

## LA RETINOPATIA DIABETICA

Paolo LIGORIO, Paolo CAMPAGNA, Andrea PERDICCHI, Maurizio BATTAGLIA PARODI

Il diabete è una patologia cronica multisistemica caratterizzata dalla presenza di elevati livelli di glucosio nel sangue (iperglicemia) e dovuta ad un'alterata quantità o funzione dell'insulina. L'insulina è un ormone, prodotto dal pancreas, che consente al glucosio l'ingresso nelle cellule e il suo conseguente utilizzo come fonte energetica. Quando questo meccanismo si altera il glucosio si accumula nel circolo sanguigno. Si distinguono due forme di diabete:

### Diabete tipo 1

Riguarda circa il 10% delle persone affette da diabete e in genere insorge nell'infanzia o nell'adolescenza. Nel diabete tipo 1, il **pancreas non risulta in grado di produrre insulina per la distruzione delle cellule beta, deputate alla sua produzione, per cui la terapia si basa sulla somministrazione di insulina**. La velocità di **deplezione** delle cellule beta è comunque variabile e, conseguentemente, l'insorgenza della malattia può avvenire in tempi diversi. Solitamente questo accade più rapidamente nei bambini e negli adolescenti, e più lentamente negli adulti. L'eziopatogenesi del diabete tipo 1 è sconosciuta, ma caratteristica è la presenza nel sangue di anticorpi diretti **contro antigeni delle cellule beta**, detti ICA, GAD, IA-2, e IA-2beta. Questo danno, che il sistema immunitario induce nei confronti delle cellule **beta**, potrebbe essere legato a fattori ambientali (tra i quali, sono stati chiamati in causa fattori dietetici), o a fattori genetici, individuati in un una predisposizione a reagire contro fenomeni esterni, tra cui virus e batteri. Per questo motivo, il diabete di tipo 1 viene classificato tra le malattie cosiddette "autoimmuni", cioè dovute ad una reazione immunitaria diretta contro l'organismo stesso. Tra i possibili agenti scatenanti la risposta immunitaria, sono stati proposti i virus della Parotite, il Citomegalovirus, i virus Coxackie B,

i virus dell'Encefalomiocardite e ultimamente vengono considerati anche altri possibili agenti non infettivi tra cui sostanze presenti nel latte.

### Diabete tipo 2

È la forma più comune di diabete **che interessa** circa il 90% dei casi. L'eziopatogenesi è ancora **parzialmente sconosciuta, poiché** il pancreas **risulta capace di** produrre insulina che le cellule dell'organismo non riescono tuttavia ad utilizzare. Solitamente la malattia si manifesta dopo i 30-40 anni ed è associata a numerosi fattori di rischio. Tra questi la familiarità di primo grado è presente in circa il 40% dei pazienti, mentre nei gemelli monozigoti la contemporanea presenza della malattia è prossima al 100%, suggerendo quindi una componente ereditaria nella genesi di questa malattia. Anche per il diabete di tipo 2 esistono forme rare dette MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), in cui l'esordio è giovanile ed associato a difetti genetici che interessano i meccanismi intracellulari di azione dell'insulina. Il diabete tipo 2 in genere viene diagnosticato tardivamente poiché l'iperglicemia si presenta gradualmente e non al punto tale da presentare i classici sintomi.

Solitamente la diagnosi avviene casualmente o in concomitanza con situazioni di stress fisico, quali infezioni o interventi chirurgici, o dopo visite specialistiche, come quella oculistica.

Da un punto di vista fisiopatogenetico si possono individuare tre meccanismi:

**1. Via dell'aldoso reduttasi** (costituita da due tappe: la riduzione del glucosio in sorbitolo tramite l'*aldoso reduttasi*, e la trasformazione del sorbitolo in fruttosio attraverso la *sorbitolo deidrogenasi*).

**2. Glicosilazione** (è il legame di una molecola di glucosio ad una proteina senza enzima. Molto accentuato nei pazienti diabetici esso

porta alla formazione di prodotti come l'*advanced glycosylation and product (AGE)*. La presenza di AGE induce una serie di modificazioni metaboliche tra cui la rigidità dei tessuti, reazioni infiammatorie croniche e alterazioni dell'acido desossiribosico).

**3. Pseudoipossia** (la cellula si comporta come se fosse in uno stato di ipossia cronica, stimolando la sintesi di VEGF. Questa situazione sembra essere legata all'eccesso di sintesi di fruttosio che comporta un aumento dello stress ossidativo).

A livello retinico possiamo riscontrare le seguenti alterazioni:

#### **LESIONI ISTOLOGICHE INIZIALI**

- 1. ISPESSIMENTO DELLA MEMBRANA BASALE** dei capillari retinici che altera il rapporto fra cellule endoteliali e periciti
- 2. SCOMPARSA DEI PERICITI**
- 3. SCOMPARSA DELLE CELLULE ENDOTELIALI**
- 4. DILATAZIONE DEI CAPILLARI**
- 5. AUMENTO TORTUOSITÀ DEI CAPILLARI**

Queste alterazioni avvengono a livello del microcircolo retinico e portano successivamente alla formazione di *micro-occlusioni capillari* (secondarie a modificazioni parietali e reologiche del sangue) e *microaneurismi* (ectasia della parete capillare causata principalmente da zone di ipossia con alterazione della barriera ematoretinica che può causare edema retinico).

#### **FLUSSO SANGUIGNO E RETINOPATIA DIABETICA**

**a. Adesione dei leucociti all'endotelio.** I leucociti, probabilmente per la presenza di AGE e della sovra-espressione della proteina ICAM-1, aderiscono in maniera anomala alle pareti dell'endotelio, determinando la comparsa di fenomeni ischemici.

**b. Rallentamento del flusso sanguigno retinico** (causato dalla leucostasi responsabile di resistenze al flusso ematico).

#### **ROTTURA DELLA BARRIERA EMATO-RETINICA**

La rottura della barriera ematoretinica determina il passaggio anomalo dei costituenti del plasma fra le cellule endoteliali nella retina e nel vitreo, fatto che prevede l'apertura di giunzioni strette. Il VEGF, oltre alla capacità di

indurre una neovascolarizzazione, possiede la proprietà di interrompere la barriera ematoretinica aprendo le giunzioni strette.

#### **NEOVASCOLARIZZAZIONE**

È un processo che si verifica quando aree ischemiche retiniche occupano un'ampia superficie: **provocando la produzione e liberazione di varie citochine determinano la formazione di neovasi.**

I fattori di crescita coinvolti sono diversi: FGF 1 e 2, PDGF, IGF e VEGF (tassi elevati di questi sono stati riscontrati nel vitreo e nell'umor acqueo di pazienti affetti da retinopatia diabetica proliferante). Una volta che questo processo si è instaurato esso deve essere sostenuto dalla presenza dei fattori di crescita nel vitreo. Quando questo fenomeno si interrompe o per cause spontanee o conseguentemente ad una terapia (fotocoagulazione laser, vitrectomia) si ha una rapida regressione dei neovasi già formati.

#### **RETINOPATIA DIABETICA BACKGROUND Caratteristiche cliniche**

La retinopatia diabetica background (BDR), anche chiamata retinopatia diabetica non proliferante, è caratterizzata da:

- **MICROANEURISMI:** localizzati nello strato nucleare interno. Si presentano oftalmoscopicamente come piccole dilatazioni capillari, minuscole e rotonde prevalentemente prossime alla fovea. La fluorangiografia (FAG) retinica mostra un'iperfluorescenza puntiforme in corrispondenza dei microaneurismi.
- **ESSUDATI DURI:** si trovano nello strato plessiforme esterno. Sono lesioni giallastre con margini distinti presenti soprattutto al polo posteriore singolarmente o raccolti in placche. A volte si dispongono in forma anulare (essudati circinnati) con la presenza dei microaneurismi al centro. Dimensione e numero degli essudati possono variare nel tempo interessando anche la fovea.
- **EDEMA RETINICO:** inizialmente è localizzato tra lo strato plessiforme esterno e lo strato nucleare interno e successivamente si può estendere assumendo un aspetto pseudocistico (edema maculare cistoide) Biomicroscopicamente si nota un ispessimento dell'area edematosa e la FAG mostra un'iperfluorescenza tardiva diffusa.

- **EMORRAGIE:** sono di due tipologie: *emorragie intraretiniche* derivanti dal circolo venoso capillare e localizzate **negli strati più profondi**, ed *emorragie a fiamma* derivanti dalle arteriole precapillari a livello delle fibre nervose.

#### Terapia

Non necessita di alcuna terapia ma solo di esami periodici del fondo e soprattutto di un accurato controllo della malattia diabetica.

### RETINOPATIA DIABETICA PRE-PROLIFERANTE

La **RETINOPATIA DIABETICA PRE-PROLIFERANTE (PPDR)** è caratterizzata da un progressivo sviluppo di non-perfusione retinica.

#### Caratteristiche cliniche

- **ESSUDATI COTONOSI:** si formano a causa di un'occlusione delle arteriole pre-capillari delle fibre nervose. Sono lesioni biancastre dovute ad un accumulo nell'assone di materiale di trasporto.
- **ANOMALIE MICROVASCOLARI INTRARETINICHE (IRMA):** si tratta di shunt tra arteriole e venule per bypassare il letto capillare. Hanno l'aspetto di linee rosse estremamente sottili con localizzazione intraretinica.
- **ALTERAZIONI VENOSE: a forma di ansa dette a "omega", oppure con irregolarità del calibro a "corona di rosario".**
- **STENOSI DEL CIRCOLO ARTERIOSO**

#### Terapia

Il trattamento fotocoagulativo non viene ritenuto necessario a meno che l'occhio controllato non sia già compromesso da una retinopatia diabetica proliferante.

### RETINOPATIA DIABETICA PROLIFERANTE

La PDR interessa il 5-10% della popolazione diabetica, è correlata alla durata della malattia ed al controllo glicemico (nei diabetici di tipo 1 ha un'incidenza del 60%).

#### Caratteristiche cliniche

La caratteristica principale è la neovascolarizzazione. È stato stimato che oltre ¼ della retina debba essere non perfusa prima che sviluppi una PDR.

I neovasi compaiono sotto forma di proliferazioni endoteliali, per la maggior parte ad origine venosa e che attraversano la membrana limitante interna per poi localizzarsi tra la retina e il vitreo.

#### Valutazione clinica

**1. La gravità** è determinata dall'area coinvolta dai neovasi. Viene distinta a seconda della localizzazione in:

*NVD (neovasi papillari)*

- **Lieve** se è coinvolto meno di un terzo del diametro papillare
- **Grave** se è coinvolto oltre un terzo del diametro papillare

*NVE (neovasi retinici)*

- **Lieve** se è coinvolta un'area inferiore a metà diametro papillare
- **Grave** se è coinvolta un'area pari a metà o più di un diametro papillare

#### I neovasi possono portare a:

**Fibrosi** che è associata ad un maggior rischio di distacco retinico trazionale

**Emorragie** retiniche e vitreali

**Le PDR ad alto rischio** se non trattate presentano un considerevole rischio di un importante calo dell'acuità visiva entro 2 anni:

- La presenza di una NVD lieve con emorragia presenta un rischio del 26% di riduzione dell'acuità visiva, che si riduce al 4% se trattata.
- Una NVD grave senza emorragia presenta un rischio del 26% di riduzione visiva, che si riduce al 9% se trattata.
- Una NVE grave con emorragia ha un rischio del 37% di riduzione visiva, che si riduce al 20% se trattata.
- Una NVE grave con emorragia ha un rischio del 30% di riduzione visiva, che si riduce al 7% se trattata.

#### Terapia

La **Fotocoagulazione laser panretinica (PRP)** ha lo scopo di distruggere le aree ischemiche retiniche e conseguentemente di ridurre i neovasi e quindi di prevenire la diminuzione dell'acuità visiva causata dalla presenza di emorragie vitreali e/o da un distacco retinico trazionale.

#### Gestione clinica del paziente

La visita di controllo deve essere seguita dopo 4-6 settimane dalla laserterapia (nei casi più gravi sono necessarie più sedute). In alcuni

casi può essere necessario associare alla laser-terapia la chirurgia vitroretinica. I segni di un buon esito del laser-trattamento sono la regressione dei neovasi, la diminuzione della dilatazione dei vasi venosi e il riassorbimento delle emorragie.

## MACULOPATIA DIABETICA

Per MACULOPATIA DIABETICA si intende il coinvolgimento della fovea da parte di edema, essudati o ischemia.

Viene suddivisa in:

1. **Essudativa focale** (ispessimento retinico ben circoscritto)
2. **Essudativa diffusa** (associata spesso ad alterazioni di natura cistoide)
3. **Ischemia** (caratterizzata da ridotta acuità visiva associata ad una fovea apparentemente indenne)
4. **Trazionale** (con anomala aderenza e trazione vitreo-maculare)
5. **Forma mista** (comprendente le caratteristiche della forma ischemica ed essudativa)

**I risultati dei recenti studi sulla farmacoterapia intravitreale hanno evidenziato come sia il trattamento mediante iniezioni intravitreali di anti-VEGF, che quello basato su steroidi sono in grado di garantire un miglioramento della funzione visiva e della qualità della vita. In particolare, i dati relativi al trattamento con ranibizumab derivati dai trials RESTORE, RESOLVE, RIDE e RISE, indicano che può essere ottenuta la risoluzione anatomica dell'edema maculare diabetico in una elevata percentuale di casi.**

## OFTALMOPATIA DIABETICA AVANZATA

Le complicanze gravi della retinopatia diabetica proliferante in pazienti non trattati o che non hanno avuta una buona risposta terapeutica sono:

1. **Emorragie** vitreali o retroialoidee spesso causate da uno sforzo fisico, da episodi di ipoglicemia o da un trauma oculare diretto
2. **Distacco di retina trazionale** causato da una contrazione progressiva delle membrane fibrovascolari. Il distacco avviene in modo graduale e incompleto

3. **Membrane vitreali** con ulteriore riduzione dell'acuità visiva

4. **La rubeosis iridea** o neovascolarizzazione iridea

### Terapia

La *vitrectomia via pars plana* è il trattamento di elezione in queste forma di maggiore severità.

Le indicazioni per questo tipo di terapia sono:

- a. **grave emorragia endovitreal persistente**
- b. **distacco di retina trazionale**
- c. **distacco retinico misto, trazionale e regmatogeno**
- d. **emorragia premaculare subialoidea**
- e. **edema maculare da trazione vitreale**

Gli obiettivi sono:

- a. **rimozione del vitreo**
- b. **rimozione dell'emorragia vitreale**
- c. **risoluzione del distacco di retina**
- d. **prevenzione della formazione di ulteriori neovasi.**

Le complicanze possono essere:

- a. **rubeosis iridea progressiva**
- b. **cataratta**
- c. **glaucoma**
- d. **emorragia vitreale**
- e. **distacco di retina**

I risultati dipendono dalle indicazioni specifiche dell'intervento e dalla complessità del quadro clinico. Il 70% dei pazienti sottoposti a vitrectomia ottiene un miglioramento, il 10% circa peggiora mentre la rimanente percentuale rimane stabile. Fattori associati ad una buona prognosi a lungo termine sono:

- buona acuità visiva preoperatoria
- età inferiore a 40 anni
- assenza preoperatoria di rubeosis iridea e/o glaucoma
- PRP di almeno ¼ di retina.