

Università degli Studi di Ferrara

Novità nel trattamento dell'edema
maculare diabetico

SERGIO D'ANGELO

Classificazione

- **Diabete tipo 1** (detto anche insulino-dipendente)
- **Diabete tipo 2** (detto anche non-insulino-dipendente)
- **Diabete gestazionale.**
- **Diabete monogenico** (es. MODY, maturity-onset **diabetes** of the young)
- **Altri tipi specifici di diabete.**

Incidenza e prevalenza del diabete nel 2021

206 milioni Pacifico Orientale.

90 milioni Sud Est Asiatico.

73 milioni Medio Oriente e Nord Africa.

61 milioni in Europa.

51 milioni in Nord America e Caraibi.

32 milioni America Centrale e Sud America.

24 milioni in Africa.

1 adulto su 10 è affetto da diabete nel mondo.

L'Europa ha il più alto numero di bambini e adolescenti (0-19 anni) con diabete tipo 1.

Il 13% della popolazione adulta in Cina ha il diabete (1 su 4, 141 milioni). La Cina ha il più alto numero di morti dovute al diabete al mondo (circa 1.4 milioni).

Il Pakistan ha la più alta prevalenza di diabete nel mondo (1 su 4, 33 milioni). Il diabete è responsabile di 400.000 morti nel 2021.

Oltre 74 milioni di adulti convivono con il diabete in India (1 su 12 adulti) – il secondo Paese con il più alto numero nel mondo. Più della metà non hanno ricevuto diagnosi. 40 milioni di adulti sono ad alto rischio di diabete tipo 2.

Il Sud Africa ha la più alta prevalenza di diabete in Africa, con 1 su 9 adulti diabetici (4 milioni di adulti), poco meno della metà senza diagnosi. 1 adulto su 3 è ad alto rischio di diabete tipo 2. È atteso un aumento del +129% entro il 2045, il più alto a livello mondiale.

1 ogni 6 adulti (oltre 14 milioni di adulti, + 10% rispetto al 2019) convivono con il diabete in Messico, quasi la metà non diagnosticati. Altri 11 milioni di adulti sono ad alto rischio di diabete tipo 2.

1 ogni 10 adulti (oltre 15 milioni) convivono con il diabete in Brasile. Quasi un terzo (32%) non diagnosticato. Quasi 18 milioni di adulti sono ad alto rischio di sviluppare diabete tipo 2.

Il diabete è causa di gravi complicanze invalidanti che coinvolgono principalmente l'occhio, il rene, il sistema nervoso periferico e il sistema cardio-circolatorio.

Microangiopatia

Macroangiopatia

Retinopatia

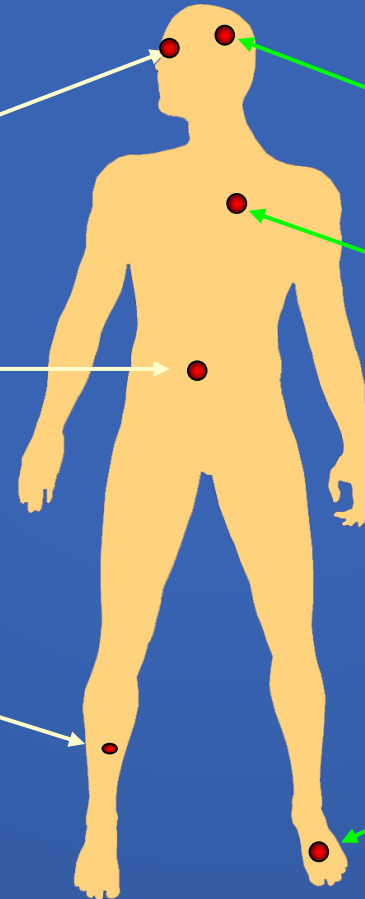
Nefropatia

Neuropatia

Malattie cerebro
vascolari

Coronaropatie

Vasculiti
periferiche



La durata della malattia è il maggiore fattore di rischio per l'evoluzione della retinopatia diabetica.

✓ Dopo 5 anni	20%
✓ Dopo 10 anni	45 - 55%
✓ Dopo 15 anni	80%

Classificazione della retinopatia diabetica (RD)

- Assenza di RD

- RD non proliferante →
 - Lieve
 - Moderata
 - Avanzata (o grave o pre-proliferante)

Maculopatia edematosa

- Edema maculare non clinicamente significativo

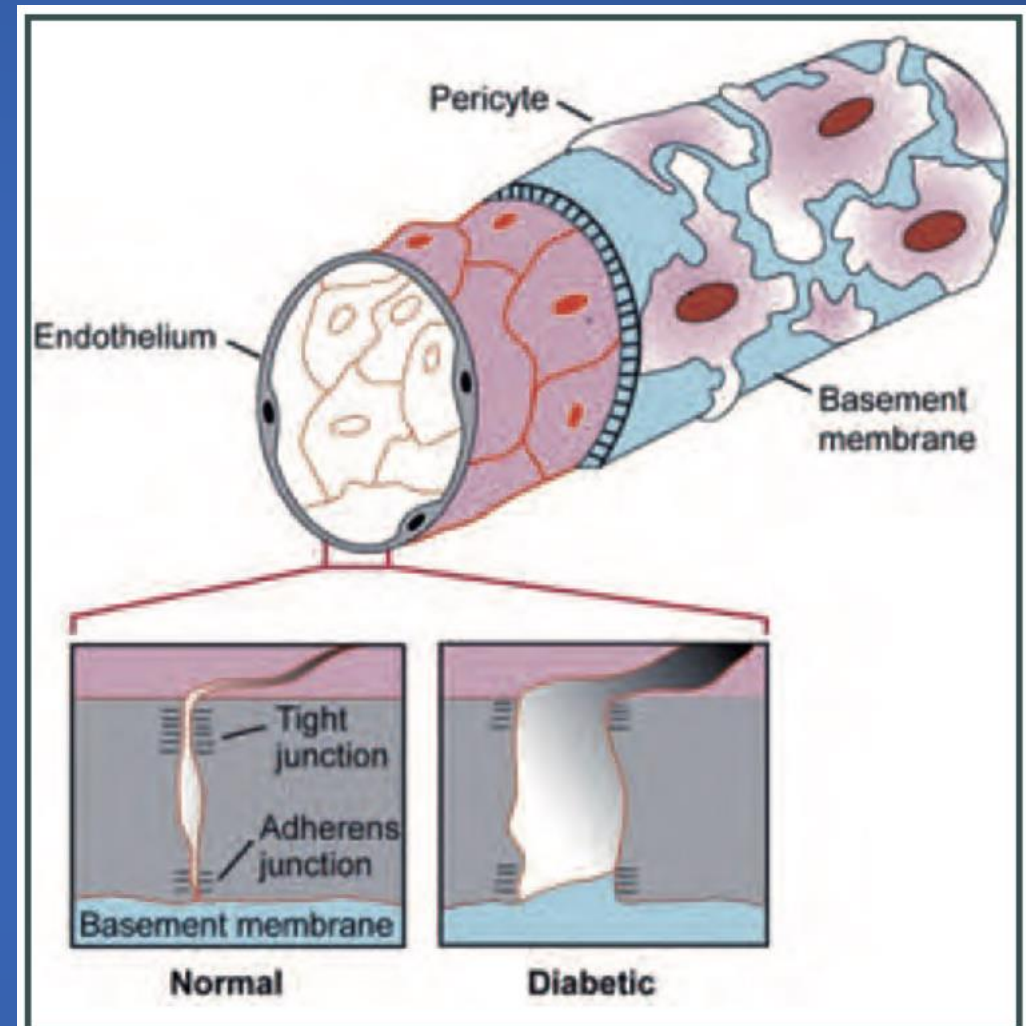
- RD proliferante →

Maculopatia ischemica

- Edema maculare clinicamente significativo

- Oftalmopatia diabetica avanzata

L'edema maculare è un aumento di liquidi negli spazi interstiziali capaci di accoglierlo, localizzato o generalizzato. La retina per funzionare pienamente deve essere una "struttura asciutta". Si spiega così la presenza nella retina di capillari non fenestrati che non permettono passaggio di liquidi. La rottura della BRB è identificata, com'è noto, dal leakage fluoresceinico in retina e/o in vitreo. I periciti sono gravemente danneggiati dalla RD, si riempiono di sorbitolo e, letteralmente, esplodono per osmolarità. La perdita dei periciti, l'ispessimento della membrana basale dei capillari e l'accumulo di materiale nella matrice extracellulare sembrano essere le prime alterazioni istologiche secondarie al danno iperglicemico. La cascata di eventi, con rapidità variabile per intensità e durata, innesca il danno vasale del complesso giunzionale endoteliale (Tight e Adherens Junction). Alla rottura della BRB interna si può aggiungere la possibile rottura della Barriera Ematoretinica Esterna costituita dall'EPR, anch'essa caratterizzata da giunzioni serrate tra le singole cellule pigmentate. Si ha così la possibilità di diffusione di liquidi dalla coriocapillare ben più temibile, perché i capillari sono fenestrati e permettono il passaggio di molecole fino a 800 Dalton.



L'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) definisce l'edema maculare diabetico clinicamente significativo quando sussiste almeno una delle seguenti caratteristiche:

- Ispessimento diretto della fovea o entro 500 micron dalla foveola
- Essudati duri in fovea o entro 500 micron dalla foveola, con ispessimento dell'area centrale
- Ispessimento di una o più aree retiniche a un diametro papillare dalla foveola, di ampiezza uguale o maggiore a un diametro papillare (1500 micron)

DIAGNOSI

L'esame funduscopico.

Deve essere sempre eseguito prima di richiedere un esame di secondo livello

La tomografia ottica a radiazione coerente (OCT).

Va eseguito solo se si sospetta un edema maculare

La fluorangiografia retinica.

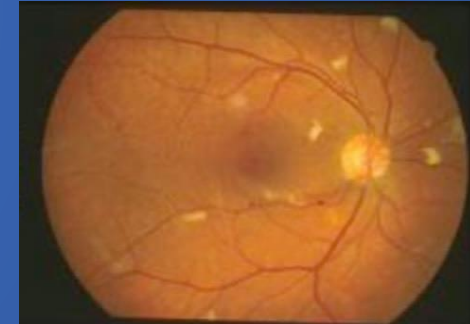
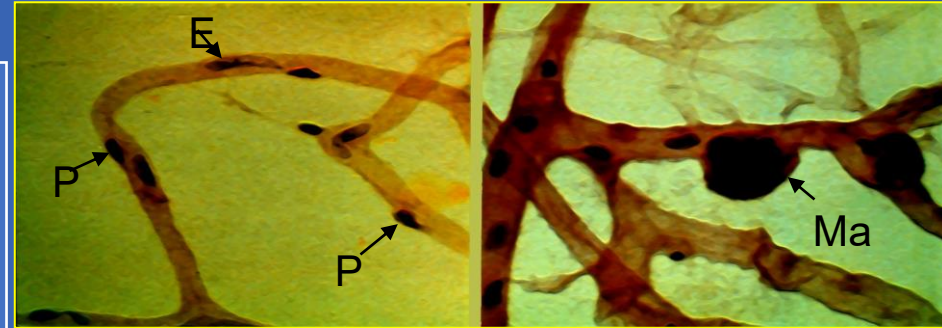
Esame invasivo, può dare reazioni allergiche. La fluoresceina viene escretata con i reni pertanto attenzione alle insufficienze renali.

Esame del Fondo Oculare

Microaneurismi
e/o emorragie
retiniche

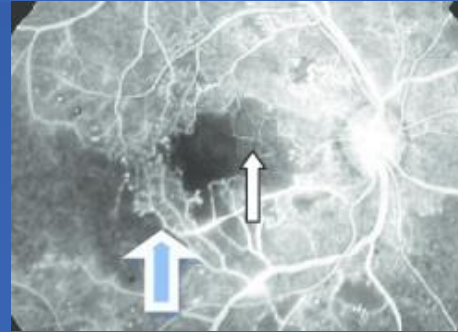
Essudati duri

Noduli cotonosi

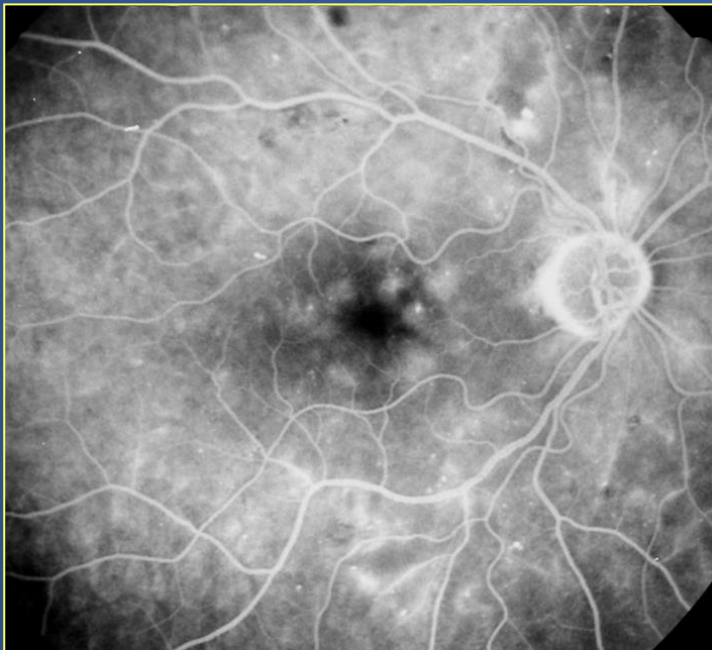


Fluorangiografia

Fluorangiografia dell'ischemia maculare



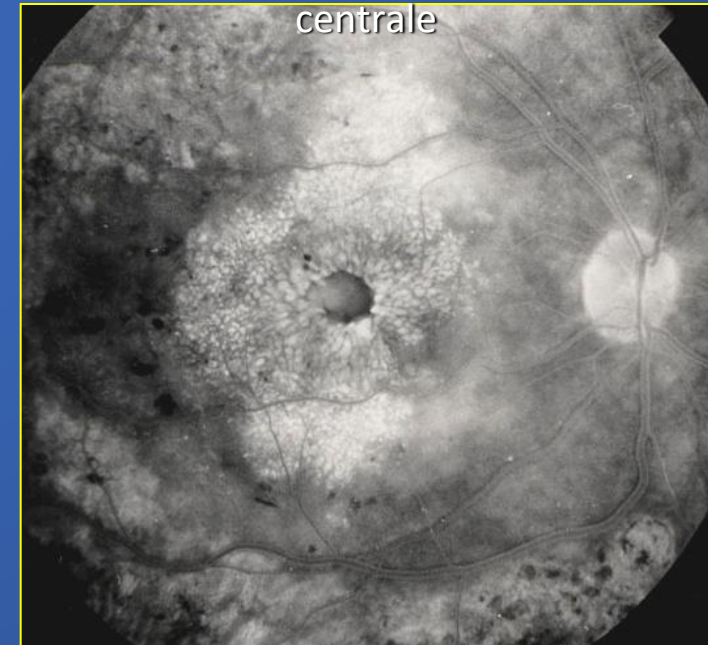
Fluorangiografia dell'edema maculare cistoide in via di strutturazione



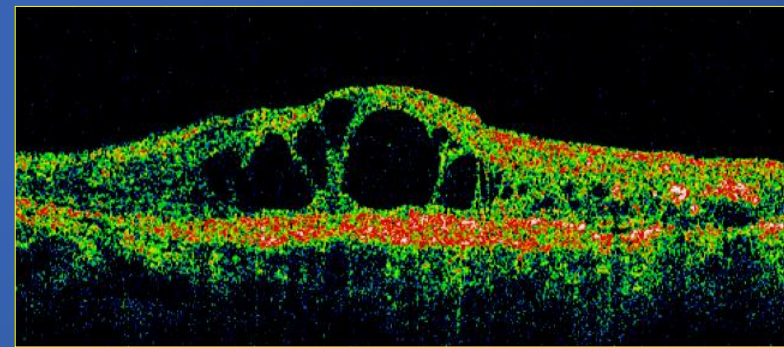
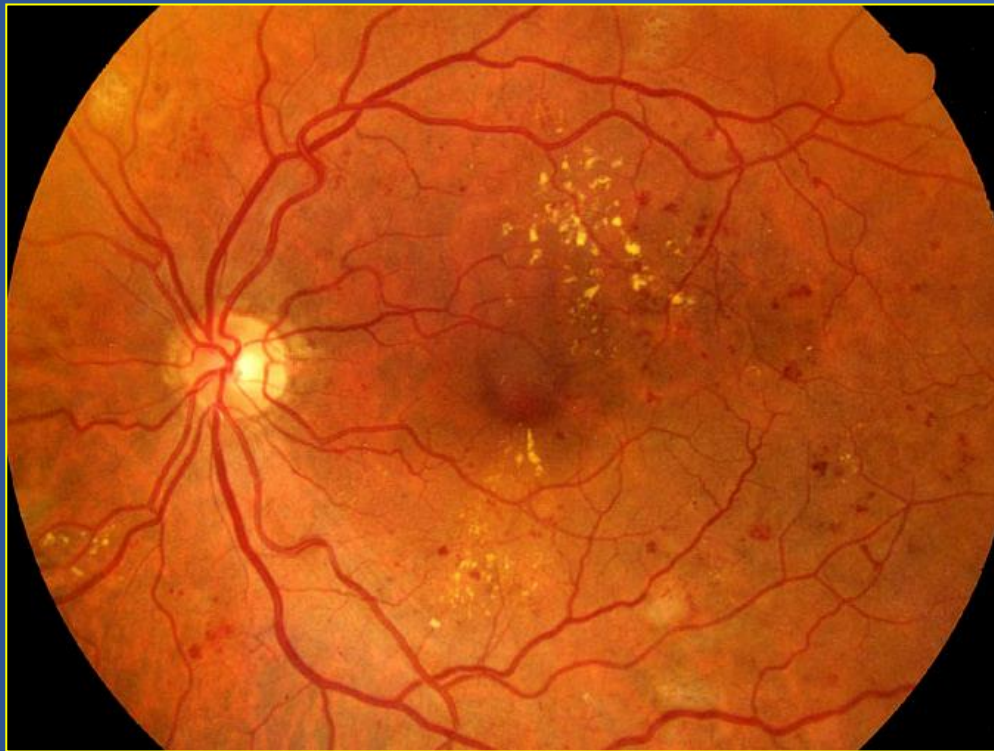
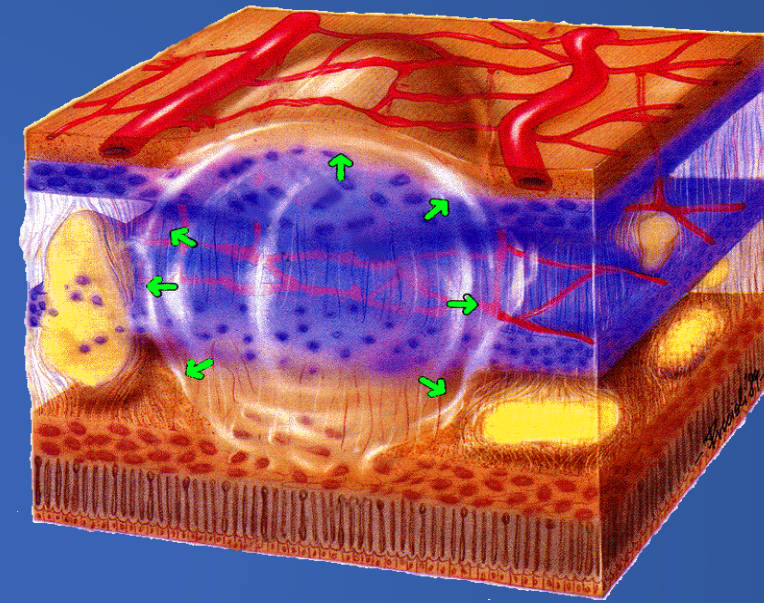
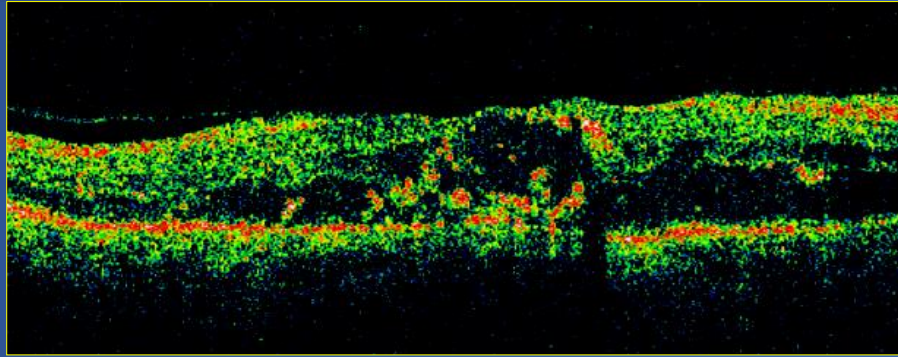
Fluorangiografia dell'edema maculare cistoide strutturato



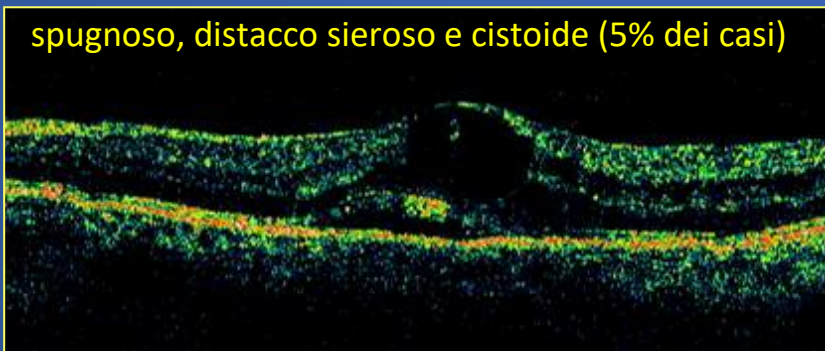
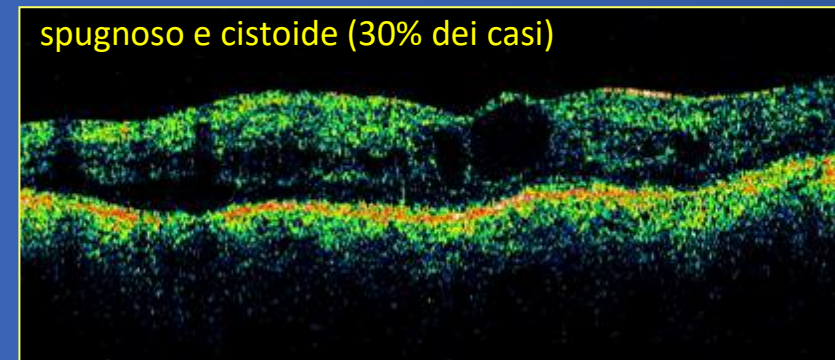
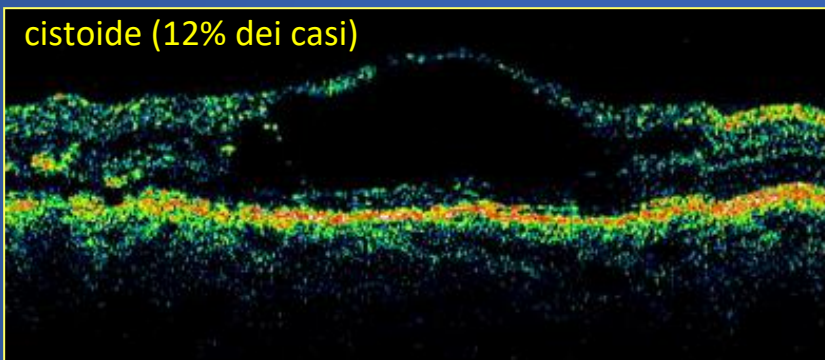
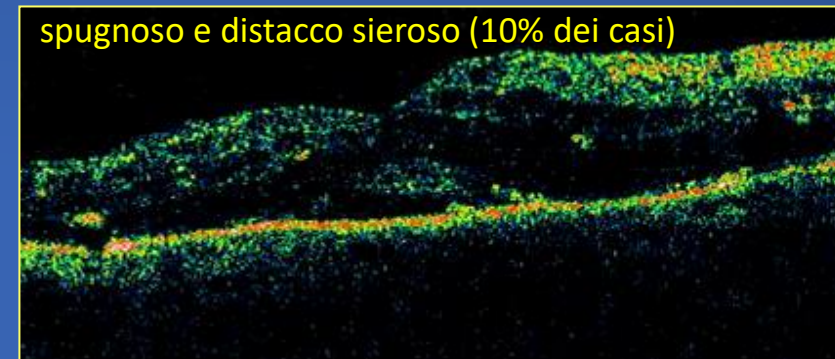
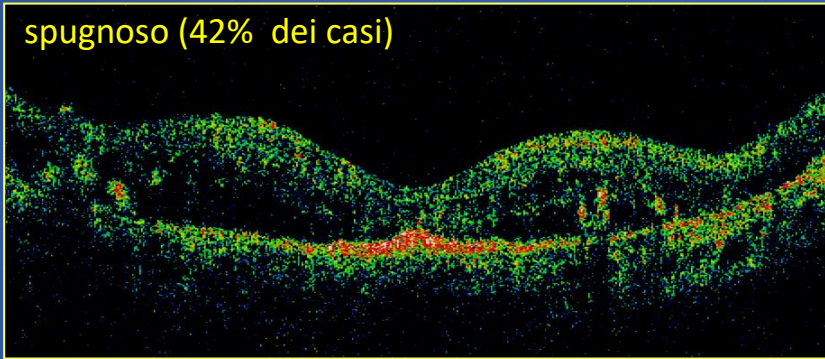
Fluorangiografia di grave edema cistoide retinico con loggetta centrale



Tomografia Ottica a Luce Coerente (OCT)



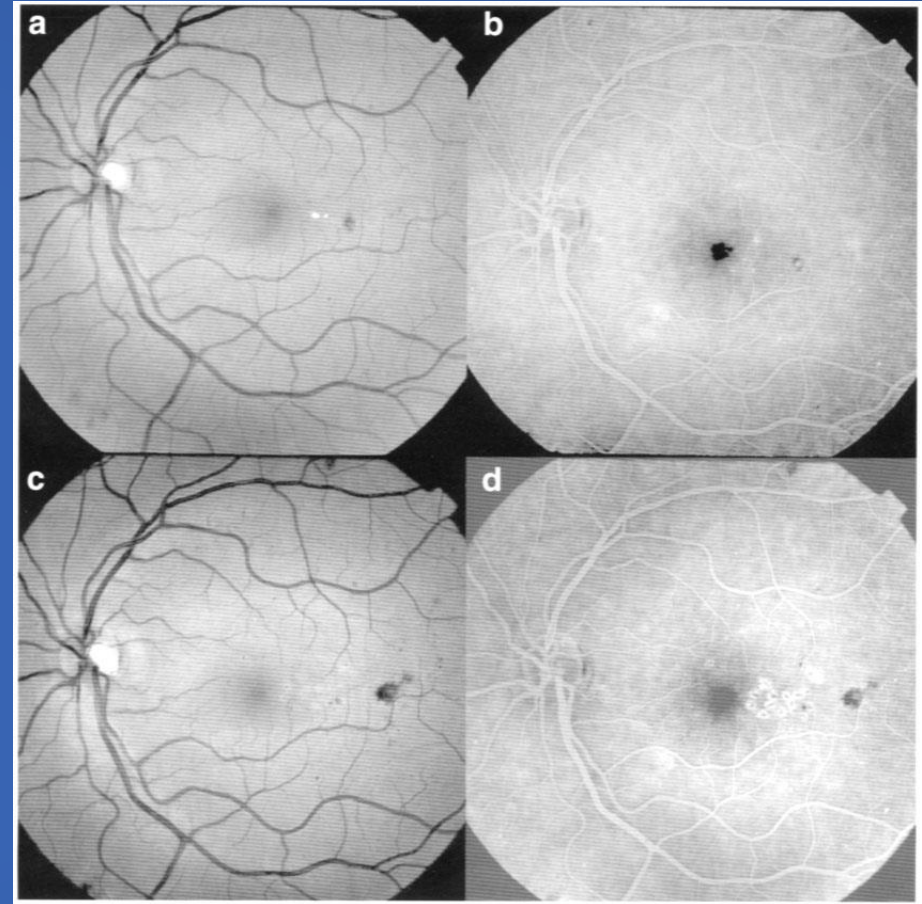
Tomografia Ottica a Luce Coerente (OCT) Tipologia di Edema Maculare



Once upon a time.....

Il trattamento laser si è dimostrato efficace e sicuro nel trattamento dell'edema maculare, anche se non è scevro da effetti collaterali, fra cui la comparsa di alcune cicatrici retiniche, che possono determinare alterazioni del campo visivo.

Nel caso di RD proliferante il trattamento laser rimane lo strumento fondamentale per la distruzione delle aree retiniche ischemiche evidenziate con l'esame della fluorangiografia; tale ablazione fotocoagulativa delle aree retiniche non ossigenate comporta la regressione dei neovasi presenti, la prevenzione della comparsa di ulteriori neovascolarizzazioni e di tutte le complicanze associate alla loro presenza.

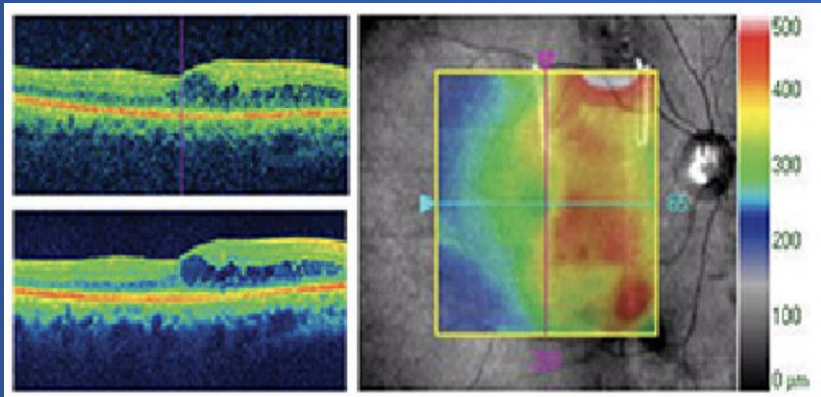


Retinopatia diabetica non proliferante associata ad edema maculare clinicamente significativo: **a)** e **b)** foto aneritra e FAG tempo tardivo; **c)** e **d)** foto aneritra e FAG tempo tardivo dopo 6 mesi dal trattamento laser fotocoagulativo focale che ha indotto un netto miglioramento dell'essudazione presente in sede iuxtafoveale temporale

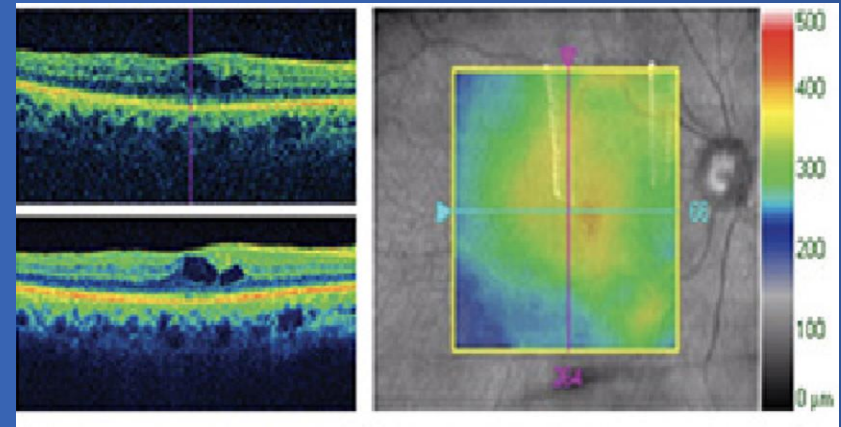
Novità nel trattamento dell'edema maculare diabetico

Il laser micropulsato è un laser in grado di favorire il riassorbimento dell'edema senza determinare la coagulazione dell'epitelio pigmentato retinico.

Può, tra l'altro, essere associato ad ulteriori trattamenti.



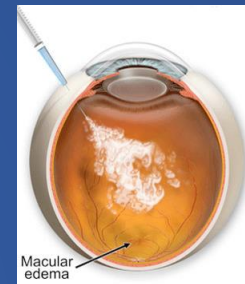
post conventional laser treatment.



5 months post MicroPulse

Novità nel trattamento dell'edema maculare diabetico

I Farmaci Antivegf Intravitreali



Bevacizumab (Mvasi)

Inibitore di VEGF/VEGFR (fattore di crescita angiogenico).

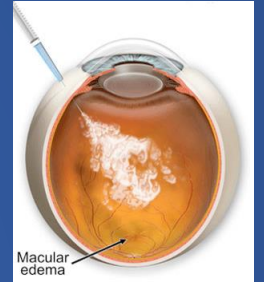
Visus (con correzione): Migliore o uguale a 5/10

Per uso intravitreale nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento della degenerazione maculare correlata all'età (AMD), per il trattamento della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico; e come preparazione alla vitrectomia per le complicanze della retinopatia diabetica.

(Determina n. 55449).

I Farmaci Antivegf Intravitreali

Ranibizumab (Lucentis)



- Forma "essudativa" (umida) della degenerazione maculare legata all'età (AMD).
- Edema maculare (gonfiore della macula) causato dal diabete;
- Edema maculare causato dall'occlusione delle vene retiniche.

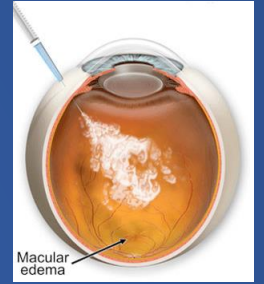
Il Ranibizumab è un piccolo frammento di anticorpo monoclonale.

Ranibizumab è stato concepito per legarsi a una sostanza denominata fattore di crescita vascolare endoteliale A (VEGF-A) e bloccarla. Il VEGF-A è una proteina responsabile della crescita dei vasi sanguigni e della fuoriuscita di liquido e sangue, il che danneggia la macula. Inibendo tale fattore, ranibizumab riduce la crescita dei vasi sanguigni e controlla la fuoriuscita di liquidi dai vasi e, quindi, l'edema.

Novità nel trattamento dell'edema maculare diabetico

I Farmaci Antivegf Intravitreali

Aflibercept (Eylea)



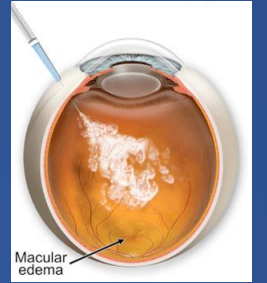
- Forma umida di degenerazione maculare correlata all'età (AMD)
- Edema maculare conseguente a occlusione della vena principale (nota come "occlusione della vena centrale della retina", CRVO) o a occlusione dei rami più piccoli di tale vena ("occlusione di ramo della vena retinica", BRVO);
- Compromissione della visione dovuta a edema maculare causato dal diabete;
- Compromissione della visione dovuta a neovascolarizzazione coroidale miopica (un tipo grave di
- Miopia in cui il globo oculare continua a crescere, diventando più lungo del dovuto).

Aflibercept è altresì indicato nei neonati pretermine per il trattamento della retinopatia del prematuro (ROP), un'affezione dell'occhio che può verificarsi quando un bambino è nato prematuro e i vasi sanguigni degli occhi non si sviluppano normalmente, causando danni alla retina. Aflibercept è usato per fasi specifiche della malattia: zona I (stadio 1+, 2+, 3 o 3+) e zona II (stadio 2+ o 3+) e per la forma grave e a progressione rapida della malattia denominata ROP aggressiva posteriore. Aflibercept, è una proteina sintetizzata specificamente per legarsi al fattore A di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF-A) e bloccarne gli effetti. Può anche legarsi ad altre proteine, come il fattore di crescita placentare (PlGF). Bloccando questi fattori, Aflibercept riduce la crescita dei vasi sanguigni anormali e controlla le fuoriuscite di liquidi dai vasi retinici e, quindi, l'edema.

Novità nel trattamento dell'edema maculare diabetico

I Farmaci Antivegf Intravitreali

Brolucizumab *(Beovu)*

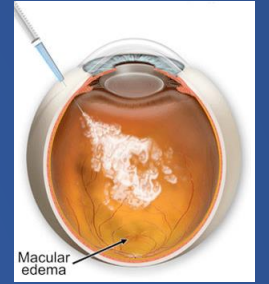


E' indicato negli adulti per il trattamento di

- Degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD)
- Diminuzione visiva causata da edema maculare diabetico (DME)

Novità nel trattamento dell'edema maculare diabetico

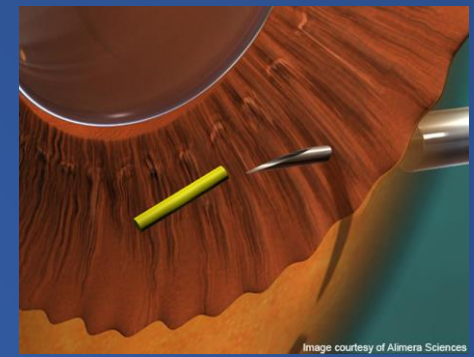
I Farmaci Antivegf Intravitreali Controindicazioni e Complicanze



- Endoftalmite
 - Infiammazione intraoculare
 - Cataratta traumatica
 - Distacco retinico e lacerazione retinica.
 - *Compromissione epatica e/o renale*
 - Con l'uso di Beovu è stata riportata infiammazione intraoculare, incluse vasculite retinica e/o occlusione vascolare retinica.
 - Dopo iniezione intravitreale di inibitori del VEGF sono stati segnalati eventi avversi sistemici, fra cui emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi, e c'è il rischio teorico che tali eventi siano correlati all'inibizione del VEGF.
- I dati sulla sicurezza del trattamento sono limitati in pazienti affetti da CRVO, BRVO, DME o CNV miopica con anamnesi di ictus, attacchi ischemici transitori o infarto miocardico negli ultimi 6 mesi. Quando si trattano questi pazienti si deve usare cautela.
- I fattori di rischio associati allo sviluppo di una lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico dopo la terapia anti-VEGF per l'AMD essudativa includono un distacco ampio e/o elevato dell'epitelio pigmentato retinico.
 - Il trattamento deve essere sospeso nei pazienti con distacco retinico regmatogeno o fori maculari di stadio 3 o 4.

Novità nel trattamento dell'edema maculare diabetico

I Farmaci Steroidei Intravitreali



Desametasone 700 microgrammi (Ozurdex)

OZURDEX è indicato per il trattamento di pazienti adulti con:

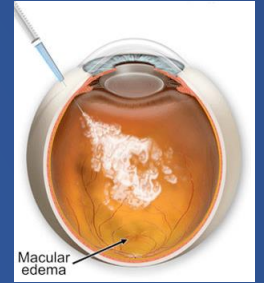
- Riduzione della capacità visiva dovuta a edema maculare diabetico (DME)
- Edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica di branca (BRVO) o ad occlusione venosa retinica centrale (CRVO).
- Infiammazione del segmento posteriore dell'occhio che è causata da uveite non infettiva.

Effetti Collaterali e Complicanze

- Infezioni oculari o perioculari attive o sospette, fra le quali la maggior parte delle patologie virali della cornea e della congiuntiva, compresi i casi di cheratite epiteliale da herpes simplex (cheratite dendritica) in corso.
- Glaucoma avanzato non adeguatamente controllato con il solo uso di medicinali.
- Occhi afachici con rottura della capsula posteriore del cristallino.
- Occhi con lente intraoculare per camera anteriore (Anterior Chamber Intraocular Lens, ACIOL), lente intraoculare a fissazione iridea o transclerale e rottura della capsula posteriore del cristallino.
- Cataratta

Novità nel trattamento dell'edema maculare diabetico

I Farmaci Steroidei Intravitreali



Triamcinolone acetone 80 mg (Taoftal)

Indicato per il trattamento di pazienti adulti con:

- Malattie oculari infiammatorie che non rispondono agli steroidi per uso locale.

Effetti Collaterali e Complicanze

- Infezioni oculari o perioculari attive o sospette, fra le quali la maggior parte delle patologie virali della cornea e della congiuntiva, compresi i casi di cheratite epiteliale da herpes simplex (cheratite dendritica) in corso.
- Glaucoma avanzato non adeguatamente controllato con il solo uso di medicinali.
- Occhi afachici con rottura della capsula posteriore del cristallino.
- Occhi con lente intraoculare per camera anteriore (Anterior Chamber Intraocular Lens, ACIOL), lente intraoculare a fissazione iridea o transclerale e rottura della capsula posteriore del cristallino.
- Cataratta

Novità nel trattamento dell'edema maculare diabetico

I Farmaci Steroidei Intravitreali

Fluocinolone Acetonide 190 microgrammi (Iluvien)

Indicato per il trattamento di pazienti adulti con:

- Trattamento della compromissione visiva associata all'edema maculare diabetico cronico che non risponde in misura sufficiente alle altre terapie disponibili.

Ogni impianto di ILUVIEN rilascia fluocinolone acetonide per un periodo massimo di 36 mesi. Dopo 12 mesi è possibile somministrare un secondo impianto se il paziente è interessato da un calo della vista o da un aumento dello spessore della retina secondari a recidiva o peggioramento dell'edema maculare diabetico; deve essere somministrato solo a pazienti che non hanno risposto in misura sufficiente al trattamento precedente con fotocoagulazione laser o altre terapie disponibili per l'edema maculare diabetico.

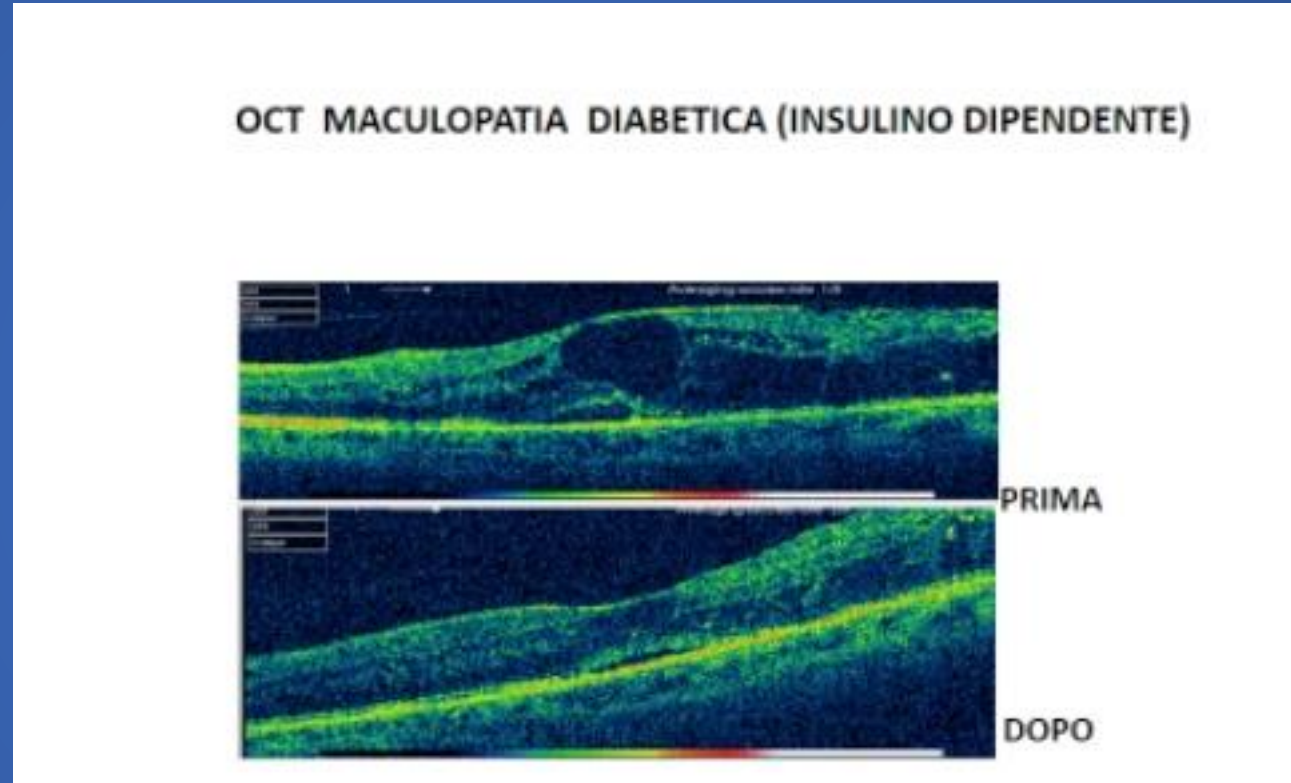
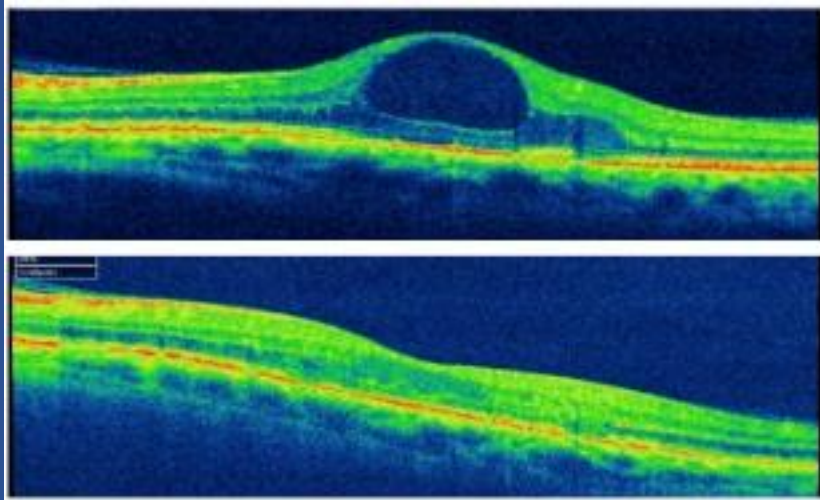
Effetti Collaterali e Complicanze

- Infezioni oculari o perioculari attive o sospette, fra le quali la maggior parte delle patologie virali della cornea e della congiuntiva, compresi i casi di cheratite epiteliale da herpes simplex (cheratite dendritica) in corso.
- Glaucoma avanzato non adeguatamente controllato con il solo uso di medicinali.
- Occhi afachici con rottura della capsula posteriore del cristallino.
- Occhi con lente intraoculare per camera anteriore (Anterior Chamber Intraocular Lens, ACIOL), lente intraoculare a fissazione iridea o transclerale e rottura della capsula posteriore del cristallino.
- Cataratta

Novità nel trattamento dell'edema maculare diabetico

I Farmaci Intravitreali

Risultati



Il trattamento con Ozurdex sembra fornire una tendenza verso un aumento dell'acuità visiva migliore, anche se non significativo, dopo 12 mesi. I farmaci Anti-Vegf (soprattutto Eylea e Lucentis) evidenziano forse un migliore risultato anatomico.

«Anti-VEGF agents and OZURDEX implant had similar therapeutic effects. In addition, anti-VEGF treatment showed an advantage that caused less adverse events during therapeutic process. Therefore, through comprehensively considering the cost, anti-VEGF agents may be the first-line treatment and OZURDEX implant can be another choice in some special cases, such as antiVEGF-resistant eyes, and other conditions.»

Novità nel trattamento dell'edema maculare diabetico

La Chirurgia

La vitrectomia si rende necessaria nei diabetici con maculopatia per la presenza nel vitreo di alti livelli di fattori di infiammazione e di permeabilità che quando rimossi determinano un miglioramento della ossigenazione della retina fino a dieci volte rispetto ai valori precedenti come è stato verificato con esami OCT e con la Fluorangiografia Retinica. Queste indagini hanno dimostrato un miglioramento del flusso sanguigno e della sostanze nutritive della regione maculare ed in molti casi un miglioramento, anche se non completo, della vista. In circa il 50-70% dei casi c'è stato un miglioramento dell'edema maculare sia nella forma diffusa sia nel tipo cistoide.

Il trattamento può essere contestuale all'iniezione di Triamcinolone Acetonide nella cavità vitreale.

Un'altra fase chirurgica è la rimozione della membrana limitante interna che, oltre a verificare la completa asportazione della ialoide posteriore, è necessaria per la presenza negli occhi diabetici di alti livelli di cellule con capacità contrattile. La membrana limitante interna (ILM) è l'interfaccia strutturale tra il vitreo e la retina. Questa struttura è collegata anatomicamente alle cellule gliali di Müller, funge da barriera protettiva e fornisce la resistenza biomeccanica della retina centrale. Questi rapporti si traducono in una serie di funzioni metaboliche di controllo dell'angiogenesi, di regolazione del flusso ematico e della trasmissione degli stimoli nervosi collegati con le capacità visive della retina.

La gliosi reattiva delle cellule di Müller sostiene la sopravvivenza dei neuroni della retina, ma può accelerare la progressione della degenerazione neuronale. Nel diabete la malattia delle cellule di Müller altera l'omeostasi retinica con lo sviluppo dell'edema diabetico. Il razionale dell'asportazione della membrana limitante interna si riscontra nella rimozione della componente reattiva gliale che peggiora lo status cellulare legato all'aumento della contrattilità della superficie retinica e a una disfunzione retinica degli strati retinici interni. Nella retinopatia diabetica il cambiamento di struttura e di funzione delle cellule di Müller sostengono l'edema maculare per cui il peeling della membrana limitante interna che è parte integrante nella degenerazione di queste cellule permette un miglioramento della vitalità di queste cellule ed una migliore ossigenazione delle strutture retiniche.

Grazie per la cortese attenzione

