov T, Smirnova O, Arbuzaova M, Ilin A, et al. Vascular endothelial growth factor in anterior chamber liquid patients with diabetic retinopathy, cataract and neovascular glaucoma. *Ophthalmol Ther* 2(1):41-51, 2013.
- Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, Chatzistefanou K, Ferrara N, Adamis AP. Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol* 114(8):964-70, 1996.
- El Annan J, Carvounis PE. Current management of vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin* 54(2):141-53, 2014.
- Cruz-Iñigo YJ, Acabá LA, Berrocal MH. Surgical management of retinal diseases: proliferative diabetic retinopathy and traction retinal detachment. *Dev Ophthalmol* 54:196-203, 2014.

24. Humphrey WT. Rhegmatogenous retinal detachment complicating diabetic retinopathy. *South Med J* 71(10):1206-10, 1978.
25. Elliott D, Hemeida T. Diabetic traction retinal detachment. *Int Ophthalmol Clin* 49(2):153-65, 2009.
26. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Rohan R, Murata T, Clermont AC, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 96(19):10836-41, 1999.
27. Miyamoto K, Hiroshiba N, Tsujikawa A, Ogura Y. In vivo demonstration of increased leukocyte entrapment in retinal microcirculation of diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39(11):2190-4, 1998.
28. Schröder S, Palinski W, Schmid-Schönbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 139(1):81-100, 1991.
29. Jousseaume AM, Poulaki V, Mitsiades N, Kirchhof B, Koizumi K, Döhmen S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNF-alpha suppression. *Faseb J* 16(3):438-40, 2002.
30. Jousseaume AM, Poulaki V, Le ML, Koizumi K, Esser C, Janicki H, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Faseb J* 18(12):1450-2, 2004.
31. Yoshimura T, Sonoda KH, Sugahara M, Mochizuki Y, Enaida H, Oshima Y, et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS One* 4(12):e8158, 2009.
32. Abcouwer SF. Müller Cell-Microglia Cross Talk Drives Neuroinflammation in Diabetic Retinopathy. *Diabetes* 66(2):261-3, 2017.
33. Sorrentino FS, Allkabet M, Salsini G, Bonifazzi C, Perri P. The importance of glial cells in the homeostasis of the retinal microenvironment and their pivotal role in the course of diabetic retinopathy. *Life Sci* 162:54-9, 2016.
34. Elahy M, Baidur-Hudson S, Cruzat VF, Newsholme P, Dass CR. Mechanisms of PEDF-mediated protection against reactive oxygen species damage in diabetic retinopathy and neuropathy. *J Endocrinol* 222(3):R129-39, 2014.
35. Yokomizo H, Maeda Y, Park K, Clermont AC, Hernandez SL, Fickweiler W, et al. Retinol binding protein 3 is increased in the retina of patients with diabetes resistant to diabetic retinopathy. *Sci Transl Med* 11(499), 2019.
36. Fickweiler W, Park H, Park K, Mitzner MG, Chokshi T, Boumenna T, et al. Elevated Retinol Binding Protein 3 concentrations are associated with decreased vitreous inflammatory cytokines, VEGF, and Progression of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 45(9):2159-62, 2022.
37. Tien T, Zhang J, Muto T, Kim D, Sarthy VP, Roy S. High Glucose Induces Mitochondrial Dysfunction in Retinal Müller Cells: implications for Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58(7):2915-21, 2017.
38. Sasaki M, Ozawa Y, Kurihara T, Kubota S, Yuki K, Noda K, et al. Neurodegenerative influence of oxidative stress in the retina of a murine model of diabetes. *Diabetologia* 53(5):971-9, 2010.
39. Bogdanov P, Simó-Servat O, Sampedro J, Solà-Adell C, García-Ramírez M, Ramos H, et al. Topical Administration of Bosentan Prevents Retinal Neurodegeneration in Experimental Diabetes. *Int J Mol Sci* 19(11), 2018.
40. Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, Kok PH, Jeong W, Demirkaya N, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 113(19):E2655-64, 2016.
41. Lopes de Faria JM, Russ H, Costa VP. Retinal nerve fibre layer loss in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy. *Br J Ophthalmol* 86(7):725-8, 2002.
42. van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, Stehouwer M, Garvin MK, Sonka M, et al. Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53(6):2715-9, 2012.

SIMPOSIO

## Screening della Retinopatia Diabetica: strumenti, linee guida, percorsi e innovazioni

**Diabetic Retinopathy screening: tools, guidelines, paths and innovations**

**Francesco Romeo<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>SC Diabetologia Territoriale, ASL TO5 Chieri (TO).

Corresponding author: [romeo.francesco@aslto5.piemonte.it](mailto:romeo.francesco@aslto5.piemonte.it)

### Abstract

Diabetic retinopathy is the most common microvascular complication of diabetes and is still an important cause of visual impairment, being able to reach even the most advanced stages of the disease in the almost total absence of symptoms. However, the percentage of patients screened is still too low in our country. This work examines the main existing screening tools, indications and pathways and proposes possible solutions to increase adherence.

**KEY WORDS** diabetic retinopathy; screening program; diabetes mellitus.



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Romeo F. Screening della Retinopatia Diabetica: strumenti, linee guida, percorsi e innovazioni. JAMD 27:229–233, 2024.

**DOI** 10.36171/jamd 24.27.4.5

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** February, 2025

**Accepted** February, 2025

**Published** March, 2025

**Copyright** © 2024 F. Romeo. 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

La retinopatia diabetica è la più comune complicanza microvascolare del diabete ed è tuttora un'importante causa di deficit visivo potendo raggiungere anche gli stadi più avanzati di malattia in assenza quasi totale di sintomi. Tuttavia la percentuale di pazienti sottoposti a screening è ancora troppo bassa nel nostro Paese. In questo lavoro viene fatta una disamina sui principali strumenti, indicazioni e percorsi di screening esistenti e si propongono possibili soluzioni per incrementarne l'adesione.

**PAROLE CHIAVE** retinopatia diabetica; programmi di screening; diabete mellito.

### Introduzione

Dai dati degli ultimi Annali AMD<sup>(1)</sup> sappiamo che il 29.5% dei pazienti con diabete tipo 2 (573.164 pazienti) ed il 37.9% dei pazienti con diabete tipo 1 (42.611 pazienti) seguito presso i servizi di diabetologia italiani sono stati sottoposti nel 2023 a screening per retinopatia (valori ancora inferiori di diversi punti rispetto agli obiettivi minimi per questi indicatori di processo che risultano essere rispettivamente 36.3% e 47.1%). Sicuramente questi dati dimostrano che risulta fondamentale incre-

mentare lo screening della retinopatia diabetica nel nostro Paese per prevenire la cecità secondaria al diabete. Questo sarà possibile mediante programmi di screening volti a identificare la retinopatia nei primi stadi, seguirla nel tempo e, ove necessario, intervenire tempestivamente<sup>(2)</sup> come anche consigliato nelle linee guida italiane della retinopatia diabetica.

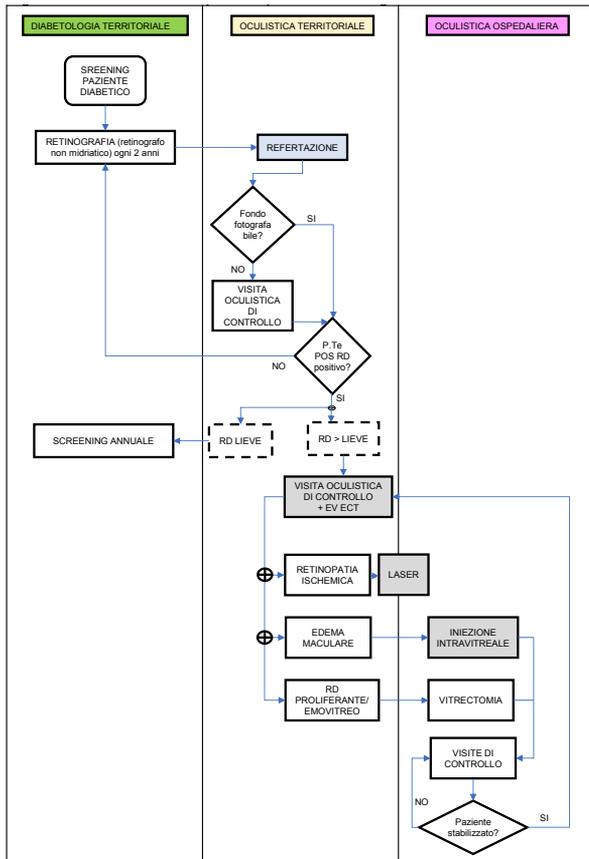
## Programmi di screening

Nel 2018, l'International Council of Ophthalmology (ICO) ha pubblicato le linee guida per lo screening, l'invio, il follow-up e il trattamento della RD. Esse indicano come lo screening debba necessariamente prevedere due componenti: un esame della vista e un esame della retina, entrambi adeguati a classificare la malattia in diversi stadi di gravità<sup>(3)</sup>. L'obiettivo dello screening è quello di accertare la presenza di RD, classificarla e, a seconda dello stadio individuato, inviare il paziente all'attenzione di uno specialista oftalmologo che possa offrire esami diagnostici di secondo livello e trattamenti. L'esame della retina può essere svolto tramite metodiche classiche come l'oftalmoscopia diretta e indiretta o l'utilizzo di biomicroscopia alla lampada a fessura, oppure tramite fotografie del fondo. L'utilizzo di OCT e fluorangiografia retinica non è raccomandato nell'ambito dello screening della RD. La tecnologia offre oggi una vasta gamma di strumenti idonei all'imaging retinico, che comprende i retinografi tradizionali che acquisiscono immagini dei 30° centrali della retina, i retinografi wide field, e i retinografi ultra-widefield (UWF), capaci di fotografare in un'unica immagine fino a 200° della retina<sup>(4)</sup>. Alcuni strumenti, inoltre, permettono di fotografare la retina anche in assenza di midriasi farmacologica (retinografi digitali non midriatici). La possibilità di stadiare la RD tramite fotografie del fondo ha recentemente aperto la strada all'impiego della telemedicina nello screening della RD. La telemedicina permette la raccolta delle immagini sul territorio da parte di diverse figure sanitarie e l'invio delle stesse a centri di riferimento per la lettura da parte dello specialista oftalmologo<sup>(5)</sup>.

Un programma nazionale di screening per la RD nel mondo è stato istituito solamente nel Regno Unito<sup>(6)</sup>, in Irlanda<sup>(7)</sup>, in Danimarca, e in Finlandia<sup>(8)</sup>. Nel Regno Unito, lo screening nazionale per la RD è stato introdotto nel 2003. Ai partecipanti è stato offerto uno screening annuale basato su una fotografia di-

gitale del fondo a due campi in midriasi. Nel 2016, il tasso di partecipazione al programma era del 82,8% della popolazione diabetica inglese. Come rilevanza socioeconomica, nel Regno Unito, la RD non è più la prima causa di cecità in età lavorativa<sup>(9)</sup>. Un'esperienza simile si è verificata anche in Portogallo<sup>(10)</sup> anche se con una casistica di arruolamento più bassa. Tuttora in Italia non esiste un programma nazionale né un registro nazionale di pazienti con RD. Si possono annoverare solamente alcune iniziative in ambito regionale o locale.

Una delle Regioni Italiane che si è dimostrata più sensibile al tema dello screening della retinopatia diabetica è stata il Piemonte. In particolare la SC Diabetologia Territoriale della ASL Torino 5 ha avviato un percorso aziendale di screening della RD già da diversi anni, rivisto e riaggiornato nel settembre 2024 in considerazione dell'acquisizione di 3 retinografi digitali non midriatici. Nello specifico gli esami eseguiti dal personale infermieristico della diabetologia, nella maggior parte dei casi durante le visite diabetologiche, vengono caricate sulla cartella digitale della diabetologia e poi refertate a distanza dall'oculista<sup>(11)</sup>. In caso di screening positivo per retinopatia diabetica superiore alla forma lieve il medico oculista refertante programma direttamente una visita oculistica di controllo con presa in carico specialistica. Nel caso di forma lieve o di pazienti negativi vengono nuovamente riprogrammati dal servizio di diabetologia rispettivamente a uno e a due anni. Negli anni 2023 e 2024 sono stati screenati oltre 4000 pazienti che rappresentano circa il 35% dei pazienti attivi in carico alla struttura (Figura 1). Sempre presso la stessa realtà piemontese fra fine 2021 e inizio 2023 è stata condotta un'interessante esperienza di screening della retinopatia diabetica mediante l'utilizzo di un algoritmo di intelligenza artificiale (DAIRET - Diabetes Artificial Intelligence for RETinopathy) i cui risultati sono stati poi pubblicati nel 2023<sup>(12)</sup>. Su 637 pazienti screenati la sensibilità è stata del 100% mentre la specificità si è fermata al 80%. Gli autori concludevano che il risultato chiave dello studio si traduce nella certezza che nessun paziente che necessita dell'oculista viene diagnosticato erroneamente come falso negativo. La specificità risulta comunque essere sufficiente per rappresentare un'alternativa economicamente vantaggiosa alla refertazione anche in considerazione della successiva individuazione delle cause dei falsi positivi e dell'attivazione delle opportune correzioni. Altro esempio italiano da segnalare è quello del percorso diagnostico terapeutico assistenziale per lo



**Figura 1 |** Flow chart flusso pazienti sottoposti a screening RD in ASL TO5.

screening della retinopatia diabetica dell’Azienda USL Toscana Nord Ovest <sup>(13)</sup>. Anche questo articolato in due fasi: la prima, a carico della diabetologia, con esecuzione esami con retinografi digitali non midriatici da parte del personale infermieristico e refertazione da parte del diabetologo e la seconda, a carico dell’oculistica, per i pazienti risultati patologici.

Anche facendo forza sui suoi esempi virtuosi la regione Piemonte con una delibera del 27/11/2024 ha proprio recentemente approvato le linee di indirizzo della retinopatia diabetica frutto del lavoro di rappresentanti della Rete Endocrino-Diabetologica e Oculistica piemontese<sup>(14)</sup>. Il documento delinea gli orientamenti organizzativi per la gestione della retinopatia diabetica nelle fasi di diagnosi, trattamento e follow up, al fine di garantire l’esecuzione di una procedura corretta e la stretta collaborazione tra l’oculista e il diabetologo affinché si possa effettuare a livello territoriale lo screening e la diagnostica di primo livello per retinopatia, nonché la terapia eseguibile in setting ambulatoriali. L’obiettivo è quello di garantire a tutti i pazienti affetti da retinopatia diabetica una rapida accessibilità ai servizi e un elevato standard di cure in ogni fase della malattia; migliorare la qualità e l’appropriatezza delle cure e diminuire le ospedalizzazioni per retinopatia diabetica e la cecità dovuta alla retinopatia proliferante e/o all’edema maculare. Il paziente diabetico con retinopatia viene preso in carico dalle strutture di diabetologia o di oculistica in base allo stadio in cui si trova la complicanza (Tabella 1). Questa modalità permette oltretutto di aumentare il numero delle persone controllate e ridurre la richiesta di visite oculistiche inappropriate, lasciando all’oculista più tempo per adottare metodiche diagnostiche complesse e trattamenti efficaci come il laser o i trattamenti intravitreali. Il percorso è articolato su due livelli. Il primo livello è dedicato allo screening della retinopatia per tutti i pazienti diabetici. Lo screening è gestito dalla struttura di diabetologia. Il secondo livello a gestione oculistica comprende la visita oculistica di controllo, gli accertamenti successivi di follow up (OCT, angio OCT, angiografia con fluoresceina), le terapie laser,

**Tabella 1 |** Percorso di screening RD articolato su due livelli: primo livello per tutti i pazienti diabetici a carico della diabetologia. Secondo livello per i patologici a carico dell’oculistica.

Livello	Sede	Funzioni	Figure professionali	Prestazioni	Dotazione strumentale
Primo livello	Diabetologia	Screening dei pazienti diabetici	Medici specialistici Infermiere Ortottista	Retinografia	Retinografo, cartella digitale
Follow up retinopatia moderata / grave	Oculistica (Distretto / Ospedale)	Seguire pazienti positivi allo screening. Eseguire screening quando non possibile con retinografia, diagnostica OCT, terapia della retinopatia ischemica, del DME, della RD proliferante	Medici specialistici, Infermiere Ortottista	Visita oculistica di controllo, OCT Angiografia retinica Laser retina Iniezioni intravitreali Chirurgia vitreo-retinica	Ambulatorio Oculistico, OCT SD e superiori Angiografo (AngioOCT) laser Sala Operatoria cartella digitale

le iniezioni intravitreali e la chirurgia vitreo retinica. Il modello di cura per il paziente quindi si basa su una rete integrata multidisciplinare e multiprofessionale condivisa tra ospedale e territorio e all'interno della stessa rete territoriale, a garanzia della continuità clinico-assistenziale del paziente in tutti i setting che caratterizzano il suo percorso dalla stabilità clinica agli eventuali peggioramenti (Figura 1).

Le linee di indirizzo prendono inoltre una posizione importante suggerendo, al fine del perfezionamento della presa in carico del paziente, di avviare nelle ASR (Aziende Sanitarie Regionali) un percorso di digitalizzazione, attraverso l'utilizzo di retinografi digitali utili per la tele-refertazione e il teleconsulto; tale tipo di tecnologia va necessariamente correlata all'introduzione di slot di agenda dedicati, attraverso i quali sia possibile anche la consuntivazione dell'attività effettuata da remoto; l'utilizzo della tecnologia permetterebbe un risparmio dei tempi di refertazione e un'ottimizzazione dei tempi-medico, utili per la presa in carico di un maggior numero di pazienti (Figura 2).

l'assoluta necessità di implementare i programmi di screening a livello nazionale.

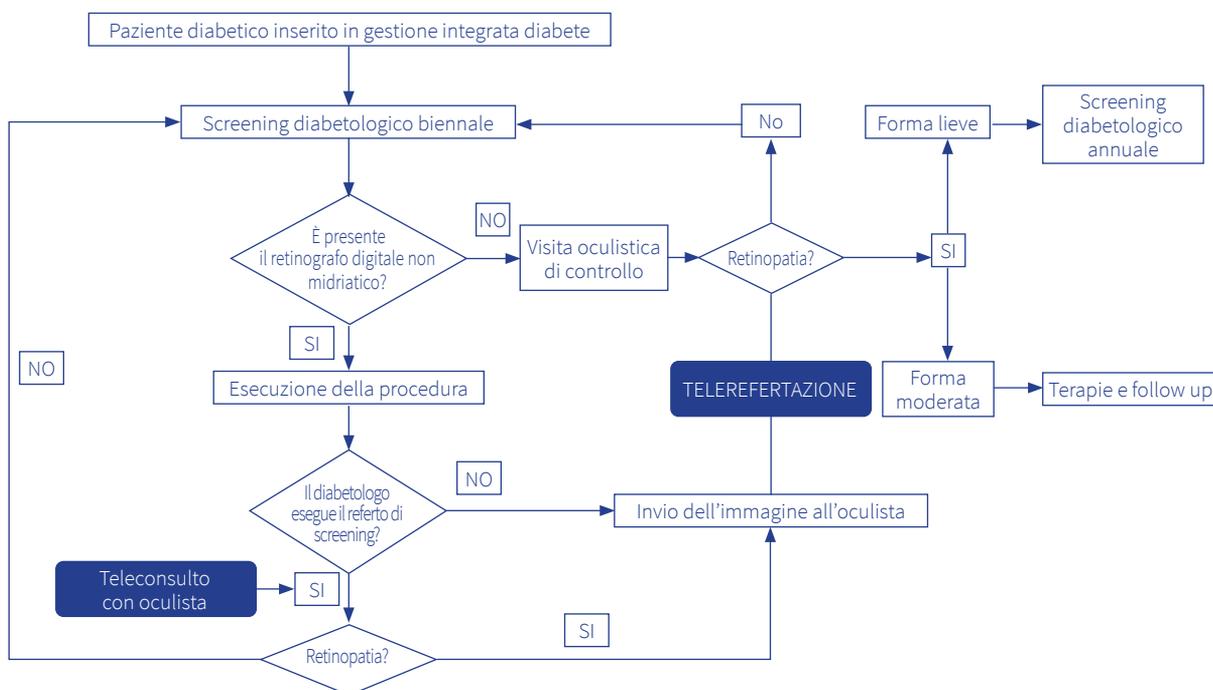
È necessario, innanzitutto, puntare sulla prevenzione e sull'informazione dei pazienti: prendere consapevolezza della malattia e delle sue complicanze già nelle fasi precoci, trasmettendo l'importanza di uno stile di vita salutare e di un buon controllo dei fattori di rischio (pressione arteriosa, compenso glicemico, durata di malattia sono quelli che più correlano con la retinopatia diabetica). Aumentare l'adesione ai programmi di screening, divulgando e diffondendo sul territorio la rete di servizi. In questo senso, l'utilizzo della telemedicina potrebbe contribuire in maniera significativa a raggiungere tale scopo, rimanendo entro i parametri di costo-efficacia necessari. L'oculista potrebbe collegarsi a refertare da qualsiasi parte del mondo. Ma allo stesso tempo potrebbe essere il diabetologo a refertare, come già avviene in alcune realtà, e ad indirizzare all'oculista solo le "retine patologiche".

Oppure ancora facendo un ulteriore passo avanti potrebbe spettare alla Intelligenza Artificiale (IA) l'onere della refertazione considerando sempre la maggiore affidabilità del risultato riscontrato.

I tempi tuttavia non sono ancora maturi, rimane da chiarire di chi sarebbe la responsabilità del referto. Il medico non consulta l'esame e non potrebbe refertare. Lo facesse diventerebbe una doppia lettura e

## Discussione e conclusioni

Da questa breve analisi sicuramente si evince la presenza di qualche esempio virtuoso ma anche



**Figura 2 |** Percorso del paziente diabetico in carico ai servizi di diabetologia suggerito dalle linee di indirizzo sullo screening RD, Regione Piemonte.

verrebbe meno l'utilità della pratica. Dovrebbe quindi essere rilasciato un referto in cui è indicato che "secondo il sistema di AI il fondo è negativo/positivo per RD" ma ci vorrebbe il consenso del paziente. Ma siamo pronti ad accettare un referto da macchina? Bisognerebbe tuttavia chiarire al paziente, e anche a noi stessi, che si tratta di uno screening e non di un referto diagnostico.

A differenza degli esami clinici eseguiti a scopo diagnostico e terapeutico infatti, le procedure dello screening, come ci suggerisce Wikipedia, prevedono che gli esami medici siano eseguiti a tappeto su tutta la popolazione, o su soggetti ad aumentato rischio di sviluppare una determinata malattia, ma in ogni caso su individui che normalmente non hanno alcun sintomo né segno clinico di malattia.

È necessario quindi un cambio di mentalità sia nei cittadini ma anche nei sanitari nell'accettare l'utilizzo delle innovazioni tecnologiche in sanità e soprattutto un appoggio e una volontà forte di puntare sullo screening/prevenzione da parte dei nostri decisori.

## Bibliografia

1. Annali AMD 2023. [https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2024/06/Annali\\_2023-protetto.pdf](https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2024/06/Annali_2023-protetto.pdf).
2. Linee Guida per lo screening, la diagnostica e il trattamento della retinopatia diabetica in Italia, Gruppo di lavoro sulle complicanze oculari del diabete della Società Italiana di Diabetologia (SID), 2015.
3. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 110(9): 1677-1682, 2003.
4. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: the International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology* 125(10): 1608-1622 <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.04.007>, 2018.
5. Sasso FC, Pafundi PC, Gelso A, Bono V, Costagliola C, Marfella R, et al. Telemedicine for screening diabetic retinopathy: the NO BLIND Italian multicenter study. *Diabetes Metab Res Rev* 35(3): 1-7, 2019. 21.
6. Scanlon PH. The English National Screening Programme for diabetic retinopathy 2003-2016. *Acta Diabetol* 54(6): 515-525, 2017.
7. Pandey R, Morgan MM, Murphy C, Kavanagh H, Acheson R, Cahill M, et al. Irish National Diabetic RetinaScreen Programme: report on five rounds of retinopathy screening and screen-positive referrals. (INDEAR study report no. 1). *Br J Ophthalmol* 106(3): 409-414, 2022. <https://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol-2020-317508>.
8. Hristova E, Koseva D, Zlatarova Z, Dokova K. Diabetic retinopathy screening and registration in europe—narrative review. *Healthc* 9(6), 2021.
9. Porta M, Boscia F, Lanzetta P, Mannucci E, Menchini U, Simonelli F. Systematic screening of Retinopathy in Diabetes (REaD project): An Italian implementation campaign. *Eur J Ophthalmol* 27(2): 179-184, 2017.
10. Pereira AMP, da Silva Laureano RM, de Lima Neto FB. Five regions, five retinopathy screening programmes: a systematic review of how Portugal addresses the challenge. *BMC Health Serv Res.* 2021;21(1):756. Published 2021 Jul 30. doi:10.1186/s12913-021-06776-8.
11. ASL Torino 5. Screening della Retinopatia Diabetica, settembre 2024. [https://servizi.aslto5.piemonte.it/intranet/index.php?option=com\\_content&view=article&id=199&Itemid=215](https://servizi.aslto5.piemonte.it/intranet/index.php?option=com_content&view=article&id=199&Itemid=215). protocollo.
12. Piatti A, Romeo F, Manti R, et al. Feasibility and accuracy of the screening for diabetic retinopathy using a fundus camera and an artificial intelligence pre-evaluation application. *Acta Diabetol.* 2024;61(1):63-68. doi:10.1007/s00592-023-02172-2.
13. Pancani F, Dario G, De Luca M, Giudice V, Di Cianni G. Percorso diagnostico terapeutico assistenziale per lo screening della retinopatia diabetica nell'Azienda USL Toscana Nord Ovest. *JAMD* 27:110-118,2024.
14. Regione Piemonte, Assessorato Sanità. Linea indirizzo. Retinopatia diabetica. Novembre 2024. <https://www.aziendazero.piemonte.it/wp-content/uploads/2024/11/Linea-di-indirizzo-Retinopatia-Diabetica.pdf>.

SIMPOSIO

## Multimodal Imaging nel follow-up della Retinopatia Diabetica iniziale

### Multimodal Imaging in the follow-up of early Diabetic Retinopathy

**Alberto Piatti<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Oculistica Territoriale, Asl To5, Torino.

Corresponding author: [piatti.alberto@aslto5.piemonte.it](mailto:piatti.alberto@aslto5.piemonte.it)

### Abstract

Diabetic retinopathy is a leading complication of diabetes. Its prevalence is 30% and if not diagnosed in time can cause important vision loss up to blindness. Systematic screening allows diagnosis of retinopathy in its early forms. Taking care of these patients by ophthalmologists is important to perform a tight control in order to prevent or delay sight threatening diabetic retinopathy. Major technological advancements in imaging over the past decade have improved our understanding and knowledge of diabetic retinopathy and therefore a multimodal approach to imaging has become the standard of care.

Updates to traditional technologies such as digital fundus photography with recent advancements in optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography (OCT-A) have provided clinicians with new informations and improved efficiency.

Nowadays digital fundus cameras are the main tools to perform retinopathy screening. In addition, wide-field technologies provide images for monitoring mild non proliferative retinopathy.

Besides the crucial role of OCT, OCT-A is a new non-invasive imaging technique exploring retinal vascularization and its role is essential to detect ischemic retinal areas in the monitoring of mild non proliferative diabetic retinopathy.

**KEY WORDS** multimodal imaging; mild diabetic retinopathy; optical coherence tomography biomarkers; OCT-angiography.

### Riassunto

La retinopatia diabetica è un'importante complicanza del diabete. La sua prevalenza è del 30% e se non diagnosticata in tempo può causare un grave deficit visivo fino alla cecità. Lo screening sistematico consente la diagnosi della retinopatia nelle sue forme iniziali. La presa in carico di questi pazienti da parte dell'oftalmologo è importante per attuare uno stretto controllo avente lo scopo



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Piatti A. Multimodal Imaging nel follow-up della retinopatia diabetica iniziale. JAMD 27:234-239, 2024.

**DOI** 10.36171/jamd.24.27.4.6

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** November, 2024

**Accepted** February, 2025

**Published** March, 2025

**Copyright** © 2024 A. Piatti. 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.

di prevenire o ritardare la cosiddetta retinopatia diabetica *sight threatening* ovvero a rischio per la vista. Importanti progressi tecnologici nella diagnostica per immagini nel corso dell'ultimo decennio hanno migliorato la nostra comprensione e conoscenza della retinopatia diabetica, rendendo così l'imaging multimodale lo standard per la gestione di questa patologia. Le importanti innovazioni alle tradizionali tecniche di imaging come la retinografia digitale e i recenti progressi nella tomografia a luce coerente (OCT) fino all'utilizzo dell'angiografia OCT (OCT-A), hanno fornito ai medici oculisti nuove informazioni e maggiore efficienza nel follow-up della retinopatia.

Attualmente, le fundus camere digitali sono il principale strumento per eseguire lo screening della retinopatia. Inoltre, le tecnologie *widfield* forniscono immagini utili per il monitoraggio della retinopatia non proliferante lieve. Oltre al ruolo cruciale dell'OCT, l'OCT-A è una nuova tecnica di imaging non invasiva che consente di esplorare la vascolarizzazione retinica ed è essenziale per rilevare aree retiniche ischemiche nel monitoraggio della retinopatia diabetica non proliferante lieve.

**PAROLE CHIAVE** imaging multimodale; retinopatia diabetica lieve; biomarcatori della tomografia a coerenza ottica; angiografia OCT.

## Introduzione

È noto come la retinopatia diabetica (RD) sia una diffusa complicanza del diabete in grado di generare una importante ipovisione nella popolazione ancora in età lavorativa. Il deficit visivo correlato a questa patologia può compromettere in modo significativo la capacità di lavorare al PC, di leggere, di guidare, tutte attività indispensabili per un adulto di mezza età.

Pertanto, la prevalenza della malattia diabetica è in continuo aumento. In Italia, in base ai dati ISTAT, nel 2020 si stimava una prevalenza del diabete pari al 5,9%, che corrisponde a oltre 3,5 milioni di persone, con una tendenza in lento aumento negli ultimi anni. Considerando che la retinopatia colpisce circa il 20-30 % della popolazione diabetica abbiamo una stima di circa 1 milione di italiani affetti da questa temibile complicanza. Sappiamo che programmi di screening<sup>(1)</sup> sono in grado di rilevare le forme iniziali e soprattutto sappiamo che percorsi di cura dedicati ai pazienti con RD *mild* possono rallentare l'evoluzione verso

forme più evolute, la cosiddetta *sight threatening retinopathy* e possono facilitare il trattamento tempestivo dell'edema maculare diabetico (DME), che rappresenta la principale causa di deficit visivo in queste persone.

La diagnostica della RD ha fatto notevoli miglioramenti in questi anni, sia per quanto riguarda le metodiche di screening sia per quanto riguarda l'imaging, grazie soprattutto all'utilizzo dell'OCT (Tomografia Ottica a luce coerente) nelle sue varie tecnologie.

Se lo *spectral domain* OCT (OCT-SD) ha costituito un grande passo avanti per la gestione del DME, l'angiografia OCT (OCT-A) consente oggi di seguire anche forme ischemiche senza utilizzare accertamenti invasivi come la fluorangiografia, almeno nelle forme di retinopatia diabetica iniziale.

Infine, la possibilità di estendere l'osservazione della retina fino alla media (*widfield* - WF) e in qualche caso estrema periferia retinica (*ultrawidfield* - UWF) sia per le tecnologie retinografiche che per l'angiografia OCT, consente uno studio veramente a 360° gradi del paziente anche in contesti extraospedalieri.

L'utilizzo contemporaneo delle metodiche diagnostiche retinografiche, tomografiche e angiografiche con le tecnologie WF e UWF, costituisce la *multimodal imaging* degli autori anglosassoni, oggi parte irrinunciabile per un corretto inquadramento del paziente con RD.

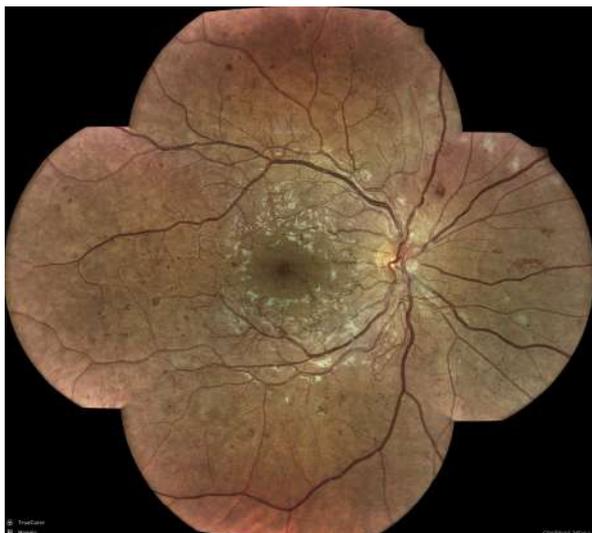
## L'imaging multimodale

Numerosi sono i lavori in letteratura disponibili sul *multimodal imaging* per il follow-up soprattutto del DME e delle forme più avanzate di RD<sup>(2-5)</sup>.

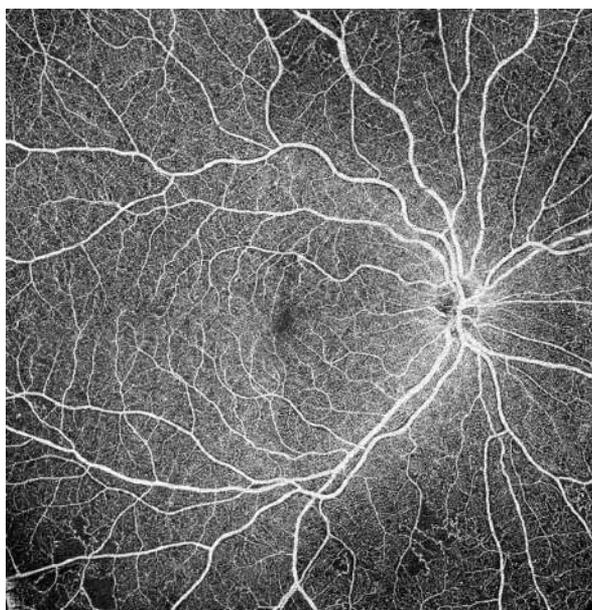
I retinografi tradizionali consentono un angolo di osservazione di 30° e 45° che espresso in mm corrisponde all'incirca a un campo di 6x6 mm. Gli SD-OCT possono avere campi di scansione di 3x3 mm fino a 6x6 mm.

Quando allarghiamo il campo di osservazione a 12x12 mm (comunque maggiore di 10x10 mm) per l'OCT, corrispondenti ad un angolo maggiore di 50° per il retinografo, parliamo di tecnologia *widfield*.

Alcuni strumenti riescono ad estendere il campo di osservazione anche più in periferia. Questo risultato lo si può ottenere o attraverso un montaggio di più immagini (mosaico - Figure 1, 2) o in un'unica scansione (Figura 3). È possibile rag-



**Figura 1** | Retinografia widefield ottenuta con mosaico digitale.



**Figura 2** | CT-A widefield ottenuto con mosaico digitale.

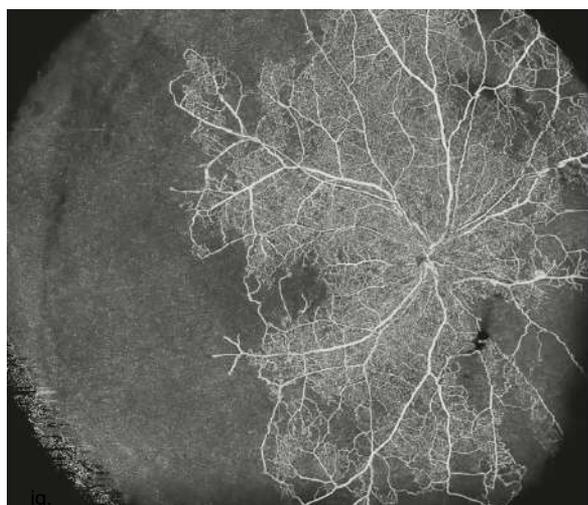
giungere estensioni periferiche fino 17x17 (con mosaico digitale) o 23x23 mm con OCT-A UWF<sup>(2)</sup>. Parimenti alcuni retinografi UWF arrivano a 200° di angolo di visione.

Alcuni strumenti disponibili in commercio dispongono di tutte le tecniche di Multimodal Imaging comprese in unico device. Negli altri casi si può ricorrere a strumenti diversificati, ognuno specifico per la tecnologia di imaging necessaria. L'imaging multimodale è stato molto utilizzato nella diagnosi e nel follow-up del DME, soprattutto per

i controlli nei pazienti sottoposti a terapia intravitreale. Con l'OCT-A WF si è ripresa la valutazione della componente ischemica sovente localizzata in media periferia. La possibilità di valutare le aree di non perfusione e di individuare precocemente iniziali neovasi senza utilizzare l'angiografia con fluoresceina consente di ridurre notevolmente gli eventi avversi legati alla tecnica tradizionale e consente anche di seguire i pazienti con retinopatia diabetica in un ambiente extraospedaliero. Infatti, l'angiografia retinica richiede la disponibilità in struttura di un medico anestesista-rianimatore per il rischio di shock anafilattico che può verificarsi, seppur in una percentuale molto bassa di casi.

## La retinografia

L'esame retinografico viene utilizzato soprattutto per lo screening della RD. La maggior parte delle fundus-camere oggi in commercio sono digitali e consentono di fotografare la retina senza ricorrere alla midriasi. Classicamente nello screening vengono fatti due campi, uno sul polo posteriore e uno nasale con un angolo di osservazione di 45°. Ma la retinografia può essere utilizzata anche per il follow-up del paziente con retinopatia diabetica *mild*. Nel nostro centro retinopatia diabetica dell'Asl To5 utilizziamo la retinografia in tutte le visite di controllo fatte ai positivi dello screening. A differenza però dello screening nel percorso di presa in carico utilizziamo la retinografia WF (Figura 1) che ci consente una visione complessiva



**Figura 3** | OCT-A Ultra-widefield con unica scansione di 23x23 mm.

del fondo oculare, con la possibilità anche di individuare neovasi periferici.

Come anticipato in precedenza l'esplorazione WF può essere ottenuta in un'unica scansione o in più scansioni creando un mosaico digitale. Nel nostro centro utilizziamo la funzione mosaico che è disponibile nel medesimo strumento che utilizziamo anche per lo screening, in questo modo è sufficiente una sola macchina sia per lo screening che per il follow-up retinografico.

## La tomografia retinica (SD-OCT, OCT-A)

L'introduzione della tecnologia OCT alla fine degli anni '90 ha senz'altro rivoluzionato la diagnostica di molte patologie retiniche. Anche la retinopatia diabetica ha tratto grandi vantaggi dalle metodiche tomografiche soprattutto per quanto riguarda il follow-up dell'edema maculare diabetico.

Ultimamente (2020) è stata proposta dal Gruppo ESASO<sup>(6)</sup> una classificazione tomografica dell'edema maculare in corso di retinopatia diabetica. La stadiazione prevede una suddivisione dell'edema in "iniziale" (*early DME*), "avanzato" (*advanced DME*), "severo" (*severe DME*) fino alla forma finale "atrofica" (*atrophic maculopathy*) in base a criteri esclusivamente tomografici di un SD-OCT strutturale. I biomarcatori analizzati sono: lo spessore retinico subfoveale (CST) o il volume maculare (MV), la presenza e le dimensioni di cisti intraretiniche, lo stato di integrità della zona ellissoide e della membrana limitante esterna, la presenza e il numero di foci iper-riflettenti, la presenza di una disorganizzazione degli strati retinici interni (DRIL), la presenza di fluido subfoveale e la valutazione dell'interfaccia vitreoretinica. Per la Classificazione ESASO è dunque sufficiente uno SD-OCT.

I biomarcatori tomografici rilevabili con un SD-OCT<sup>(2,4,5,7,8)</sup> sono molto importanti non solo per la stadiazione del DME e per il suo monitoraggio post-terapia intravitreale, ma anche per il follow-up della retinopatia diabetica *mild*<sup>(7,9)</sup>. Ad esempio, i foci iper-riflettenti sono sovente presenti nelle forme iniziali di retinopatia e il loro numero può essere correlato con un peggioramento della stessa. Così pure valutare l'integrità della zona ellissoide che esprime lo stato di salute dei fotorecettori retinici, è utile per prevedere un po-

tenziale recupero della funzione visiva dopo terapia intravitreale.

Se lo SD-OCT strutturale consente un'ottima valutazione della regione maculare, l'OCT-A è in grado di studiare gli aspetti funzionali della retina.

L'imaging funzionale OCT-A rileva il movimento misurando le fluttuazioni di intensità nelle scansioni OCT ripetute e consente la visualizzazione del flusso ematico.

In particolare, valutando il microcircolo retinico a vari livelli di profondità può mostrare le aree di non perfusione che quando si utilizzano tecniche WF o UWF possono evidenziare l'ischemia retinica periferica<sup>(2,3)</sup>. Per quantificare le aree di non perfusione si analizza in prevalenza il plesso capillare superficiale che in condizioni fisiologiche appare come una fitta rete con segnale iper-riflettente al livello delle cellule ganglionari.

Nel passato solo la fluorangiografia era in grado di far conoscere la presenza e l'estensione dell'ischemia retinica. L'utilizzo dell'OCT-A può sostituire questa metodica invasiva, che come ricordato in precedenza non è scevra da eventi avversi. Nella nostra pratica clinica eseguiamo sempre l'OCT-A in tutte le forme di RD non proliferante moderata riscontrate mediante retinografia WF. L'OCT-A viene eseguito con tecnica a mosaico che consente un'analisi WF della retina, permettendo un campo di osservazione di 17x17 mm, con centro sulla fovea<sup>(3)</sup> (Figura 2).

Solo nei casi di RD sottoposta a trattamento laser eseguiamo l'angiografia retinica con fluoresceina, perché l'OCT-A non distingue le aree non perfuse dovute all'ischemia da quelle dovute alla cicatrizzazione del laser.

## La presa in carico dei pazienti con retinopatia diabetica

Normalmente l'oculista prende in carico i pazienti con RD che necessitano di una terapia, che può essere il trattamento di fotocoagulazione laser sia delle aree ischemiche che del DME, oppure la terapia intravitreale con iniezioni di anti VEGF o di steroidi. Le forme iniziali di RD vengono di solito seguite negli ambulatori territoriali, sovente senza la strumentazione adeguata.

Il Centro Retinopatia Diabetica dell'Asl To5 è sorto proprio per migliorare il monitoraggio di questa

importante fase della storia naturale della RD. Il Centro è stato creato nell'anno 2002 e da allora si occupa di gestire lo screening delle complicanze oculari nei diabetici della nostra Asl oltre che attuare la presa in carico dei pazienti con RD iniziale. Tutto il percorso è inserito in un PDTA aziendale che coinvolge le SC di Diabetologia, di Oculistica e la branca specialistica territoriale di Oculistica. Il Centro è localizzato a livello distrettuale e al momento dispone di tre ambulatori (nei distretti di Moncalieri, Nichelino e Carmagnola) dedicati alla presa in carico dei pazienti positivi allo screening.

Un corretto monitoraggio delle forme *mild* di RD è fondamentale per rallentare la loro evoluzione come per attuare trattamenti tempestivi. Proprio in questi pazienti è importante una sorveglianza del quadro clinico con imaging multimodale. Peraltro, il monitoraggio dei biomarcatori tomografici associato al monitoraggio dei principali biomarcatori diabetologici (come l'emoglobina glicata) consente una gestione integrata diabetologo-oculista fondamentale in questa fase. È di grande aiuto l'utilizzo di una cartella clinica digitale condivisa con i colleghi diabetologi.

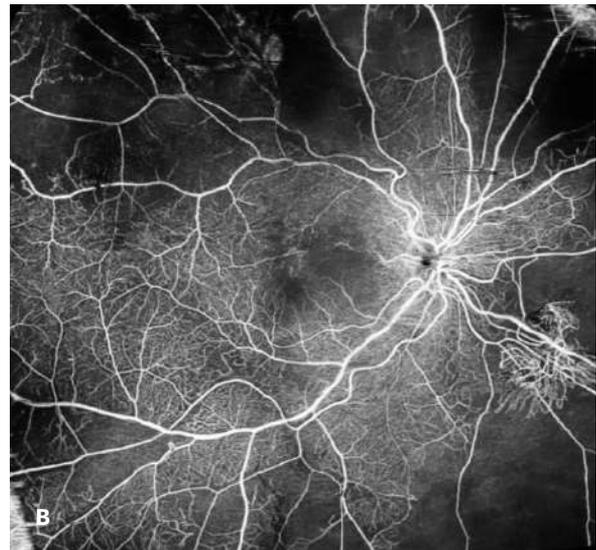
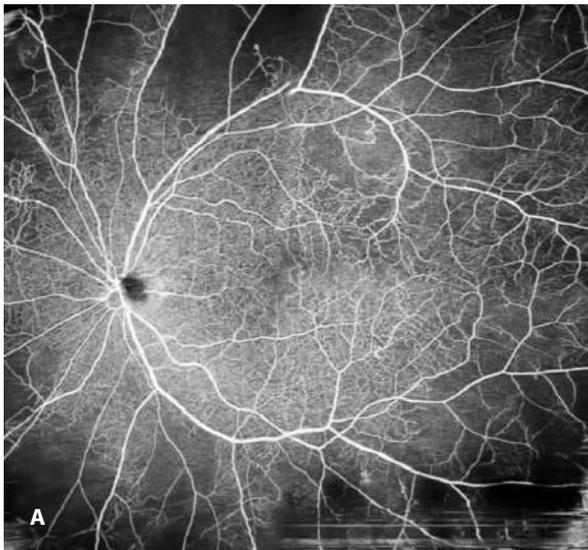
Il nostro PDTA prevede la presa in carico dei pazienti con retinopatia diabetica "more than mild". Le persone con RD *mild* restano nel programma di screening ma con frequenza annuale, rispetto ai due anni previsti per coloro che non presentano RD.

Il follow-up viene gestito utilizzando la visita oculistica di controllo associata alle metodiche di imaging multimodale. Eseguiamo sempre una retinografia WF con funzione mosaico e un SD-OCT con valutazione di alcuni biomarcatori tomografici come la CST, il MV, la presenza di cisti intraretiniche e la presenza di foci iperreflettenti. Nelle forme di retinopatia più avanzate (dalla moderata in poi) eseguiamo anche un OCT-A WF con funzione mosaico che ci consente oltre alla valutazione della regione maculare anche la possibilità di rilevare la presenza di aree periferiche di non perfusione (Figura 4).

Sarebbe importante diffondere maggiormente i Centri Retinopatia Diabetica, previsti peraltro anche nelle Linee Guida Italiane, perché possa svilupparsi una presa in carico appropriata dei pazienti con retinopatia fin dalle prime fasi, utilizzando in modo prioritario le tecnologie di imaging multimodale che hanno raggiunto livelli di efficacia veramente notevoli.

## Bibliografia

1. Scanlon PH. The English National Screening Programme for diabetic retinopathy 2003-2016. *Acta Diabetol* 54:515-525 doi:10.1007/s00592-017-0974-1, 2017.
2. Parravano M, Cennamo G, Di Antonio L, et al. Multimodal imaging in diabetic retinopathy and macular edema: a update about biomarkers. *Surv Ophthalmol* 69:893-904 doi:10.1016/j.survophthal.2024.06.006, 2024.



**Figura 4** | Aree di non perfusione (A) e neovasi retinici nel nasale inferiore (B) in OCT-A widefield.

3. Drira I, Noor M, Stone A, et al. Comparison of Widefield OCT Angiography Features Between Severe Non-Proliferative and Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol Ther* 13:831-849 doi:10.1007/s40123-024-00886-2, 2024.
4. Liu T, Hu AY, Kaines A, Yu F, Schwartz SD, Hubschman JP. A pilot study of normative data for macular thickness and volume measurements using cirrus high-definition optical coherence tomography. *Retina* 31:1944-1950 doi:10.1097/IAE.0b013e-31820d3f13, 2011.
5. Markan A, Agarwal A, Arora A, Bazgain K, Rana V, Gupta V. Novel imaging biomarkers in diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Ther Adv Ophthalmol* 12:25158414209505132020 doi:10.1177/2515841420950513, 2020.
6. Panozzo G, Cicinelli MV, Augustin AJ, et al. An optical coherence tomography-based grading of diabetic maculopathy proposed by an international expert panel: the European School for Advanced Studies in Ophthalmology classification. *Eur J Ophthalmol* 30:8-18 doi:10.1177/1120672119880394, 2020.
7. De Benedetto U, Sacconi R, Pierro L, Lattanzio R, Bandello F. Optical coherence tomographic hyperreflective foci in early stages of diabetic retinopathy. *Retina* 35:449-453 doi:10.1097/IAE.0000000000000336, 2015.
8. Darwish A. The significance of hyper-reflective spots in OCT imaging in retinal diseases. *Adv Ophthalmol Vis Syst* 12:49-50 doi: 10.15406/aovs.2022.12.00417, 2022.
9. Lee CC, Hsing SC, Lin YT, et al. The Importance of Close Follow-Up in Patients with Early-Grade Diabetic Retinopathy: a Taiwan Population-Based Study Grading via Deep Learning Model. *Int J Environ Res Public Health* 18:9768, doi:10.3390/ijerph18189768, 2021.

SIMPOSIO

## Trattamento della Retinopatia Diabetica Treatment of Diabetic Retinopathy

**Roberto Perilli<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>UOS Oculistica Territoriale, ASL Pescara.

Corresponding author: [roberto.perilli@asl.pe.it](mailto: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),<sup>(1)</sup> 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)<sup>(2)</sup>. 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<sup>(3)</sup>. 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<sup>(4)</sup>, 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<sup>(5)</sup> (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%<sup>(6)</sup>.

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")<sup>(7)</sup>. 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<sup>(7)</sup>.

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 RD<sup>3</sup>.

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 nevasi veri e propri, piccoli e contenuti nello spessore della retina stessa, fino ad arrivare alla creazione di veri e propri nevasi 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 nevasi 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 nevasi veri e propri) possono determinare stravasamento 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 nevasi 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 stravasamento 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<sup>(8)</sup>. 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<sup>(9)</sup>.

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 nevasi (con innesco del processo che conduce alla retinopatia proliferante)<sup>(10)</sup>. 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<sup>(11)</sup>.

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<sup>(12)</sup>, 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

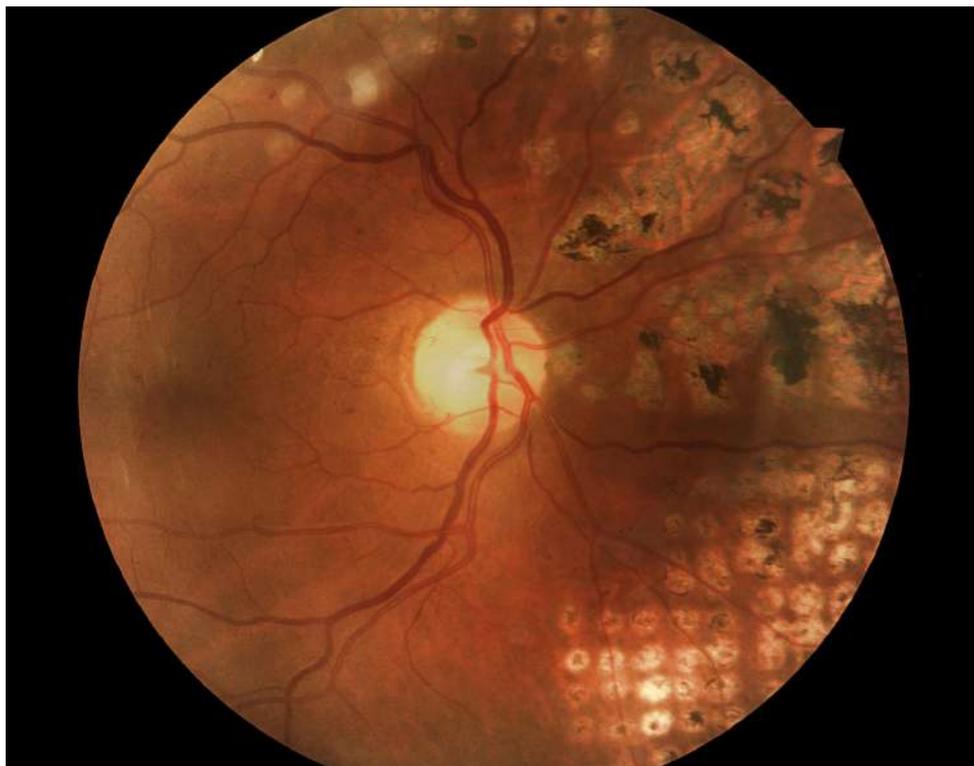
essere limitato agli strati retinici profondi che lo producono in prevalenza, ma nella stragrande maggioranza dei casi esso esercita il suo effetto termico distruttivo anche davanti e dietro di questi, coinvolgendo più o meno profondamente la coriocapillare e la coroide, elementi vascolari sottoretinici.

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).

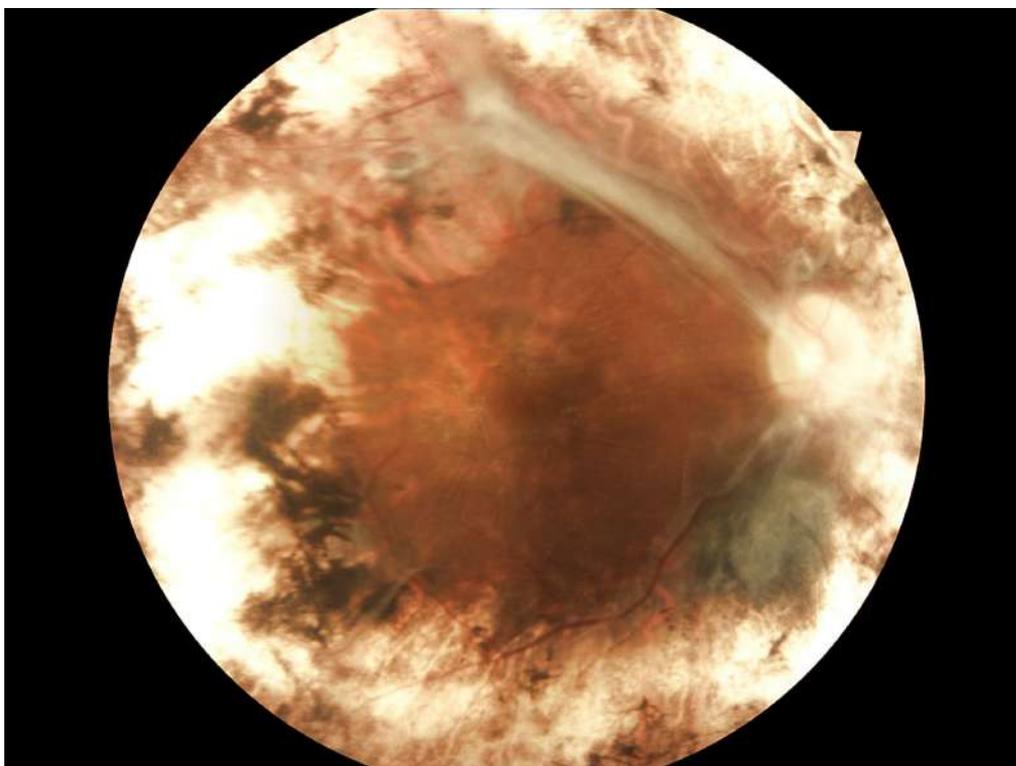
Per ottenere una maggiore precisione e tutelare il paziente, l'evoluzione tecnologica ha fatto sì che entrassero in commercio apparecchi laser capaci di erogare non più uno spot alla volta gestito dall'oculista, ma più spots contemporaneamente, con un disegno a pattern atto a mantenere una distanza tra 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<sup>(12)</sup>. 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 –)<sup>(13)</sup>, 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<sup>(14)</sup>. 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<sup>(15)</sup>. 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<sup>(15)</sup>. 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<sup>(16)</sup>.

## 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<sup>(17)</sup>, 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<sup>(18)</sup> (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).<sup>(19)</sup>

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<sup>(19)</sup> le complicanze non sarebbero comunque significativamente maggiori a quelle dei gruppi di controllo. La tabella 1<sup>(19)</sup> 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<sup>(20)</sup> e il Conbercept, con caratteristiche analoghe al precedente<sup>(18)</sup>.

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)<sup>(21)</sup>: 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<sup>(21)</sup>.

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:<sup>(19)</sup>

Stadio RD	Indicazioni degli antiVEGF	Benefici evidence-based	Livello di evidenza
RDNPL	No		-
RDNPM RDNPG	Monoterapia primaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Prevenzione della RDP</li> <li>· Prevenzione dell'EMD</li> <li>· Prevenzione della progressione</li> </ul>	Trial di fase III: DRCR Protocol W e PANORAMA
	Monoterapia primaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Prevenzione della progressione</li> <li>· Prevenzione dell'EMD</li> </ul>	Trial di fase III: RECOVERY
	Alternativa alla PRP	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Minori complicanze</li> <li>· Maggior guadagno di lettere ETDRS</li> <li>· Minor rischio di emorragie future</li> <li>· Ridotta necessità di vitrectomia futura</li> </ul>	Metanalisi, numerosi RCT
RDP			
	Associati alla PRP	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Miglior risultato clinico rispetto alla sola PRP</li> <li>· Ridotta complessità del follow-up rispetto ai soli antiVEGF</li> <li>· Prevenzione delle necessità di ulteriore PRP, minori effetti avversi</li> </ul>	Analisi post-hoc dei trials di fase III RIDE e RISE, molti piccoli studi
	Associati alla VPP	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Minore sanguinamento intraoperatorio e ridotta necessità di diatermia</li> <li>· Minore incidenza di rotture retiniche iatrogene</li> <li>· Riduzione dei tempi chirurgici</li> <li>· Migliore visus almeno fino a 6 mesi</li> <li>· Tempi ridotti per il recupero della trasparenza vitreale</li> <li>· Ridotto sanguinamento postoperatorio</li> <li>· Ridotto rischio di EMD centrale</li> <li>· Ridotto rischio di distacco retinico trattivo</li> </ul>	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)<sup>(18)</sup>.

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 acetone<sup>18</sup>; esso ha azione più decisa sugli edemi cronici ( $\geq 3$  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<sup>(22)</sup>, 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<sup>(23)</sup>, 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<sup>(5)</sup> 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<sup>(24)</sup>, 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<sup>(25)</sup>.

## Chirurgia

Alla fine del percorso lungo la strada della terapia troviamo la chirurgia<sup>(26)</sup>. 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<sup>(27)</sup>;
- 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<sup>(28)</sup>; 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<sup>(29)</sup>, 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.

SIMPOSIO

## Retinopatia Diabetica: gestione del compenso glicemico e impatto dei nuovi farmaci anti-iperglicemizzanti

### Diabetic Retinopathy: management of glycemic control and the impact of new anti-hyperglycemic drugs

Michele Fosci<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UOC Diabetologia, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, ASL7 Sulcis-Iglesiente.

Corresponding author: [michele.fosci@aslsulcis.it](mailto:michele.fosci@aslsulcis.it)

### Abstract

Glycemic control management influences the incidence and progression of diabetic retinopathy, which can be limited increasing Time in Range and reducing HbA1c values, the hyperglycemia and hypoglycemia period and glycemic variability.

Intensive glycemic control must be pursued from the onset of diabetes to ensure good metabolic memory and in order to avoid progression to advanced stages of diabetic retinopathy, where effective retinal protection cannot be ensured, even in the presence of optimal glycemic control.

A rapid blood glucose level drop in patients with long-standing poor glycemic control in advanced stages of diabetic retinopathy can lead to retinal damage, which is known as Early Worsening of Diabetic Retinopathy.

A good glycemic balance and therefore protection against diabetic retinopathy, can be obtained through the promotion of healthy lifestyles (proper nutrition, physical activity, sleep hygiene) and drug therapy. Some classes seem to show an overall protective effect (metformin and SGLT2i), while for others a possible negative correlation has been highlighted, such as for Thiazolidinediones with diabetic macular edema and cases of worsening of diabetic retinopathy in advanced stage in patients on GLP1-RA therapy, in association with insulin therapy and in case of long-standing and not well controlled diabetes. For other classes (DPP4i, acarbose, tirzepatide) the data in the literature are still insufficient and mostly conflicting and therefore inconclusive.

**KEY WORDS** diabetic retinopathy; glycemic control; early worsening of diabetic retinopathy; metabolic memory; anti-hyperglycemic drugs.

### Riassunto

La gestione del compenso glicemico ha un impatto determinante nei confronti della retinopatia diabetica (RD), la cui incidenza e progressione può essere limitata attraverso la riduzione dei valori di HbA1c, l'in-



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Fosci M. Retinopatia Diabetica: gestione del compenso glicemico e impatto dei nuovi farmaci anti-iperglicemizzanti. JAMD 27:251-261, 2024.

**DOI** 10.36171/jamd 24.27.4.8

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** December, 2024

**Accepted** January, 2025

**Published** March, 2025

**Copyright** © 2024 M. Fosci. 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.

cremento del Time In Range, la riduzione del tempo di iperglicemia, di ipoglicemia e del tasso di variabilità glicemica.

Il controllo glicemico intensivo deve essere perseguito sin dall'esordio del diabete per garantire una buona memoria metabolica e al fine di evitare la progressione verso forme di RD in stadio avanzato, fase in cui, anche in presenza di un ottimale controllo glicemico, non può essere garantita un'adeguata protezione retinica.

Un rapido calo dei valori glicemici in pazienti con scarso controllo glicemico di lunga data e in presenza di stadi già avanzati di RD può determinare un peggioramento rapido del quadro oculare, fenomeno noto come Early Worsening of Diabetic Retinopathy.

Un buon compenso glicemico, e quindi protezione verso la RD, può essere ottenuto attraverso sia la promozione di stili di vita sani (alimentazione corretta, attività fisica, igiene del sonno) sia la terapia farmacologica. Alcune classi sembrano mostrare un effetto complessivamente protettivo (metformina e SGLT2i), mentre per altre è stata evidenziata una possibile correlazione negativa, come per tiazolidinedioni con l'edema maculare diabetico e casi di peggioramento di RD già in stadio già avanzato in pazienti in terapia con GLP1-RA, in associazione a terapia insulinica in caso di diabete di lunga durata e non ben controllato. Per altre classi (DPP4i, acarbose, tirzepatide) i dati in letteratura risultano ancora insufficienti e per lo più contrastanti e pertanto inconcludenti.

**PAROLE CHIAVE** retinopatia diabetica; compenso glicemico; early worsening of diabetic retinopathy; memoria metabolica; farmaci anti-iper-glicemizzanti.

## Introduzione

La retinopatia diabetica (RD) rappresenta una complicanza cronica e invalidante del diabete mellito (DM), in grado di determinare importanti quadri di riduzione di vista fino alla cecità.

Vari sono i fattori di rischio associati a tale condizione, tra cui alterazioni dell'assetto lipidico, sovrappeso/obesità, ipertensione arteriosa, fumo di sigaretta, lunga durata del DM e l'insufficiente controllo glicemico.

La fisiopatologia di questa microangiopatia è complessa e individuarne i meccanismi sottostanti può essere importante per capire come la gestione del

controllo glicemico, oggetto di questa rassegna, sia cruciale per prevenirne l'insorgenza e la progressione: un buon controllo della glicemia, infatti, ottenuto tramite l'adozione di stili di vita sani e di una terapia farmacologica appropriata, può infatti ridurre significativamente il rischio di sviluppare tale complicanza. Come discusso nell'articolo sulla fisiopatologia, a cui si rimanda, il DM è una patologia infiammatoria cronica, e proprio la flogosi cronica contribuisce al danno retinico: marcatori infiammatori come l'Interleuchina-6 (IL-6) e il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) sono stati ritrovati in elevate concentrazioni nel corpo vitreo dei pazienti con RD<sup>(1)</sup>. L'alterazione del microambiente retinico porta all'attivazione dell'inflammasoma NLRP3, che gioca un ruolo cruciale nell'incremento di citochine pro-infiammatorie, come l'IL-18 e l'IL-1', determinando un aggravamento delle lesioni retiniche.

Alla base della RD si individua l'iperglicemia cronica, responsabile di alterazioni strutturali e funzionali nei vasi retinici, come la perdita dei periciti e l'accumulo prodotti finali della glicazione avanzata (AGE), che compromettono l'integrità della barriera emato-retinica<sup>(2)</sup>. La riduzione dell'attività antiossidante, inoltre, tipicamente riscontrata in individui con scarso compenso glicemico, può esacerbare ulteriormente questa condizione, come evidenziato dalla correlazione tra il profilo ossidativo e la gravità della RD<sup>(3)</sup>. Altro meccanismo possibilmente implicato nel danneggiamento del microcircolo retinico è la disregolazione di HIF-1, la cui traduzione diventa eccessiva in caso di ipoglicemia<sup>(4)</sup>.

## Iperglicemia, Ipoglicemia, EWDR

L'iperglicemia gioca un ruolo cruciale nello sviluppo e nella progressione della RD: studi longitudinali evidenziano come un controllo glicemico insufficiente possa portare a un deterioramento della salute oculare<sup>(5)</sup> e risulta essere correlata anche a un aumento dell'incidenza dell'edema maculare<sup>(6)</sup>. Oltre il valore di emoglobina glicosilata (HbA1c) pare che anche il valore della glicemia a digiuno possa essere considerato fattore predittivo di RD<sup>(7)</sup>. Il perseguimento di un controllo glicemico rigoroso, che mira a mantenere i livelli di HbA1c al di sotto del 7%, è associato a una diminuzione delle complicanze microvascolari, inclusa la RD. Infatti, una riduzione significativa della HbA1c potrebbe ridurre non solo l'insorgenza<sup>(8)</sup>,

ma anche la progressione della RD verso stadi proliferativi<sup>(9)</sup>.

Pazienti con buon controllo glicemico (HbA1c ≤ 7,0 %) mostrano una prevalenza inferiore di RD (18%) rispetto a quelli con scarso controllo glicemico (HbA1c > 9,0 %), in cui si presenta in più della metà dei pazienti<sup>(10)</sup>, e la riduzione di un punto percentuale di HbA1c pare sia correlata a una riduzione del 35% del rischio di sviluppo e del 15-25% della progressione di RD, del 25% della perdita di acuità visiva e del 15% dello sviluppo della cecità<sup>(11)</sup>.

Non è soltanto l'iperglicemia ad essere dannosa per la RD, poiché anche l'ipoglicemia può determinare un peggioramento di tale complicanza<sup>(12)</sup>. Il peggioramento del quadro della RD può verificarsi sia in condizioni di ipoglicemia assoluta sia in condizioni di ipoglicemia relativa; infatti, un miglioramento repentino del controllo glicemico può in una fase iniziale esacerbare il danno retinico, come riscontrato nel caso di pazienti in cui si è avuto un calo rapido dei valori glicemici partendo da una condizione di scompenso<sup>(2)</sup>.

Un controllo glicemico adeguato è importante per assicurare una riduzione del rischio a lungo termine di complicanze del DM; tuttavia, un controllo glicemico intensivo, in particolare nei pazienti con DM di lunga data e scarsamente controllato, è associato al rischio di peggioramento della RD: tale condizione è nota come "early worsening of diabetic retinopathy" (EWDR). Questa può determinare un peggioramento rapido, anche se transitorio, del quadro oculare che risulta essere pericoloso per la vista e si riscontra proprio quando il trattamento intensivo, e il conseguente calo repentino dei valori glicemici, viene iniziato in pazienti con scarso controllo glicemico di lunga data, in particolare se in presenza di RD allo stadio non proliferativo moderato oppure negli stadi più avanzati<sup>(13)</sup>.

Non sono chiari i meccanismi fisiopatologici alla base di questa condizione; vi sono però varie ipotesi che includono modifiche delle forze osmotiche, rotture della barriera emato-retinica secondarie a terapia insulinica intensiva, alterazioni del flusso vascolare e alterazioni nella regolazione della produzione del VEGF<sup>(14)</sup>.

L'EWDR è una condizione che si può riscontrare in diverse situazioni, come pazienti in terapia insulinica e non insulinica, post chirurgia bariatrica e nella paziente in gravidanza; sono stati descritti dati di prevalenza variabili (dal 3 al 47% dei pazienti) con tempo di insorgenza che va dai 3 agli 84 mesi successivi all'in-

tensificazione del controllo glicemico. I fattori di rischio includono la lunga durata del DM, iperglicemia non controllata per lungo tempo, la severità della RD. Risulta inoltre esserci un'associazione con l'ampiezza della riduzione di HbA1c<sup>(15)</sup>.

In gravidanza si verifica frequentemente un peggioramento della RD, in particolare nel secondo trimestre con persistenza dello stesso fino anche a 12 mesi dopo il parto. Il passaggio rapido a un controllo glicemico più stringente, come raccomandato in gravidanza per garantire migliori outcome materno-fetali, è stato associato a un peggioramento della RD nelle donne gravide con DMT1<sup>(16)</sup>. In caso di elevati valori di HbA1c all'inizio della gravidanza, la presenza di RD non deve essere considerata però una controindicazione al rapido passaggio verso un controllo glicemico più stringente, ma piuttosto, deve essere effettuato uno stretto monitoraggio dello status retinico<sup>(17)</sup>.

In generale, in caso di pazienti con DM di lunga data scarsamente controllato, nel caso in cui si prospettasse l'inizio di un trattamento intensivo è utile, ancor prima di iniziare tale trattamento, effettuare un'accurata valutazione oftalmologica che dovrà essere ripetuta a intervalli di 3 mesi per i 6-12 mesi successivi. Nei pazienti la cui RD è in una fase pre-proliferante, può essere prudente ritardare l'inizio del trattamento intensivo fino al completamento della fotocoagulazione, in particolare se HbA1c fosse elevata<sup>(18)</sup>.

## Variabilità glicemica e memoria metabolica

Rispetto al singolo valore di HbA1c o ai singoli dati ottenuti dall'automonitoraggio glicemico attraverso la glicemia capillare, è possibile oggi sfruttare l'analisi del profilo glicemico ambulatoriale (AGP) attraverso il monitoraggio continuo della glicemia (CGM), il quale offre uno strumento più preciso e dettagliato nella valutazione del grado di compenso del paziente<sup>(19)</sup>.

Evidenze ottenute dall'AGP suggeriscono che il mantenimento di valori glicemici nel *Time In Range* (TIR), ossia nella fascia glicemica consigliata tra 70-180 mg/dl, possa ridurre le complicazioni microvascolari<sup>(3)</sup>, tra cui la retinopatia, con una riduzione del tasso di complicanza di circa l'8% per ogni incremento del 10% del TIR<sup>(20)</sup>.

Tali sistemi consentono di stimare, inoltre, il grado di variabilità glicemica, dato particolarmente utile

per valutare il compenso glicemico nel paziente in terapia insulinica multi-iniettiva e utile anche per la stratificazione del rischio di RD, in quanto si è evidenziato che ciò che correla maggiormente con la RD è l'elevata variabilità glicemica, la quale può essere individuata attraverso l'analisi del Glycaemic Risk Index (GRI), punteggio compreso tra 0 e 100, che riflette sia il rischio di iperglicemia che quello di ipoglicemia. Il GRI mostra una correlazione positiva con la progressione della RD: l'aumento del GRI si correla a un maggior sviluppo della RD, con un incremento del rischio del 20% per ogni singolo incremento di deviazione standard di tale indice<sup>(20)</sup>. Al fine di evitare il rischio di RD, sia in senso di insorgenza che in senso di progressione, risulta pertanto essenziale bilanciare il controllo glicemico evitando il più possibile episodi di ipoglicemia ed iperglicemia<sup>(21)</sup>.

Perseguire un buon controllo glicemico è essenziale fin dall'esordio della patologia per evitare l'insorgenza e la progressione delle complicanze croniche<sup>(22)</sup>: il controllo ottimale della glicemia dall'inizio della malattia impatta, infatti, sul rischio di sviluppo delle complicanze anche a distanza di anni<sup>(23)</sup>, come dimostrato dagli studi DCCT per il DMT1<sup>(24)</sup> e UKPDS per il diabete di tipo 2 (DMT2)<sup>(25)</sup>, in cui si evidenziava l'efficacia del controllo glicemico aggressivo nel prevenire le complicanze diabetiche.

Con il termine Memoria Metabolica (MM) ci si riferisce a quel particolare fenomeno in cui condizioni di scompenso glicemico determinano modificazioni epigenetiche con impatto negativo su tessuti vascolari e nervosi, e tali danni si mantengono anche a seguito della normalizzazione dei profili glicemici<sup>(26, 27)</sup>.

Tale condizione è stata dapprima individuata in uno studio di 5 anni condotto su modelli animali in cui quadri di grave RD si evidenziavano sia in un gruppo di cani diabetici che per tutta la durata dello studio avevano presentato uno scarso controllo glicemico, sia nel gruppo in cui, a metà dello studio, si era passati da una condizione di scarso a una di buon controllo glicemico<sup>(28)</sup>.

I due studi chiave che hanno evidenziato come la MM sia impattante anche sull'uomo sono l'EDIC per il DMT1<sup>(29)</sup> e il follow-up dell'UKPDS per il DMT2<sup>(30)</sup>.

Questo studio ha dimostrato che i pazienti che fin dall'inizio ricevono un trattamento più aggressivo, presentano, rispetto ai pazienti che sono stati trattati in maniera più intensiva solo successivamente, un vantaggio per quanto riguarda il minor tasso

d'incidenza delle complicanze sia micro- che macro-angiopatiche<sup>(31)</sup>. I valori di HbA1c sono soggetti alla MM: un adeguato controllo di questo parametro nel tempo fornisce protezione contro la progressione della RD anche in caso di brevi periodi di scompenso<sup>(32)</sup>.

Pertanto, risulta fondamentale la diagnosi e il trattamento precoce per garantire il mantenimento di parametri metabolici nella norma. In caso di presenza di RD già in stadio avanzato, l'impostazione di un successivo controllo glicemico intensivo ha mostrato effetti limitati sulla protezione retinica: i benefici infatti si attenuano in questa fase, come evidenziato nel Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)<sup>(33)</sup>.

## Terapia non farmacologica

Il controllo del compenso glicemico può essere perseguito non solo attraverso il trattamento farmacologico, ma prima di tutto promuovendo uno stile di vita sano, indirizzando correttamente le abitudini alimentari e incoraggiando l'attività fisica<sup>(34)</sup>.

La promozione di un regime alimentare basato sulla dieta mediterranea sembra determinare un effetto protettivo nei confronti della RD sia indirettamente, attraverso il miglioramento del compenso glicemico, sia direttamente, in quanto tale dieta è ricca di alimenti che hanno la capacità di ridurre lo stress ossidativo, l'infiammazione e la resistenza all'insulina, inibire l'aumento della perdita vascolare e la perdita di periciti e regolare il livello della proteina VEGF retinico<sup>(35)</sup>. Di contro, le diete ad alto contenuto di saccarosio portano a livelli elevati di glucosio, peggiorando il compenso glicemico e favorendo stress ossidativo, infiammazione, produzione di AGE e VEGF, e di conseguenza facilitano lo sviluppo e la progressione della RD<sup>(36)</sup>.

Il miglioramento del compenso glicemico può essere ottenuto tramite interventi strutturati sull'attività fisica, i grado di favorire riduzioni non trascurabili dei valori di HbA1c. Studi recenti suggeriscono inoltre che l'esercizio fisico regolare sia in grado di determinare un miglioramento del compenso glicemico, riducendo l'infiammazione sistemica e migliorando la sensibilità all'insulina, e inoltre mostra effetti positivi sulla microcircolazione retinica; la riduzione del tempo di sedentarietà e il ricorso a maggior attività fisica sono stati

collegati a un ritardo nell'insorgenza e progressione della RD e alle forme meno gravi di tale condizione<sup>(37)</sup>.

Anche la qualità del sonno può influenzarne il compenso: è stato osservato che sia la scarsa qualità del sonno sia le condizioni in cui vi è un incrementato rischio di apnea ostruttiva sono associate statisticamente allo scarso controllo glicemico e ciò impatta anche sulle complicanze del DM: un tempo di sonno inferiore alle 6 ore è associato a un maggior tasso di DM associato alla RD<sup>(38)</sup>.

Risulta pertanto importante promuovere una corretta igiene del sonno per migliorarne la quantità e la qualità al fine di mantenere la glicemia nei range normalità e ridurre il rischio di complicanze.

## Terapia farmacologica

Il perseguimento di un ottimale compenso glicemico non può comunque prescindere dalla terapia farmacologica, la quale può essere rappresentata dalla terapia insulinica, e non insulinica, a sua volta suddivisa in varie classi farmacologiche: le biguanidi, i tiazolidinedioni (TZD), gli inibitori dell'alfa glicosidasi, gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) e i farmaci incretino-mimetici, suddivisi a loro volta in inibitori della DiPeptidil-Peptidasi-4 (DPP4i), agonisti recettoriali del Glucagon-Like Peptide-1 (GLP1-RA) e i duplici agonista del Gastric Inhibitory Peptide (GIP) e del GLP1. Le sulfaniluree e le glinidi, farmaci secretagoghi largamente utilizzati fino a qualche decennio fa, non sono più opzioni farmacologiche raccomandate dalle ultime linee guida italiane sulla terapia del DMT2<sup>(39)</sup>.

Di seguito verranno riportate le principali classi farmacologiche oggi disponibili per il trattamento del DM con specifico riferimento a ciò che è noto sulla loro associazione con la RD.

## Terapia insulinica

La gestione della terapia insulinica risulta spesso difficoltosa, in particolar modo nel soggetto affetto da DMT1 in cui frequentemente si presenta un elevato tasso di variabilità glicemica, dovuta al frequente susseguirsi di condizioni di iperglicemia e ipoglicemia<sup>(40)</sup>, condizione associata,

come descritto precedentemente a un maggior tasso di RD<sup>(20)</sup>.

Le ultime linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) riguardanti la terapia del soggetto affetto da DMT1 suggeriscono l'utilizzo di schemi insulinici basal-bolus rispetto a schemi con insuline premiscelate, raccomandando come insulina basale un analogo lento dell'insulina, rispetto a insulina umana Neutral Protamine Hagedorn (NPH) e come insulina prandiale un analogo rapido dell'insulina, in quanto consentono una maggiore stabilità del controllo glicemico, riducendo il rischio di ipoglicemia e della variabilità glicemica<sup>(41)</sup>; tali raccomandazioni sono state confermate anche nella gestione della terapia del DMT2<sup>(39)</sup>.

Il passaggio da un'insulina a emivita intermedia, come l'insulina NPH, ad analoghi dell'insulina a lunga durata d'azione, non ha determinato un incrementato rischio di incidenza di RD in pazienti affetti da DMT2<sup>(42)</sup>.

Diversi pazienti insulino-trattati ormai usufruiscono del sistema di infusione continua di insulina tramite microinfusore (CSII). Il passaggio da terapia multi-iniettiva (MDI) a CSII, soprattutto nei sistemi di ultima generazione Advanced Hybrid Closed-Loop (AHCL), garantisce un miglioramento del compenso glicemico, con miglioramenti statisticamente significativi nei valori di HbA1c e TIR<sup>(43)</sup>. Un recente studio ha valutato in maniera specifica lo status della salute retinica in pazienti affetti da DMT1 confrontando CSII vs MDI: oltre alla conferma del miglioramento del controllo metabolico (HbA1c 7.1% rispetto a 7.5%), i pazienti in CSII presentavano anche una maggiore densità vascolare parafoveale, elemento deponente per una migliore salute retinica in quanto la ridotta densità è una delle manifestazioni precliniche nel paziente con DM senza ancora evidenza di RD<sup>(44)</sup>.

Negli adolescenti, l'uso di CSII è associato a tassi più bassi di RD e anomalie dei nervi periferici, suggerendo un apparente beneficio di CSII rispetto a MDI, indipendente dal controllo glicemico espresso dal valore di HbA1c<sup>(45)</sup>. CSII è stata associata a una ridotta progressione della RD rispetto a MDI e può essere protettiva contro la progressione della RD per soggetti con un elevato valore basale di HbA1c<sup>(46)</sup>.

Tali dati non sono però stati confermati ad un recente studio che ha evidenziato come il trattamento con CSII non conferisca una differenza

significativa nel rischio a breve e lungo termine di peggioramento della RD rispetto al trattamento MDI<sup>(47)</sup>, per cui sono pertanto necessari ulteriori studi e meta-analisi per chiarire meglio tale punto.

## Metformina

La metformina determina un impatto favorevole sul compenso glicemico grazie alla soppressione della gluconeogenesi epatica; favorisce inoltre l'*uptake* del glucosio e l'incremento della sensibilità insulinica da parte dei tessuti periferici; questa molecola, appartenente alla classe delle biguanidi, risulta il farmaco di prima scelta per il trattamento del DMT2<sup>(39)</sup>. A livello molecolare, la metformina conferisce citoprotezione attraverso l'attivazione del *pathway* della proteina chinasi attivata da AMP (AMPK), coinvolta nella modulazione del metabolismo cellulare e nella protezione delle cellule dalla degradazione. Risulta pertanto protettivo nei confronti anche della RD, non solo in quanto in grado di consentire un miglioramento del compenso glico-metabolico, ma anche per i meccanismi molecolari sottostanti, attenuando la neo vascolarizzazione retinica, attraverso l'inibizione della traduzione della proteina VEGF-A<sup>(48)</sup>.

## Tiazolidinedioni

I TDZ sono agonisti nucleari del PPAR- $\gamma$ , regolatori della trascrizione di geni implicati nel metabolismo glucidico, il cui effetto finale è un incremento dell'insulino-sensibilità. Ad oggi in Italia, l'unica molecola in commercio risulta il pioglitazone, terza scelta farmacologica nel trattamento del DMT2<sup>(39)</sup>. Potenziali associazioni tra i TZD e le complicanze retiniche non sono state indagate in studi controllati randomizzati (RCT), per cui si possono soltanto avere delle indicazioni dall'analisi di studi retrospettivi, in sono stati descritti rischi inferiori di RD in pazienti in terapia con pioglitazone e tasso inferiore di progressione da RD non proliferativa a RD proliferativa in pazienti in terapia con rosigitazione<sup>(49)</sup>. Di contro è stata evidenziata un'associazione sfavorevole tra pazienti in terapia con TDZ e presenza di edema maculare diabetico<sup>(50)</sup>.

## Acarbosio

L'acarbosio è il principale farmaco appartenente alla classe degli inibitori dell'alfa glicosidasi, i quali determinano una riduzione dell'assorbimento dei carboidrati a livello intestinale riducendo i picchi di iperglicemia post-prandiale. Ad oggi, non esiste un RCT di grandi dimensioni che abbia valutato effetti degli inibitori dell'alfa-glicosidasi nei confronti della RD<sup>(49)</sup>. Un unico studio ha osservato come in 139 pazienti con DMT2 l'aggiunta dell'acarbosio non abbia determinato delle modifiche significative all'esame del fundus oculi, ma non esistono dati sul grado di RD e/o valutazione dell'acuità visiva<sup>(51)</sup>.

## SGLT2i

SGLT-2 è una proteina transmembrana localizzata all'inizio del tubulo contorto prossimale renale, responsabile del riassorbimento di circa il 90% di glucosio filtrato.

Gli SGLT2i, o gliflozine, sono in grado di bloccare questo trasportatore determinando miglioramento del compenso glicemico oltre ad effetti cardio- e nefro-protettivi, tanto da essere indicati come trattamento di prima linea per i pazienti con DMT2 con malattia renale cronica o comorbidità cardiovascolari<sup>(39)</sup>.

Fino ad ora, nessun RCT ha individuato un endpoint specifico riguardante la RD in pazienti in terapia con SGLT-2i, anche se parrebbe esserci un effetto favorevole nei confronti di questa complicanza nei pazienti in trattamento con questa classe farmacologica<sup>(49)</sup>. Lo studio EMPA-REG OUTCOME, RCT multicentrico in doppio cieco, ha valutato, in pazienti in terapia con empagliflozin, un *endpoint* composito microvascolare che comprendeva anche elementi riguardanti la patologia retinica (fotocoagulazione retinica, emorragia vitreale e cecità correlata all'oculopatia diabetica), anche se principalmente indagava l'effetto del farmaco nei confronti della nefropatia diabetica<sup>(52)</sup>. In tale studio risultava statisticamente significativo l'effetto protettivo del farmaco sulla nefropatia, mentre non risultava associazione con dati riguardanti la patologia retinica, anche se in un'analisi post-hoc è stata evidenziata una tendenza a un minor numero di eventi oculari<sup>(53)</sup>.

SGLT2i sembrerebbero associati a un minor rischio di edema maculare diabetico rispetto a farmaci appartenenti alla classe GLP1-RA<sup>(54)</sup> e a un rischio mi-

nore di RD avanzata rispetto a DPP-4i, pioglitazone e sulfoniluree, suggerendo pertanto che gli SGLT2i potrebbero svolgere un ruolo, non solo nella riduzione del rischio di nefropatia diabetica, ma anche nel rallentare la progressione della RD<sup>(55)</sup>. È bene comunque sottolineare che è stato segnalato un rischio maggiore di occlusione retinica centrale in pazienti in terapia con SGLT2i<sup>(56)</sup>.

## DPP4i

I DPP4i sono farmaci che determinando un aumento dell'attività degli ormoni incretinici GLP-1 e il GIP. I dati retrospettivi ad oggi disponibili non sono sufficienti per evidenziare una chiara associazione tra DPP-4i e patologia retinica; sono infatti presenti in letteratura diversi studi che mostrano tra loro risultati contrastanti<sup>(49)</sup>.

Lo studio multicentrico in doppio cieco CARMELINA ha valutato le differenze tra linagliptin e placebo attraverso un endpoint microvascolare composito (componenti retiniche e renali) ed è stato evidenziato come gli eventi microvascolari fossero significativamente ridotti considerando l'endpoint composito, mentre considerando la sola componente oculare non è stato ottenuto un risultato statisticamente significativo<sup>(57)</sup>.

Al contrario in una coorte con un numero maggiore di 40.000 pazienti provenienti da Taiwan e affetti da DMT2 e RD preesistente in terapia con DPP4i, è stata evidenziata correlazione con progressione della RD per rischio aumentato di emorragia vitreale ed edema maculare diabetico<sup>(58)</sup>. Altri studi retrospettivi non hanno evidenziato invece differenze statisticamente significative tra DPP4i e altri farmaci anti-iperlicemizzanti orali nel rischio di insorgenza/progressione di RD<sup>(59)</sup>.

## GLP1-RA e GLP1/GIP-RA

I GLP1-RA sono analoghi recettoriali del GLP1 e determinano stimolazione della secrezione di insulina, inibizione della secrezione di glucagone, ritardato svuotamento gastrico favorendo riduzione dei valori glicemici e incrementato il senso di sazietà precoce. Escludendo la più recente tirzepatide, i GLP1-RA sono la classe di farmaci non insulinici in grado di determinare la maggior riduzione di HbA1c e di peso corporeo<sup>(60)</sup> e per i loro comprovati effetti di protezione cardiovascolare sono raccomandati

come farmaci di prima linea in pazienti con elevato rischio cardiovascolare<sup>(39)</sup>. Ad oggi, tre RCT multicentrici in doppio cieco hanno incluso almeno un endpoint che valutava in maniera sistematica le complicanze retiniche correlate con l'uso di GLP-1RA [49]. Nel trial REWIND è stata effettuata una randomizzazione di 9901 pazienti con DMT2 ad alto rischio cardiovascolare a dulaglutide settimanale o placebo e si è evidenziato come i pazienti trattati con dulaglutide avessero una maggiore incidenza di RD, anche se tale dato non risultava statisticamente significativo<sup>(61)</sup>. Lo studio LEADER ha invece valutato pazienti in terapia con liraglutide s.c. a somministrazione giornaliera in cui la presenza di RD è stata valutata all'interno di un endpoint composito microvascolare insieme alla nefropatia diabetica, e, sebbene più elevata, anche in questo caso l'incidenza di complicanze oculari non risultava statisticamente significativa<sup>(62)</sup>. Tra i GLP1-RA, è semaglutide la molecola che mostra la capacità di ridurre maggiormente il valor di HbA1c. Nel trial SUSTAIN-6 sono stati reclutati pazienti in terapia con semaglutide s.c. settimanale e nel gruppo trattato con il farmaco si è stimato il 76% di rischio in più, rispetto al placebo, di sviluppare complicanze legate alla RD e il 91% in più di probabilità di ricorrere alla terapia di fotocoagulazione laser; l'emorragia vitreale, la terapia intravitreale e la cecità hanno registrato una tendenza più alta nel gruppo semaglutide, senza raggiungere la significatività statistica<sup>(63)</sup>. L'evidenza di un maggior rischio di sviluppo di RD con tale farmaco può essere attribuito all'entità e alla rapidità della riduzione dell'HbA1c durante le prime 16 settimane di trattamento in pazienti con RD preesistente e scarso controllo glicemico al basale e che sono stati trattati contemporaneamente con insulina, determinando il quadro di EWDR<sup>(64)</sup>.

Maggior incidenza di eventi retinici è stata segnalata anche con semaglutide orale, come dimostrato dal trial PIONEER-6<sup>(65)</sup>. Una ricerca effettuata sui registri della FDA, in un periodo lungo 13 anni ha evidenziato una riduzione degli eventi retinici correlati all'utilizzo di questa classe farmacologica, e pertanto non risulterebbe esserci nella *real-world* particolare evidenza che i GLP-1 RA siano associati a eventi avversi indicativi di progressione della RD<sup>(66)</sup>, dato confermato tra l'altro anche da un altro gruppo di ricerca<sup>(67)</sup>. Un recente studio ha evidenziato anch'esso come l'uso di semaglutide non sia associato ad un aumento del rischio di progressione della RD, perdita della vista o aumento del nu-

mero di iniezioni intravitreali in un arco temporale di 3 anni<sup>(68)</sup>.

È importante sottolineare che nel SUSTAIN-6, non vi è stato alcun aumento del rischio di RD con semaglutide rispetto al placebo in pazienti senza preesistente RD e in maniera indipendente dal trattamento insulinico; inoltre non è stato riportato un incremento dell'incidenza di RD nel SUSTAIN da 1 a 5<sup>(64)</sup>.

Anche una recente meta-analisi ha confermato che semaglutide non sia associata ad un aumento del rischio di RD; tuttavia, è comunque necessaria cautela nell'utilizzo di tale farmaco in pazienti con diabete di lunga durata di malattia e diabete non ben controllato per rischio di sviluppare RD, per cui deve essere indicato un precoce monitoraggio del fundus oculare<sup>(69)</sup>.

Tirzepatide è un farmaco, di recentissima introduzione in commercio in Italia, approvato per l'obesità e il DMT2 con azione di duplice agonismo su GIP e GLP-1. Diverse meta-analisi pubblicate di recente hanno valutato la sicurezza e l'efficacia della tirzepatide nel trattamento nel DMT2; tuttavia, nessuno ha valutato la sicurezza di questo farmaco nei confronti della RD. Da un'analisi aggregata degli RCT effettuata per valutare il rischio di RD nel paziente in terapia con tirzepatide, sembrerebbe che il suo utilizzo non sia associato ad un aumentato rischio di tale complicanza<sup>(70)</sup>.

## Conclusioni

Il diabetologo riveste un ruolo importante nella gestione della RD in quanto, oltre a dettare tempi e modalità dello screening, è in grado, attraverso le sue scelte terapeutiche, di indirizzare verso un compenso glicemico ottimale a ridurne l'insorgenza e l'evoluzione.

Non sono numerosi gli studi effettuati sui nuovi farmaci anti-iper-glicemici che abbiano individuato come outcome specifico la microangiopatia retinica, la quale spesso è stata indagata all'interno di endpoint compositi, insieme alla patologia renale e cardiovascolare. Di queste ultime oggi si hanno numerosi dati e maggiori certezze, tanto che la terapia farmacologica viene spesso indirizzata, seguendo le ultime linee guida della terapia del DMT2, in considerazione della protezione renale cardiovascolare, in particolare con l'utilizzo di GLP-1-RA ed SGLT2i, che hanno mostrato effetti protettivi in tal senso.

Gli algoritmi terapeutici non presentano invece particolari riferimenti all'utilizzo specifico di farmaci che possano essere protettivi nei confronti della RD; risulta essere prioritario il mantenimento, fin dalle prime fasi della malattia, di un buon compenso glicemico, perseguendo la riduzione dei valori di HbA1c, l'incremento del TIR, la riduzione del tempo di iperglicemia, di ipoglicemia e del tasso di variabilità glicemica.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica, le principali considerazioni possono essere effettuate estrapolando alcuni dati dalla letteratura: per alcune classi sembra esserci un effetto complessivamente protettivo nei confronti della RD, come per metformina e SGLT2i, seppur questi ultimi siano associati a un maggior rischio di occlusione retinica centrale. Una possibile correlazione negativa è stata individuata tra TDZ ed edema maculare diabetico e casi di peggioramento del quadro retinico sono stati segnalati in pazienti in cui è stata impostata una terapia con GLP1-RA, soprattutto semaglutide, in particolare in caso di DM di lunga durata e non ben controllato in associazione a terapia insulinica, conseguente al fenomeno dell'EWDR; recenti studi non hanno invece confermato tale tendenza in pazienti in terapia con GLP1-RA che non presentavano tali caratteristiche. Per altre classi, come DPP4i e acarbiosio i dati in letteratura risultano per lo più contrastanti e pertanto inconcludenti.

È auspicabile che in futuro vengano condotti ulteriori RCT e metanalisi che presentino outcome specifici oculari, con l'obiettivo di incrementare le conoscenze sull'effetto che i nuovi farmaci anti-iper-glicemizzanti hanno nei confronti della RD diabetica e di conseguenza avere linee di indirizzo per un utilizzo di tali farmaci in considerazione, non solo della protezione renale e cardiologica, ma anche retinica.

## Bibliografia

1. Andrés-Blasco I et al. Oxidative Stress, Inflammatory, Angiogenic, and Apoptotic molecules in Proliferative Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Patients, *Int. J. Mol. Sci*, 24, no. 9 doi: 10.3390/ijms24098227, 2023.
2. Ipp E and Kumar M. A Clinical Conundrum: Intensifying Glycemic Control in the Presence of Advanced Diabetic Retinopathy, *Diabetes Care*, 44:2192-2193 doi: 10.2337/dci21-0029, 2021.
3. Beck RW et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials, *Diabetes Care*, 42:400-405 doi: 10.2337/dc18-1444, 2019.

4. Guo C et al. "HIF-1 $\alpha$  accumulation in response to transient hypoglycemia may worsen diabetic eye disease, *Cell Rep.* 42:111976 doi: 10.1016/j.celrep.2022.111976, 2023.
5. Wong TY et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: the International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings, *Ophthalmology*, 125:1608–1622, doi: 10.1016/j.ophtha.2018.04.007, 2018.
6. Tarasewicz D, Conell C, Gilliam LK, and Melles RB. Quantification of risk factors for diabetic retinopathy progression, *Acta Diabetol.* 60:363–369 doi: 10.1007/s00592-022-02007-6, 2023.
7. Massin P et al. Hemoglobin A1c and fasting plasma glucose levels as predictors of retinopathy at 10 years: the French DESIR study, *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)*, 129:188–195 doi: 10.1001/archophthalmol.2010.353, 2011.
8. Wu X et al. Targeting protein modifications in metabolic diseases: molecular mechanisms and targeted therapies, *Signal Transduct. Target. Ther.*, 8:220 doi: 10.1038/s41392-023-01439-y, 2023.
9. Perais J et al. Prognostic factors for the development and progression of proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy, *Cochrane database Syst. Rev.*, 2:CD013775 doi: 10.1002/14651858.CD013775.pub2, 2023.
10. Yau JWY et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy, *Diabetes Care*, 35:556–564 doi: 10.2337/dc11-1909, 2012.
11. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial, *Diabetes*, 44:968–983, 1995.
12. Li D, Galenchik-Chan A, Chernoff D, Fazio N, Zhao H, Chaudhary K. Impact of Glycemic Control and Hypoglycemia on Diabetic Retinopathy, 2024.
13. Lim SW, van Wijngaarden P, Harper CA, Al-Qureshi SH. Early worsening of diabetic retinopathy due to intensive glycaemic control, *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 47:265–273 doi: 10.1111/ceo.13393, 2019.
14. Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review, *Diabetes. Obes. Metab.*, 21:454–466 doi: 10.1111/dom.13538, 2019.
15. Akil H, Burgess J, Nevitt S, Harding SP, Alam U, Burgess P. Early Worsening of Retinopathy in Type 1 and Type 2 Diabetes After Rapid Improvement in Glycaemic Control: A Systematic Review, *Diabetes Ther. Res. Treat. Educ. diabetes Relat. Disord.*, 13:1–23, Jan doi: 10.1007/s13300-021-01190-z, 2022.
16. Chew EY et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study, *Diabetes Care*, 18:631–637 doi: 10.2337/diacare.18.5.631, 1995.
17. Ghanchi F. The Royal College of Ophthalmologists' clinical guidelines for diabetic retinopathy: a summary, *Eye (Lond)*, 27:285–287, doi: 10.1038/eye.2012.287, 2013.
18. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial, *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)*, 116:874–886 doi: 10.1001/archophth.116.7.874, 1998.
19. Czupryniak L et al. Ambulatory Glucose Profile (AGP) Report in Daily Care of Patients with Diabetes: Practical Tips and Recommendations, *Diabetes Ther. Res. Treat. Educ. diabetes Relat. Disord.*, 13:811–821 doi: 10.1007/s13300-022-01229-9, 2022.
20. Wang Y et al. Association between glycaemia risk index (GRI) and diabetic retinopathy in type 2 diabetes: A cohort study, *Diabetes. Obes. Metab.* 25:2457–2463 doi: 10.1111/dom.15068, 2023.
21. Tecce N, Cennamo G, Rinaldi M, Costagliola C, Colao A. Exploring the Impact of Glycemic Control on Diabetic Retinopathy: Emerging Models and Prognostic Implications, *J. Clin. Med.*, vol. 13, no. 3 doi: 10.3390/jcm13030831, 2024.
22. Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, Keech AC, O'Neal DN, Januszewski AS. Biomarkers in Diabetic Retinopathy, *Rev. Diabet. Stud.* 12:159–195 doi: 10.1900/RDS.2015.12.159, 2015.
23. Ceriello A. Legacy effects in the real world; new evidences, *J. AMD*, vol. 22, no. 1–2, doi: 10.36171/jamd19.22.1-2.09, 2019.
24. Nathan DM et al. 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.*, 329:977–986 doi: 10.1056/NEJM199309303291401, 1993.
25. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Lancet (London, England)*, 352:837–853, 1998.
26. Dong H et al. Metabolic memory: mechanisms and diseases, *Signal Transduct. Target. Ther.* 9:38 doi: 10.1038/s41392-024-01755-x, 2024.
27. Chen Z, Natarajan R. Epigenetic modifications in metabolic memory: What are the memories, and can we erase them? *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 323:C570–C582 doi: 10.1152/ajpcell.00201.2022, 2022.
28. Engerman RL, Kern TS. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control, *Diabetes*, 36:808–812 doi: 10.2337/diab.36.7.808, 1987.
29. Schnell O, Cappuccio F, Genovese S, Standl E, Valensi P, Ceriello A. Type 1 diabetes and cardiovascular disease, *Cardiovasc. Diabetol.* 12:156 doi: 10.1186/1475-2840-12-156, 2013.
30. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HAW, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes, *N. Engl. J. Med.*, 359:1565–1576 doi: 10.1056/NEJMoa0806359, 2008.
31. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes, *N. Engl. J. Med.* 359:1577–1589 doi: 10.1056/NEJMoa0806470, 2008.
32. Testa R, Bonfigli AR, Praticchizzo F, La Sala L, De Nigris V, Ceriello A. The 'Metabolic Memory' Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications, *Nutrients*, 9:5 doi: 10.3390/nu9050437, 2017.
33. Azad N et al. Eye Outcomes in Veteran Affairs Diabetes Trial (VADT) After 17 Years, *Diabetes Care*, 44:2397–2402 doi: 10.2337/dc20-2882, 2021.
34. Bryl A, Mrugacz M, Falkowski M, Zorena K. The Effect of Diet and Lifestyle on the Course of Diabetic Retinopathy-A Review of the Literature, *Nutrients*, vol. 14, no. 6 doi: 10.3390/nu14061252, 2022.
35. Bryl A, Mrugacz M, Falkowski M, Zorena K. A Mediterranean Diet May Be Protective in the Development of Diabetic Retinopathy, *Int. J. Mol. Sci.* vol. 24, no. 13 doi: 10.3390/ijms241311145, 2023.

36. Yang C, Yu Y, An J. Effect of High-Sucrose Diet on the Occurrence and Progression of Diabetic Retinopathy and Dietary Modification Strategies, *Nutrients*, vol. 16, no. 9 doi: 10.3390/nu16091393, 2024.
37. Yan X, Han X, Wu C, Shang X, Zhang L, He M. Effect of physical activity on reducing the risk of diabetic retinopathy progression: 10-year prospective findings from the 45 and Up Study, *PLoS One*, 16:e0239214 doi: 10.1371/journal.pone.0239214, 2021.
38. Shibabaw YY, Dejenie TA, Tesfa KH. Glycemic control and its association with sleep quality and duration among type 2 diabetic patients, *Metab. open*, 18:100246 doi: 10.1016/j.metop.2023.100246, 2023.
39. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2, Iss, 2022.
40. Wilmut EG, Choudhary P, Leelarathna L, Baxter M. Glycaemic variability: The under-recognized therapeutic target in type 1 diabetes care, *Diabetes. Obes. Metab.* 21:2599–2608 doi: 10.1111/dom.13842, 2019.
41. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 1, Iss, 2023.
42. Larose S, Filliter C, Platt RW, Yu OHY, Filion KB. Long-acting insulin analogues and the risk of diabetic retinopathy among patients with type 2 diabetes: A population-based cohort study, *Diabetes. Obes. Metab.* 25:2279–2289 doi: 10.1111/dom.15106, 2023.
43. Petrovski G. Glycemic outcomes of Advanced Hybrid Closed Loop system in children and adolescents with Type 1 Diabetes, previously treated with Multiple Daily Injections (MiniMed 780G system in T1D individuals, previously treated with MDI), *BMC Endocr. Disord.* 22:80 doi: 10.1186/s12902-022-00996-7, 2022.
44. de Oliveira Loureiro T et al. The effect of insulin pump therapy in retinal vasculature in type 1 diabetic patients, *Eur. J. Ophthalmol.* 31:3142–3148 doi: 10.1177/1120672121990576, 2021.
45. Zabeen B et al. Insulin Pump Therapy Is Associated with Lower Rates of Retinopathy and Peripheral Nerve Abnormality, *PLoS One*, 11:e0153033 doi:10.1371/journal.pone.0153033, 2016.
46. Reid LJ et al. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy is associated with reduced retinopathy progression compared with multiple daily injections of insulin, *Diabetologia*, 64:1725–1736 doi: 10.1007/s00125-021-05456-w, 2021.
47. Thykjær AS et al. Association of continuous subcutaneous insulin therapy and diabetic retinopathy in type 1 diabetes: A national cohort study, *J. Diabetes Complications*, 38:108830 doi:10.1016/j.jdiacomp.2024.108830, 2024.
48. Zhang Y, Chen F, Wang L. Metformin inhibits development of diabetic retinopathy through microRNA-497a-5p, *Am. J. Transl. Res.* 9:5558–5566, 2017.
49. Ntentakis DP et al. Effects of newer-generation anti-diabetics on diabetic retinopathy: a critical review, *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* = *Albr. von Graefes Arch. für Klin. und Exp. Ophthalmol.* 262:717–752 doi: 10.1007/s00417-023-06236-5, 2024.
50. Idris I, Warren G, Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes, *Arch. Intern. Med.* 172:1005–1011 doi: 10.1001/archinternmed.2012.1938, 2012.
51. Segal P, Eliahou HE, Petzinna D, Neuser D, Brückner A, Spengler M. Long-term efficacy and tolerability of acarbose treatment in patients with type 2 diabetes mellitus, *Clin. Drug Investig.* 25:589–595 doi: 10.2165/00044011-200525090-00004, 2005.
52. Wanner C et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes, *Engl. N. Med. J.*, 375:323–334 doi: 10.1056/NEJMoa1515920, 2016.
53. Inzucchi SE et al. Retinopathy Outcomes With Empagliflozin Versus Placebo in the EMPA-REG OUTCOME Trial, *Diabetes care*, 42:e53–e55 doi: 10.2337/dc18-1355, 2019.
54. Su YC et al. Risk of diabetic macular oedema with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes patients: A multi-institutional cohort study in Taiwan, *Diabetes. Obes. Metab.* 23:2067–2076 doi: 10.1111/dom.14445, 2021.
55. Yen FS, Wei JC-C, Yu TS, Hung YT, Hsu CC, Hwu CM. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Retinopathy in Patients With Type 2 Diabetes, *JAMA Netw. open*, 6:e2348431 doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.48431, 2023.
56. Lee MK et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Retinal Vein Occlusion Among Patients With Type 2 Diabetes: A Propensity Score-Matched Cohort Study, *Diabetes Care* doi: 10.2337/dc20-3133, 2021.
57. Rosenstock J et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial, *JAMA*, 321:69–79 doi: 10.1001/jama.2018.18269, 2019.
58. Kang EYC et al. Association between Add-On Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Therapy and Diabetic Retinopathy Progression, *J. Clin. Med.* vol. 10, no. 13 doi: 10.3390/jcm10132871, 2021.
59. Chung YR, Ha KH, Kim HC, Park SJ, Lee K, and Kim DJ. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors versus Other Antidiabetic Drugs Added to Metformin Monotherapy in Diabetic Retinopathy Progression: A Real World-Based Cohort Study, *Diabetes Metab. J.* 43:640–648 doi: 10.4093/dmj.2018.0137, 2019.
60. Tsapas A et al. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis, *Ann. Intern. Med.* 173:278–286 doi: 10.7326/M20-0864, 2020.
61. Gerstein HC et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial, *Lancet (London, England)*, 394:121–130 doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3, 2019.
62. Marso SP et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, *N. Engl. J. Med.* 375:311–322 doi: 10.1056/NEJMoa1603827, 2016.
63. Marso SP et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes, *N. Engl. J. Med.* 375:1834–1844, Nov doi: 10.1056/NEJMoa1607141, 2016.
64. Vilsbøll T et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy, *Diabetes. Obes. Metab.* 20:889–897 doi: 10.1111/dom.13172, 2018.
65. Husain M et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes, *N. Engl. J. Med.* 381:841–851 doi: 10.1056/NEJMoa1901118, 2019.
66. Fadini GP, Sarangdhar M, Avogaro A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists are not associated with retinal adverse events in the FDA Adverse Event Reporting System,

- BMJ open diabetes Res. care, 6:e000475 doi: 10.1136/bmj-drc-2017-000475, 2018.
67. Wang T, Lu W, Tang H, Buse JB, Stürmer T, Gower EW. Assessing the Association Between GLP-1 Receptor Agonist Use and Diabetic Retinopathy Through the FDA Adverse Event Reporting System, *Diabetes care*, 42:e21–e23 doi: 10.2337/dc18-1893, 2019.
68. Stevens H, de la Paz M, Cooper B, Bhattacharya R. Long-term use of semaglutide and risk of diabetic retinopathy progression, *Endocr. Metab. Sci.* 15:100168 doi: 10.1016/j.endmts.2024.100168, 2024.
69. Wang F, Mao Y, Wang H, Liu Y, Huang P. Semaglutide and Diabetic Retinopathy Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *Clinical drug investigation*, 42:17–28 doi: 10.1007/s40261-021-01110-w, 2022.
70. Popovic DS, Patoulias D, Karakasis P, Koufakis T, Papanas N. Effect of tirzepatide on the risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetes, *Diabetes, obesity & metabolism*, 26:2497–2500 doi: 10.1111/dom.15535, 2024.

CASO CLINICO

## Effetto antiproteinurico di dulaglutide in IgAN trattata con SGLT2i e RAASi

### Antiproteinuric effect of dulaglutide in IgAN treated with SGLT2i and RAASi

**Maria Elena Malighetti<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ambulatorio di Diabetologia, Casa di Cura Ambrosiana - Cesano Boscone (MI).

Corresponding author: [mariaelena.malighetti@gmail.com](mailto:mariaelena.malighetti@gmail.com)

### Abstract

Immunoglobulin A (IgA) nephropathy is a common glomerulonephritis, but its treatment remains matter of debate. Renin-angiotensin inhibitors (RAASi) and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) are increasingly used because of a better benefit/safety balance in comparison with systemic steroids and immunosuppressive treatments. In this article, we analyze the antiproteinuric effect of a GLP1-RA in a diabetic patient with biopsy-proven nephrotic IgA-related nephropathy. In the patient dulaglutide was added to the previous treatment with angiotensin II receptor antagonists and SGLT2-i. We documented a rapid meaningful reduction of proteinuria which has returned to normal. Considering the beneficial effects of GLP1-RA in diabetes related chronic kidney disease, the present case report supports the notion that these drugs could also represent a beneficial treatment option in IgA nephropathy.

**KEY WORDS** IgA nephropathy; dulaglutide; DAPA-CKD; EMPA-KIDNEY; diabetes.

### Riassunto

La Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) è una glomerulonefrite relativamente frequente, ma il suo trattamento rimane materia di dibattito. Gli inibitori del sistema renina-angiotensina, RAASi, e gli inibitori del co-trasporto sodio-glucosio tipo 2, SGLT2i, sono sempre più utilizzati poiché hanno un miglior rapporto rischio/beneficio rispetto ai trattamenti immunosoppressivi e steroidei.

In questo articolo si analizza l'effetto antiproteinurico di un GLP1-RA in una paziente diabetica con IgAN, confermata da una biopsia renale. Nella paziente è stata avviata terapia con dulaglutide in aggiunta al trattamento in atto con RAASi ed SGLT2-i.

Si è osservata una rapida e significativa riduzione della proteinuria, che è andata poi a normalizzarsi.

Considerando gli effetti positivi dei GLP1-RA nella nefropatia diabetica, questo caso clinico va a supportare l'idea che questa classe di farmaci po-



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Malighetti ME. Effetto antiproteinurico di dulaglutide in IgAN trattata con SGLT2i e RAASi. JAMD 27:262–266, 2024.

**DOI** 10.36171/jamd.24.27.4.9

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** December, 2024

**Accepted** January, 2025

**Published** March, 2025

**Copyright** © 2024 ME. Malighetti. 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.

trebbero rappresentare un'opzione terapeutica anche in altre glomerulopatie come la IgA nephropathy.

**PAROLE CHIAVE** IgA nephropathy; dulaglutide; DAPA-CKD; EMPA-KIDNEY; diabete.

## Introduzione

La IgA nephropathy (IgAN) è la malattia glomerulare più frequente al mondo. Il suo decorso clinico è variabile, ma nella maggior parte dei casi si verifica un declino della funzionalità renale e le strategie di trattamento non sono cambiate molto negli ultimi 2 o 3 decenni. Pazienti a maggior rischio di insufficienza renale progressiva sono i soggetti con ipertensione arteriosa, proteinuria >1 g/die e ridotta velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) alla diagnosi<sup>(1)</sup>. Non esistono terapie specifiche per la IgAN e ad oggi non ci sono prove sufficienti per l'uso aggiuntivo di agenti immunosoppressori, antiipiastrinici o anticoagulanti. Il ruolo della terapia immunosoppressiva rimane controverso ed è solitamente riservato ai pazienti che non rispondono alle misure di supporto<sup>(2)</sup>. L'approccio terapeutico consolidato per la maggior parte dei pazienti consiste nell'applicare misure di supporto che includono l'uso del blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)<sup>(1,2)</sup> e più recentemente gli inibitori del cotrasporto sodio-glucosio 2 (SGLT2i), come evidenziato dagli studi DAPA-CKD<sup>(3)</sup> e EMPA-KIDNEY<sup>(4)</sup>.

Oltre alle glifozine, esiste un'altra classe di farmaci con un comprovato effetto nefroprotettivo utilizzato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2, i GLP1-receptor agonist (GLP1-RA), che hanno ridotto significativamente il rischio di outcome renale composito (macroalbuminuria, declino dell'eGFR, progressione verso l'insufficienza renale, morte per insufficienza renale)<sup>(5-8)</sup>. Attualmente questa classe farmacologica rientra nei quattro pilastri del trattamento della nefropatia diabetica insieme a SGLT2i, bloccanti del sistema RAAS e finerenone. Oltre all'azione ipoglicemizzante dei GLP-1RA, sembrano intervenire numerosi altri meccanismi che sostengono gli effetti di questi agenti sulla funzione renale. I GLP-1RA abbassano la pressione sanguigna sia a causa della perdita di peso che a causa di effetti diretti sul rene. In effetti, è stato riportato che i GLP-1RA promuovono la natriuresi e la diuresi grazie all'inibizione dello scambiatore sodio-idrogeno 3, nelle cellule tubulari prossimali renali e modelli preclinici suggeriscono che i GLP-1RA esercitano effetti

antinfiammatori e diminuzione dello stress ossidativo nei reni.

## Caso clinico

In considerazione di un precedente caso di un uomo con IgAN, già in terapia con empagliflozin a cui era stata aggiunta dulaglutide con normalizzazione dei valori di proteinuria persistente fino a 3 anni<sup>(9)</sup>, la presenza di diabete anche nel caso che vado ad illustrare ha consentito la possibilità di prescrivere una combinazione di tre farmaci con dimostrata efficacia nefroprotettiva (ACE-I, SGLT2i e GLP1-RA).

Si tratta di una donna nata nel 1964, affetta da diabete mellito di tipo 2 dal 2020, ipertensione arteriosa (in terapia con telmisartan 80 mg e idroclorotiazide 12,5 mg), dislipidemia (in trattamento con atorvastatina 20 mg), sindrome delle apnee notturne (OSAS) in cPAP, giunta alla mia osservazione per la prima volta a giugno 2021. Gli esami portati in visione (Tabella 1) mostravano già macroalbuminuria (324 mg/g), con eGFR nella norma (89,3 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), buon compenso glicemico (emoglobina glicata, HbA1c 50 mmol/mol) e valori di colesterolo LDL a target (43.6 mg/dl). Non erano presenti altre complicanze micro e macrovascolari riferibili alla patologia diabetica. Veniva aggiunta alla metformina in uso al dosaggio di 1,5 g al dì, il dapagliflozin al dosaggio di 10 mg per l'effetto nefroprotettivo. A dicembre 2021, la macroalbuminuria non solo persisteva, ma era in peggioramento (459,9 mg/g) come anche la funzionalità renale (eGFR 48,8 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) (Tabella 1). Richiedevo una visita nefrologica, tenuto conto anche che la paziente aveva sviluppato proprio in quei giorni una porpora agli arti inferiori e considerando la presenza di macroalbuminuria pochi mesi dopo l'esordio del diabete che faceva supporre una eziologia differente dalla nefropatia diabetica. Il nefrologo prontamente decideva per una la biopsia renale eseguita a marzo 2022 il cui esito istologico risultava compatibile con glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA con associate lesioni di sclerosi segmentaria focale (vasculite IgA). I colleghi nefrologi consigliavano quindi una dieta normosodica aproteica, mantenendo la terapia in atto con sartano e con SGLT2i in considerazione dell'ulteriore peggioramento della macroalbuminuria (625,3 mg/g) (Tabella 1). Al successivo controllo di dicembre 2022, il compenso glicemico risultava ottimale (HbA1c 36 mmol/mol), la pazien-

**Tabella 1** | Modifica della terapia, esami ematici e parametri antropometrici nella paziente donna.

DATE	06/2021	12/2021	05/2022	12/2022	12/2023	12/2024
THERAPY	METF 1,5 g DAPA 10 mg TELMi 80 mg	METF 1 g DAPA 10 mg TELMi 80 mg	METF 1 g DAPA 10 mg TELMi 80 mg	DULA 1,5 mg DAPA 10 mg TELMi 80 mg	DULA 1,5 mg DAPA 10 mg TELMi 80 mg	DULA 1,5 mg DAPA 10 mg TELMi 80 mg
eGFR ml/ min/1.73m <sup>2</sup>	89,3	48,8	59,9	52,4	44	29,3
albuminuria mg/g crea	324	459.9	625.3	317.5	64.1	9
HbA1c mmol/mol	50	57	39	36	34	36
BMI kg/mq	43.34	42.97	38.57	33.42	37.46	34.89
PA mmHg	130/80	130/75	120/75	130/80	130/90	120/85

METF: metformina; DAPA: dapagliflozin; TELMi: telmisartan; DULA: dulaglutide; HbA1c: emoglobina glicata; BMI: body mass index; PA: valori pressori.

te aveva perso peso in modo significativo (BMI da 43,34 a 33,42 kg/mq), pur mantenendo un BMI compatibile con obesità, ma, visto il persistere di macroalbuminuria (317,5 mg/g) con riduzione del filtrato glomerulare, sempre compatibile con CKD IIIA (eGFR 52,4 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) (Tabella 1), aggiungevo dulaglutide (al dosaggio di 0,75 mg a settimana per un mese, poi potenziato a 1,5 mg) e sospendevo la metformina. Sebbene la paziente abbia dimostrato una scarsa adesione alla dieta nei mesi successivi e abbia recuperato circa 10 kg di peso (BMI 37,46 kg/mq), nonostante l'assunzione settimanale di GLP1-RA, il compenso glicemico risultava ottimale, i valori pressori e l'assetto lipidico risultavano a target per tutto il periodo di osservazione e gli esami mostravano un viraggio da macro a microalbuminuria (64,1 mg/g) a dicembre 2023 e a normoalbuminuria (9 mg/g) a dicembre 2024 (Tabella 1). La funzionalità renale in termini di eGFR invece dopo un iniziale peggioramento di lieve entità accelerava la curva di decrescita all'ultimo controllo di dicembre 2024 (29,3 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), complice a mio avviso anche l'avvio di dieta chetogenica da parte del dietologo, che è stata prontamente sospesa.

## Discussione

La diagnosi di nefropatia non diabetica è stata sospettata in considerazione della progressione della proteinuria nonostante l'avvio di dapagliflozin, la comparsa di porpora agli arti inferiori e la breve durata di diabete. Visto che il risultato con l'aggiunta di dapagliflozin non era stato soddisfacente e si assisteva anche ad una progressione del declino della funzionalità renale, è stata aggiunta la dulaglutide per il noto effetto di riduzione della proteinuria e di

rallentamento del declino del filtrato glomerulare nel paziente diabetico, tenendo anche conto dell'esperienza maturata in un caso precedente di IgA nephropathy.

La IgAN è la forma primaria di malattia glomerulare più comune al mondo e comporta un elevato rischio di insufficienza renale nel corso della vita. La biopsia renale rimane il test diagnostico gold standard per l'IgAN e anche le caratteristiche istologiche hanno dimostrato di predire in modo indipendente l'esito. La proteinuria e la pressione sanguigna sono i principali fattori di rischio modificabili per la progressione della malattia. Nessun biomarcatore specifico per l'IgAN è stato ancora convalidato per la diagnosi, la prognosi o il monitoraggio della risposta alla terapia.

Le terapie protettive renali, tra cui interventi sullo stile di vita e inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, costituiscono i capisaldi di una terapia di supporto ottimizzata. La pressione sanguigna deve essere controllata (obiettivo 120-130 mmHg sistolica e 80 mmHg diastolica), andando a prediligere i RAASi. Anche per i pazienti con proteinuria >0,5 g/giorno, pur senza ipertensione, si raccomanda l'introduzione di un RAASi. Si raccomanda inoltre una modifica dello stile di vita (esercizio fisico, calo ponderale, cessazione del fumo, restrizione del sodio) e in studi pubblicati alla fine degli anni '90 del secolo scorso è stato dimostrato un effetto benefico di una dieta ipoproteica in modelli animali<sup>(10)</sup>. L'accelerazione negli ultimi mesi della progressione del declino dell'eGFR nella paziente potrebbe essere spiegata quindi anche dal fatto che la paziente, a cui inizialmente è stata proposta una dieta ipoproteica, sia stata posta in dieta chetogenica da settembre a dicembre 2024. Il valore di eGFR che a settembre 2024 risultava di 38

ml/min/1.73m<sup>2</sup> passava a dicembre 2024 a 29,3 ml/min/1.73m<sup>2</sup> pur avendo mantenuto la terapia in atto e i valori pressori risultassero ottimali.

Proteinuria e velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) sono gli unici biomarcatori convalidati, rispettivamente precoce e tardivo, per la prognosi dell'insufficienza renale e la valutazione dell'efficacia del trattamento nell'IgAN. Rispetto ai pazienti con proteinuria media nel tempo <0,5 g/giorno, quelli con 0,5-1,0 g/giorno hanno un rischio di progressione della malattia renale aumentato di 9,1 volte e quelli con >1,0 g/giorno di 46,5 volte. Il miglioramento della proteinuria in risposta al trattamento viene considerato un endpoint surrogato valido, che si associa strettamente a risultati clinicamente importanti come l'insufficienza renale.

Un trattamento utilizzato per la IgAN sono i corticosteroidi sistemici, ma le linee guida KDIGO evidenziano l'aumentato rischio di tossicità da corticosteroidi negli individui con un eGFR <50 ml/min/1.73m<sup>2</sup> e suggeriscono di evitare i corticosteroidi nei pazienti con un eGFR <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, diabete mellito, obesità, infezione latente non trattata (ad esempio epatite virale, tubercolosi o HIV), ulcera peptica attiva, grave osteoporosi o malattia psichiatrica incontrollata. Credo che questa sia la motivazione per cui la paziente (affetta da diabete mellito di tipo 2 e obesa) non abbia ricevuto una prescrizione di terapia steroidea da parte dei colleghi nefrologi che hanno confermato invece il RAASi e l'SGLT2i.

Gli studi clinici fino ad oggi pubblicati evidenziano il ruolo nefroprotettivo della classe degli SGLT2i. attraverso il ripristino del feedback tubuloglomerulare, la riduzione della vasocostrizione delle arteriole afferenti e della rigidità arteriolare, dell'ipertensione intraglomerulare, dell'iperfiltrazione, della pressione arteriosa e del postcarico, del pathway proinfiammatorio e profibrotico, del ripristino della produzione di eritropoietina. Il tutto si riflette nella riduzione dell'albuminuria e nel rallentamento del declino del GFR anche in nefropatie non diabetiche. In particolare, in due studi, il DAPA-CKD e l'EMPA-KIDNEY, venivano trattati soggetti con malattia renale cronica a diversa eziopatogenesi (Nefropatia diabetica, Malattia Glomerulare, Malattia Ipertensiva/Renovascolare) e vari livelli di eGFR e albuminuria. Nello studio EMPA-Kidney, metà dei pazienti non diabetici con malattia glomerulare presentava IgAN, costituendo il 12% della popolazione complessiva dello studio, e non è stata osservata alcuna differenza rispetto alla causa della malattia renale. Un'analisi di sot-

togruppo pre-specificata di 270 pazienti con IgAN nello studio DAPA-CKD<sup>(11)</sup> ha mostrato una riduzione dell'endpoint primario di riduzione costante dell'eGFR ≥50%, insufficienza renale terminale o morte per causa renale o cardiaca ed è stata osservata anche una riduzione media del 26% dell'albuminuria. Gli SGLT2i sono entrati così nello standard di cura per la gestione della malattia renale proteinurica.

I GLP-1RA hanno un effetto antiiperglicemizzante significativo che permane anche negli stadi più avanzati della malattia renale diabetica (DKD) a differenza di quanto si ottiene con gli SGLT2inibitori che perdono di efficacia ipoglicemizzante al diminuire dell'eGFR. Nello studio AWARD 7, in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia renale cronica, dulaglutide ha portato ad un controllo glicemico simile a quello ottenuto con insulina glargine, con però un ridotto declino dell'eGFR. Gli autori hanno osservato una riduzione dell'endpoint composito renale (comparsa di macroalbuminuria, riduzione dell'eGFR < 30%, terapia sostitutiva renale)<sup>(5)</sup>. Nell'analisi post-hoc dell'AWARD 7, si è osservata una riduzione dell'endpoint composito (riduzione dell'eGFR < 40% e progressione verso ESRD) nei pazienti trattati con dulaglutide 1,5 mg<sup>(6)</sup>. Anche nell'analisi post-hoc di REWIND, Dulaglutide ritardava o rallentava la progressione della malattia renale nelle persone con diabete di tipo 2<sup>(7)</sup>. Nello studio FLOW Semaglutide 1,0 mg a settimana ha ridotto il rischio di eventi renali maggiori del 24%, ha attenuato il declino dell'eGFR di 1,16 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, in soggetti ad alto rischio di progressione renale (GFR 50-75 ml/min/1.73m<sup>2</sup> e UACR tra 300 e 5000 e GFR 25-50 ml/min/1.73m<sup>2</sup> e UACR tra 100 e 5000 mg/g), non tenendo conto della proteinuria nell'endpoint composito renale.

Negli ultimi anni, in considerazione del fatto che gli SGLT2i e i GLP1-RA sono in grado di modificare la storia naturale del diabete, tutte le linee guida nazionali ed internazionali suggeriscono l'uso di entrambi in pazienti con un evento precedente o pazienti in prevenzione primaria ad alto o molto alto rischio con o senza metformina, indipendentemente dal valore di emoglobina glicata. Lo scopo non è solo quello di raggiungere un obiettivo terapeutico (treat-to-target), ma di indurre direttamente un beneficio (treat-to-benefit), riducendo il danno d'organo. L'associazione costituisce una valida opzione sia per ottenere risultati strettamente metabolici che per contenere il rischio di complicanze del T2DM, anche se i dati non sono ancora definitivi.

Il razionale dell'associazione di SGLT2-i e GLP1-RA è quello di ottenere effetti nefroprotettivi diretti attraverso

la soppressione delle risposte infiammatorie, l'inibizione del danno ossidativo e la prevenzione di apoptosi. Un controllo glicemico più intenso, ottenuto con l'associazione di GLP1-RA e SGLT2i, giustifica un potenziale beneficio sulla funzionalità renale nei pazienti diabetici; tuttavia, è noto che esistano altri meccanismi protettivi come effetti emodinamici, controllo della pressione sanguigna e perdita di peso. Anche se non ci sono dati di una maggiore efficacia rispetto ai singoli farmaci nella progressione della malattia renale nei pazienti diabetici, e ancor meno in altri tipi di nefropatia, questa associazione potrebbe rappresentare una potenziale terapia per altre forme di nefropatia. I GLP1-RA risultano infatti negli Standards of Medical Care in Diabetes dell'ADA uno dei quattro pilastri della terapia per la malattia renale diabetica insieme agli inibitori del sistema renina-angiotensina, agli antagonisti del recettore mineralcorticoide (finerenone) e agli SGLT2i.

Sebbene non ci siano dati sugli effetti nefroprotettivi dei GLP1-RA nei pazienti senza diabete, i meccanismi molecolari di azione di gliflozine e incretine sul sistema cardiovascolare e sul rene possono essere complementari e ampiamente indipendenti dall'abbassamento del glucosio. Si è pertanto ipotizzato che la combinazione potrebbe migliorare gli esiti clinici anche nella popolazione non diabetica.

## Conclusioni

La presenza di diabete nella paziente ha consentito la possibilità di prescrivere una combinazione di tre farmaci con dimostrata efficacia nefroprotettiva (ACE-I, SGLT2i e GLP1-RA) massimizzando l'effetto antiproteinurico e ottenendo un outcome migliore a lungo termine. Credo sia ora importante continuare con tale terapia al fine di mantenere un buon compenso glicemico sfruttando l'effetto nefroprotettivo delle tre classi. È fondamentale che la paziente ottenga un calo ponderale significativo andando a modificare lo stile di vita sia mirando ad una dieta equilibrata che associando attività fisica regolare.

## Bibliografia

1. Barratt J and Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 69, 1934–1938. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000419>, 2006.
2. Coppo R. Treatment of IgA nephropathy: recent advances and prospects. *Néphrol Ther*, vol 14, suppl 1 pages S13-S21. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.02.010>, 2018.
3. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Langkilde AM et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin of major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 100:215-224. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.033>, 2021.
4. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>, 2022.
5. Botros F, Gerstein H, Malik R, Nicolai C et al. Dulaglutide and Kidney Function-Related Outcomes in Type 2 Diabetes: A REWIND Post Hoc Analysis. *Diabetes Care* 46:1524-1530. <https://doi.org/10.2337/dc23-0231>, 2023.
6. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomized trial. *Lancet* 8:605-617. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(18\)30104-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30104-9), 2018.
7. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais G, Diaz R et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 394:131-138. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31150-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31150-x), 2019.
8. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 391:109-121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403347>, 2024.
9. Malighetti ME, Faletto M. Anti-Proteinuric Effect of GLP1-RA as Add-On to SGLT2-i and ACE-i in a Diabetic Patient with IgA Nephropathy. *G Ital Nefrol* 41:2024-vol 2, 2024.
10. Ohmuro H, Shimizu M, Tsushima Y, Kodera S. Effect of low-protein diet on glomerular changes in ddY mice: a spontaneous animal model of IgA nephropathy. *Nephron* 72:333-4. doi: 10.1159/000188872, 1996.
11. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9:22-31. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30369-7, 2021.

PUNTO DI VISTA

## La vaccinazione come strumento di prevenzione nella persona adulta con diabete: esempio di collaborazione interdisciplinare in un'Azienda Sanitaria Universitaria (ASUGI)

Vaccination as a prevention tool in adults with diabetes: example of interdisciplinary collaboration in a University Healthcare Company

**Ariella Breda<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Struttura Complessa Igiene e Sanità Pubblica, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina.

Corresponding author: [ariella.breda@asugi.sanita.fvg.it](mailto:ariella.breda@asugi.sanita.fvg.it)



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Breda A. La vaccinazione come strumento di prevenzione nella persona adulta con diabete: esempio di collaborazione interdisciplinare in un'Azienda Sanitaria Universitaria (ASUGI). *JAMD* 27:267-269, 2024.

**DOI** 10.36171/jamd 24.27.4.10

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** January, 2025

**Accepted** February, 2025

**Published** March, 2025

**Copyright** © 2024 A. Breda. 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.

È importante parlare di prevenzione vaccinale nel soggetto diabetico in quanto esiste evidenza scientifica che le persone con diabete presentano un'aumentata suscettibilità nei confronti delle infezioni in generale e un'aumentata incidenza di alcune di queste in particolare. Questo comporta una maggiore severità del quadro clinico di base accompagnata da un'elevata frequenza di complicanze correlate a tali patologie. Di conseguenza l'elevato impatto epidemiologico e clinico-sanitario derivante, ha indotto le autorità di Sanità Pubblica ad inserire il soggetto con patologia diabetica nel Gruppo di popolazione ad alto rischio per patologia infettiva.

A livello mondiale gli ultimi dati dell'International Diabetes Federation (OMS) dimostrano che nel 2021 i soggetti adulti (20-79 anni) affetti da patologia diabetica erano circa 536,6 milioni con 1,2 milioni di soggetti in età pediatrica. Stime di progressione evidenziano inoltre come nel 2030 i soggetti affetti da diabete saranno circa 642 milioni e nel 2045 783 milioni.

I dati ISTAT rilevano una prevalenza in Italia nel 2020 di 3,5 milioni soggetti diabetici con un trend sempre in aumento, accompagnato inoltre ad un progressivo invecchiamento della popolazione e ad una maggiore occorrenza delle condizioni di rischio.

I meccanismi patogenetici che determinano una maggior suscettibilità del soggetto diabetico nei confronti delle infezioni vanno ricercati innanzi tutto in un'anomala funzione neutrofila (riduzione della chemiotassi e dell'attività fagocitica e aumento dell'apoptosi), in un ridotto rilascio di citochine infiammatorie, in disordini della risposta umorale e T-mediata, in una depressione del sistema anti-ossidante ed inoltre in difetti della funzione polmonare e nelle complicanze angio e neuropatiche.

L'evidenza che la presenza del diabete aumenta la suscettibilità, la gravità e la letalità di molte malattie infettive pone in essere la necessità di

implementare idonee strategie vaccinali nell'ambito delle quali tutte le figure sanitarie coinvolte, medico diabetologo, medico di medicina generale e medico igienista, devono integrarsi tra loro in un percorso condiviso.

E molti sono i documenti che recano raccomandazioni in tal senso, tra i quali il nuovo Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale 2023-2025 (PNPV 2023-2025) concepito per attuare una prevenzione proattiva e teso a promuovere interventi e strategie innovative basate su: collaborazione, interdisciplinarietà e intersettorialità.

Esso individua infatti azioni da attuare in maniera coordinata e con il contributo di tutti gli attori coinvolti, dai professionisti tradizionalmente impegnati nella prevenzione al mondo della clinica ponendo le basi per una presa in carico globale e continua della cronicità, promuovendo interventi vaccinali nei gruppi di popolazione ad alto rischio per patologia, con un approccio centrato sulle esigenze del cittadino/paziente.

In quest'ottica, l'offerta vaccinale nei gruppi di popolazione ad alto rischio deve considerare il percorso clinico assistenziale nelle diverse fasi di presa in carico del soggetto fragile e, in un'ottica proattiva di un percorso centrato sul paziente, dovrebbe essere promossa dagli stessi specialisti direttamente presso il servizio che ha in carico il soggetto (ricovero in ospedale, follow-up ambulatoriale, centri specialistici, ambulatori...) facilitando le attività di prenotazione ed indirizzo del paziente presso i centri vaccinali territoriali.

Il potenziamento di nuovi percorsi per l'offerta vaccinale individuale, l'attivazione di collaborazioni per aumentare l'adesione alla vaccinazione e la condivisione di protocolli di immunizzazione con tutti gli specialisti che seguono i soggetti con pluripatologia diventano inoltre un obbligo considerando che le vaccinazioni per i soggetti a rischio di tutte le età sono gratuite e rientrano nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA).

In questo quadro normativo, con la collaborazione del Dipartimento Specialistico Territoriale, è nato un progetto per implementare un ambulatorio vaccinale nel conteso di diagnosi e cura dello stesso Dipartimento per aumentare la compliance alla vaccinazione, ottimizzare i tempi di erogazione dei servizi (più prestazioni) e arrecare benefici per il cittadino (ridurre numero spostamenti, assenze dal lavoro...). Nello specifico è stato aperto un ambulatorio vaccinale gestito da un medico specialista in Igiene e Me-

dicina Preventiva e da un Assistente Sanitario che assicurano la presa in carico del soggetto e l'offerta del calendario vaccinale "sartoriale" per il soggetto ed il suo quadro patologico.

L'offerta aggiornata delle vaccinazioni raccomandate per il soggetto affetto da patologia diabetica, basata sulle più recenti evidenze scientifiche (PNPV 23-25, Calendario Vaccinale per la Vita 2025) è la seguente:

- vaccino anti epatite B (HBV)
- vaccino anti morbillo, rosolia, parotite e varicella
- vaccinazione sequenziale anti pneumococco (v. antipneumococcico coniugato 20-valente seguito dal v. polisaccaridico 23 valente
- vaccino antimeningococcico tetravalente coniugato ACWY
- vaccino antimeningococco di tipo B
- vaccino antinfluenzale
- vaccino anti Sars-Cov-2 (COVID)
- vaccino anti Herpes Zoster
- richiamo decennale per difterite, tetano, pertosse.
- prevenzione delle malattie da Virus Respiratorio Sinciziale (RSV), anticorpi monoclonali da somministrare ai neonati e vaccini per la popolazione adulta.

L'accesso all'ambulatorio avviene mediante prenotazione della consulenza vaccinale da parte degli stessi specialisti che svolgono in questo modo un ruolo fondamentale nel counselling specifico.

Di conseguenza in quest'ottica di collaborazione e interdisciplinarietà diviene fondamentale il ruolo del medico specialista clinico che, attraverso un adeguato counselling, un'adeguata sensibilizzazione ed una raccomandazione efficace, incide sul ridotto uptake della vaccinazione che risulta essere determinata dal fatto che spesso il paziente non si considera a rischio di complicanze, ha timore degli effetti collaterali delle vaccinazioni ed ha scarsa conoscenza/consapevolezza dei benefici della vaccinazione. Relativamente a questi concetti è stato pubblicato un articolo molto interessante che riporta i dati di una Survey AMD promossa per valutare la percezione dei diabetologi italiani sul ruolo e sull'importanza attribuita, nella routine clinica quotidiana, alle vaccinazioni anti-influenzale e anti-difterite-tetano-pertosse. Dall'analisi dei dati emerge che i medici diabetologici riconoscono, tra le altre cose, l'importanza dell'effettuare e consigliare la vaccinazione antinfluenzale e la mancata raccomandazione

quale motivazione principale della resistenza e del mancato interesse dei loro pazienti verso la vaccinazione stessa.

Sempre nello stesso articolo si legge che, per aumentare la conoscenza in tema vaccinale, sarebbero ritenute utili diverse iniziative come ad esempio la disponibilità di documenti (LG, documenti di consenso intersocietari...), lo scambio di esperienze, il confronto con gli specialisti dei centri vaccinali e partecipazione ad eventi sul tema.

In conclusione possiamo affermare che risulta necessario implementare idonee strategie vaccinali nell'ambito clinico assistenziale in cui tutte le figure sanitarie coinvolte devono integrarsi per aumentare l'adesione alla vaccinazione nei gruppi a rischio poiché, nonostante ci sia l'evidenza che il paziente diabetico presenta un'aumentata suscettibilità nei confronti delle infezioni (che in caso di patologia diabetica hanno un decorso più severo con un aumentato rischio di ospedalizzazione e decesso) e che esiste ampia evidenza scientifica sull'efficacia delle vaccinazioni, le coperture in Italia sono ancora molto al di sotto dei target richiesti dal Ministero.

Se si considera che attualmente il nostro SSN è un'istituzione sempre più in affanno per l'aumento dell'età della popolazione, con relativi costi, e per la riduzione delle risorse sia economiche che di per-

sonale, è essenziale investire sulla prevenzione non più rinviabile.

L'affidarsi al SSN per attività preventive è però una questione di fiducia che va costruita e alimentata nel tempo.

Dai dati di uno studio pubblicato da SDA Bocconi, che ha coinvolto più di 14 Paesi diversi per reddito, strutture sanitarie e popolazione, relativo alla vaccinazione anti-Covid-19 risulta che la decisione di sottoporsi alla vaccinazione è stata direttamente proporzionale alla percezione della qualità dell'assistenza sanitaria dell'utente, dimostrando che la fiducia nel SSN aumenta l'adesione alla vaccinazione.

Questo fatto deve far riflettere poiché, nonostante i vaccini e gli screening siano tra i programmi di salute pubblica più costo-efficaci l'adesione è ben lontana dal permettere il raggiungimento degli obiettivi di salute ministeriali e la risposta a questo potrebbe essere appunto la scarsa fiducia nelle istituzioni sanitarie.

Concludendo, oltre ai considerevoli vantaggi sulla salute e sulla vita dei cittadini, le politiche di prevenzione svolgono un ruolo fondamentale nel rendere la sanità pubblica, e in particolare il nostro SSN, più sostenibile ed efficiente, contribuendo ad abbattere i costi evitabili relativi agli interventi e alle terapie. Costruire una sanità che funziona e raccoglie fiducia è il miglior modo per usarla meno, salvaguardando innanzitutto vite e, insieme, risorse economiche.

## Norme per gli autori

J AMD - The Journal of AMD è la Rivista ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi e pubblica lavori inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, su temi di diabetologia e metabolismo in varie forme. Solo documenti di consenso e raccomandazioni possono essere pubblicati in contemporanea o in via differita, previo consenso di autori ed editori. Gli Autori sono gli unici responsabili dell'originalità del loro articolo e delle affermazioni in essi contenute e in ogni caso sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini. Il contenuto dei lavori deve essere conforme alla legislazione vigente in materia di etica e deve essere esplicitamente menzionata l'autorizzazione dei Comitati etici locali per gli studi di intervento. Gli Autori devono dichiarare la presenza o assenza di **conflitto di interessi** ed eventuali **fonti di finanziamento**.

Gli articoli devono uniformarsi agli *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Editors* del *International Committee of Medical Journal Editors* ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Gli articoli non conformi agli standard internazionali, non saranno presi in considerazione per la pubblicazione. Gli Autori accettano che la proprietà letteraria dei lavori pubblicati, quando non diversamente convenuto, appartiene a JAMD - The Journal of AMD - Rivista Ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi. Nel paragrafo *Norme generali* sono elencati gli standard cui ogni lavoro deve uniformarsi.

### TIPOLOGIA DEI CONTRIBUTI

**Editoriali.** Sono richiesti dal Board editoriale della rivista.

**Articoli originali.** Non devono superare le 30.000 battute escluse tabelle, figure e bibliografia. L'articolo va suddiviso nelle seguenti parti: Titolo, Autori, Riassunto strutturato, Introduzione, Materiali e metodi, Risultati, Discussione, Bibliografia (fino a un massimo di 50 voci), Punti chiave (massimo 5) e Parole chiave (massimo 5), Conflitto di interessi, Fonti di finanziamento; eventuali Ringraziamenti.

**Rassegne.** Non devono superare le 40.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia. La bibliografia non deve superare le 70 voci; sono ammesse fino a un massimo di 5 parole chiave.

**Casi clinici.** Devono essere presentati suddivisi nelle seguenti parti: Storia clinica, Esame obiettivo, Esami di laboratorio e strumentali, Diagnosi e diagnosi differenziale, Discussione e trattamento per un massimo di 10.000 battute. Devono essere inoltre corredati da bibliografia (max 10 voci) e da una flow-chart diagnostico-terapeutica riassuntiva.

**Esperienze di Diabetologia clinica.** Descrivono aspetti clinico-pratici in tema di diabetologia e metabolismo o aggiornamenti tratti da comunicazioni di enti istituzionali come EMA/AIFA/FDA. Non sono quindi lavori scientifici veri e propri e non nascono di per sé come lavori tesi a dimostrare un'ipotesi scientifica. Di seguito alcune tipologie di contributi: progetti realizzati o in via di realizzazione in diversi ambiti (educazione, miglioramento della qualità assistenziale, organizzazione, acquisizione di tecnologie, etc.); lavori retrospettivi sull'attività clinica, esperienze in campo educativo; attività di gruppi di lavoro; abstract dei Congressi delle Sezioni Regionali AMD. Non devono superare le 25.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia; titolo, riassunto e parole chiave (fino a 5) anche in inglese; la bibliografia non deve superare le 30 voci; in caso di descrizione di progetti, saranno strutturati in: Introduzione, Finalità del progetto, Materiali e metodi, Discussione dei risultati, Conclusioni ed eventuali aree di miglioramento.

**News.** Sono rubriche curate direttamente dalla Redazione del Giornale. Rappresentano aggiornamenti delle attività di Gruppi di lavoro AMD, della Rete di Ricerca AMD, degli Annali o tratti dalla letteratura. In particolare, questi ultimi commentano lavori scientifici recenti sui temi del fascicolo o attinenti ai progetti di AMD.

**Raccomandazioni, documenti di consenso, pareri di esperti.** Devono contenere livello e forza di evidenza per ogni paragrafo. Alla fine di ogni documento va riportata una sintesi in forma di decalogo. Le voci bibliografiche non possono superare il numero di 50.

### NORME GENERALI

Il testo di ogni lavoro, in lingua italiana o inglese, deve essere tassativamente corredato da: titolo del lavoro bilingue, nomi degli Autori con i relativi Enti di appartenenza, Autore di riferimento e indirizzo per la corrispondenza (com-

preso l'indirizzo e-mail e un recapito telefonico), riassunto, punti chiave e parole chiave bilingue (Summary, Key points, Key words), eventuali figure e tabelle con relative didascalie e richiami nel testo, voci bibliografiche e relativi rimandi nel testo in ordine di citazione, foto in formato tessera ad alta risoluzione dell'Autore di riferimento (le foto a bassa risoluzione non saranno prese in considerazione).

Il *Titolo* dell'articolo deve essere specifico, descrittivo, conciso e comprensibile al massimo di 150 caratteri.

L'*Abstract strutturato* deve essere al massimo di 300 parole e deve prevedere quattro sezioni: Obiettivo dello studio, Disegno e metodi, Risultati e Conclusioni.

I *Punti chiave* dell'articolo (da inserire separatamente in un box a fine articolo) non devono superare le 500 battute.

Le *Parole chiave* non possono superare il numero di cinque.

Le *Figure* devono essere corredate da didascalia e citate nel testo progressivamente con numerazione araba; vanno trasmesse con file a parte, nei formati tiff e jpg, con una risoluzione di 300 dpi e base di circa 100 mm.

Le *Tabelle* (esclusivamente in formato testo) devono essere corredate da didascalia e citate nel testo progressivamente.

Le *Voci bibliografiche* vanno richiamate nel testo con numeri arabi in apice ed elencate al termine del dattiloscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi quattro Autori, eventualmente seguiti da et al.

### ESEMPI DI CORRETTA CITAZIONE BIBLIOGRAFICA

**Articoli:** Selva DM, Hogeveen KN, Innis SM, Hammond GL. Monosaccharide-induced lipogenesis regulates the human hepatic sex hormone-binding globulin gene. *J Clin Invest* 117:3979-87, 2007.

**Libri:** Jordan HI, Seadikot LJ. Diabetes Mellitus in elderly. New York: Willinkott, 1985.

**Capitoli di libri o Atti di Congressi:** Connor FR. How to cure the diabetes mellitus of young people. In: Banting F, Best L, eds. *The Care of Diabetes Mellitus*. Stuttgart, Elsevier, pp. 74-85, 1999.

**Documenti tratti dal web:** titolo, eventuale autore, sito web, data dell'ultimo accesso: Piano Nazionale Diabete - Ministero della Salute Dicembre, 2012 <http://www.salute.gov.it/>, accesso del 22 febbraio 2013.

### ACCETTAZIONE DEI LAVORI

Gli Autori sono invitati a inviare le versioni definitive dei contributi in versione elettronica (senza utilizzare programmi di impaginazione grafica), per e-mail, all'indirizzo: [journal@jamd.it](mailto:journal@jamd.it). Gli articoli, purché confezionati in accordo a quanto prescritto nel paragrafo Norme generali, verranno sottoposti alla revisione di uno o più revisori e la loro accettazione è subordinata all'esecuzione di eventuali modifiche richieste e al parere conclusivo del Comitato di Redazione.

### BOZZE DI STAMPA

L'Autore deve restituire corrette entro 4 giorni le bozze di stampa inviategli. Di contro, la Redazione provvederà alla loro revisione senza assumere alcuna responsabilità in caso di imperfezioni. La correzione delle bozze va limitata al semplice controllo tipografico; i costi di modifiche dovute a ripensamenti saranno addebitati all'Autore. La pubblicazione del lavoro, comprese Tabelle e Figure è gratuita. La Redazione si riserva il diritto di apportare modifiche formali al testo per uniformarlo allo stile della rivista.

### COPIE AUTORE

I lavori pubblicati sono scaricabili gratuitamente in formato pdf dal sito: [www.jamd.it](http://www.jamd.it).

### ABBONAMENTI

Indirizzare le richieste di abbonamento a Edizioni Idelson Gnocchi 1908 srl, via M. Pietravalle, 85 - 80131 Napoli - Tel. 0815453443 - Fax 0815464991. L'abbonamento è annuale (gennaio/dicembre) e costa € 41,00 comprensivo di spese di spedizione (per l'estero \$ 80,00). Il pagamento dovrà essere effettuato anticipatamente (indicando la causale del versamento) tramite accredito sul c/c postale 1030691537 o a mezzo assegno bancario/circolare intestato a Edizioni Idelson Gnocchi 1908 srl.

## Checklist per la revisione di un lavoro destinato a J AMD

1ª Pagina	Sì	No
Il Titolo è in italiano e in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono stati inseriti Riassunto in italiano e Summary in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I nomi degli autori sono riportati nel formato corretto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È indicato l'ente di appartenenza di ciascun autore?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono stati riportati cognome e nome, indirizzo, e-mail, recapito telefonico del Referente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vi sono le Parole chiave e i Punti chiave (max 5) in italiano e in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>2ª Pagina</b>		
Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È indicato lo scopo dello studio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vi sono indicazioni generali sulla casistica (numero di pazienti, gruppi di analisi, ecc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono indicati chiaramente gli endpoint dello studio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È presente una sintesi dei risultati più significativi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È riportata una frase conclusiva?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Testo del lavoro</b>		
Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Il testo è correttamente suddiviso nei seguenti paragrafi: Scopo dello studio, Materiali e metodi, Risultati e Conclusioni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nei Materiali e metodi sono indicati i metodi statistici usati?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Tabelle sono numerate e citate nel testo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Figure sono del formato appropriato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Figure sono numerate e citate nel testo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Figure e Tabelle hanno una propria didascalia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Per i dati presenti in Tabelle e Figure sono indicate Unità di misura, Deviazione standard, Significatività statistica, Metodi statistici utilizzati, ecc.?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È riportato a fine articolo il Conflitto di interesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Bibliografia</b>		
Il numero di citazioni bibliografiche è conforme a quanto indicato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le voci bibliografiche sono redatte secondo le norme editoriali?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

# CON IL DIABETE, VACCINI *AMO* CI



## DIABETE E MALATTIE INFETTIVE: MEGLIO NON FARLI "INCONTRARE"

Le malattie infettive possono rivelarsi particolarmente pericolose per le persone con diabete. Non solo per una maggiore suscettibilità ai virus legata alla presenza della patologia, ma soprattutto per il **rischio aumentato di sviluppare forme più gravi** di infezione. Rispetto alla popolazione generale, le persone con diabete hanno maggiori probabilità di contrarre un'infezione, un **rischio quattro volte superiore** di ricovero ospedaliero a seguito dell'infezione e un **rischio doppio** di decesso. Le infezioni comuni possono anche causare un aumento temporaneo della glicemia, peggiorando la gestione del diabete stesso. E rappresentano il motivo principale per cui chi convive con questa patologia cronica si rivolge più frequentemente al proprio medico curante.

## I VACCINI: PREZIOSI ALLEATI DI SALUTE, ANCHE DELLE PERSONE CON DIABETE...

Oggi ci sono vaccini in grado di **prevenire più di 20 patologie** potenzialmente letali. Si tratta di **strumenti efficaci e sicuri**. In Italia, nel 2022 sono state somministrate 19 milioni di dosi vaccinali e solo nello 0,048% dei casi sono state segnalate sospette reazioni avverse, di cui oltre il 93% di lieve entità. Grazie ai vaccini, anche e soprattutto le persone con diabete possono difendersi dalle forme più gravi delle principali malattie infettive, non solo quelle più note, come influenza e Covid, ma anche altre spesso sottovalutate, come il Fuoco di Sant'Antonio (o Herpes Zoster), la polmonite pneumococcica, la meningite batterica, l'epatite B e altre.

## ...E UN OTTIMO INVESTIMENTO: RACCOMANDATI E OFFERTI GRATUITAMENTE

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025 ha tra i suoi obiettivi l'aumento dei tassi di immunizzazione proprio nei gruppi di popolazione ad alto rischio per patologia, come il diabete. A chi convive con questa malattia cronica, sono **raccomandati e offerti gratuitamente i vaccini** Antinfluenzale e Anti-SARS-CoV-2, Anti-pneumococcica, Anti-Herpes Zoster, Antimeningococciche, Anti-Epatite B, Anti-Morbillo-Parotite-Rosolia (MPR) e anti-Varicella. Se hai il diabete e aspetti un bambino, ricorda anche i vaccini raccomandati e gratuiti per tutte le **donne in gravidanza**: Anti-difterite, Tetano, Pertosse (dTpa) e Antinfluenzale.

SCANSIONAMI



Per la tua salute scegli la prevenzione:  
proteggiti dalle infezioni e riduci le complicanze



Sponsorizzato  
in modo non condizionante  
da GlaxoSmithKline SpA