

## Rassegna

# Maculopatia diabetica

**F. Bandello, D. Roman Pognuz,  
F. Menchini, R. Gortana Chiodini<sup>1</sup>**

Clinica Oculistica, Università di Udine;  
<sup>1</sup>IRCCS-Fondazione "G.B. Bietti" per l'Oftalmologia, Roma

Corrispondenza: prof. Francesco Bandello, Clinica Oculistica, Università di Udine, piazzale S. Maria della Misericordia, 33100 Udine  
e-mail: francesco.bandello@uniud.it

G It Diabetol Metab 2006;26:125-134

*Pervenuto in Redazione il 29-5-2006  
Accettato per la pubblicazione il 31-5-2006*

Parole chiave: edema maculare diabetico, inibitori del fattore di crescita endoteliale, tomografia ottica a luce coerente, trattamento laser

Key words: diabetic macular edema, vascular endothelial growth factor inhibitors, optical coherence tomography, laser treatment

## Introduzione

L'edema maculare diabetico (EMD) è la causa principale di perdita visiva tra i pazienti diabetici. La prevalenza dell'EMD nei Paesi industrializzati è in costante aumento ed è strettamente correlata alla durata della malattia<sup>1-3</sup>. Il Wincconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), riporta un'incidenza dell'EMD del 20,1% nella popolazione diabetica giovanile insulino-dipendente, del 25,4% nella popolazione adulta insulino-dipendente e del 13,9% nei pazienti adulti non insulino-dipendenti<sup>2</sup>. Nell'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), su 3711 pazienti affetti da diabete mellito, 240 (6,4%) svilupparono una grave perdita visiva, con acuità visiva residua inferiore ai 5/200<sup>1,4,5</sup>. L'esatta eziologia dell'EMD non è ancora del tutto chiara, ma le

## RIASSUNTO

L'edema maculare diabetico (EMD) è la causa principale di perdita visiva tra i pazienti diabetici. L'esatta eziologia dell'EMD non è ancora del tutto chiara, però il riconoscimento del meccanismo patogenetico predominante nei diversi casi di EMD può essere utile nella scelta del trattamento più appropriato. Il controllo dei fattori di rischio sistemici quali glicemia, ipertensione e dislipidemie ha un ruolo fondamentale nella prevenzione delle complicanze oculari nel paziente diabetico. In presenza di EMD, al momento attuale, il trattamento laser rimane il gold-standard. Però, nonostante la sua provata efficacia nel prevenire la perdita visiva, questo offre limitate possibilità di miglioramento e ha potenziali effetti collaterali. Alla luce dei limiti del trattamento laser e delle nuove conoscenze sui meccanismi molecolari alla base dello sviluppo dell'edema maculare nuovi laser e nuove promettenti modalità terapeutiche sono attualmente in fase di studio.

## SUMMARY

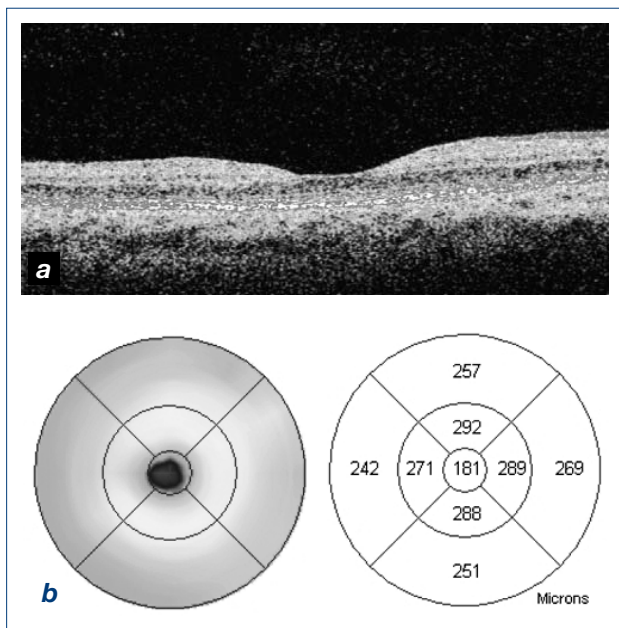
### *Diabetic maculopathy*

*Diabetic macular edema (DME) is the major cause of visual loss in diabetic patients. The understanding of the etiopathogenic causes of diabetic macular edema helps to establish a classification that is often useful to choose the most appropriate treatment. A relevant aspect in the management of diabetic retinopathy is the control of the systemic risk factors. Laser photocoagulation remains the gold-standard of treatment once DME has developed, but it offers little chance of visual improvement and has potential side effects. For this reason new laser treatment modalities and new drugs have been developed. In this article, we present the current status of knowledge, efficacy and safety of known medical and laser therapy for diabetic macular edema.*

recenti scoperte riguardanti i ruoli della ialoide posteriore e dei fattori di crescita, nella patogenesi dell'edema, hanno condotto alla sperimentazione di nuove promettenti modalità terapeutiche.

## Classificazione eziopatogenetica

Sulla base del meccanismo eziopatogenetico, l'EMD può essere classificato in prevalentemente retinovascolare, con ialoide posteriore tenacemente adesa, trazionale o secondario a epitelio-patia retinica. Nella maggior parte dei casi i vari meccanismi eziopatogenetici possono essere concomitanti, per cui risulta difficile determinare quale meccanismo sia predominante e di conseguenza scegliere il trattamento più



**Figura 1** Tomografia ottica a luce coerente (OCT): profilo (scansione orizzontale) (a) e spessore (mappa) (b) normali della regione maculare.

indicato. Esami utili per facilitare l'identificazione del meccanismo patogenetico predominante sono la biomicroscopia con lente a contatto, la fluorangiografia (FA) e la tomografia ottica a luce coerente (OCT) (Fig. 1).

### EMD a componente prevalentemente retinovascolare

L'EMD insorge quando, a causa di un'alterata permeabilità capillare, un flusso passivo di plasma o sangue passa dal compartimento vascolare nello spazio extracellulare. In condizioni di normalità, l'endotelio dei vasi retinici funziona come una barriera selettiva grazie a tre meccanismi: presenza di enzimi specifici deputati al trasporto, pinocitosi che limita il passaggio transcellulare di sostanze insolubili e la presenza di giunzioni endoteliali strette che impediscono la diffusione intercellulare di sostanze solubili<sup>6</sup>. Nei soggetti diabetici la permeabilità sia transcellulare sia intercellulare è aumentata. Elevati livelli di glucosio portano a un aumento della via dei polioli, alla produzione di prodotti finali della glicosilazione (AGE) e di specie reattive dell'ossigeno<sup>7-9</sup>. Questi processi determinano un'incrementata produzione di diacil glicerolo, con conseguente attivazione della protein chinasi C (PKC)<sup>9-11</sup>. Un'aumentata attività della PKC porta a una serie di modificazioni cellulari, che includono un aumento dell'espressione di proteine della matrice extracellulare e l'espressione di mediatori vasoattivi, quali le endoteline. L'effetto di questi cambiamenti determina un ispessimento della membrana

basale e alterazioni della permeabilità vascolare. Inoltre, la PKC attiva il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF)<sup>12</sup>, il quale è una potente citochina che induce cambiamenti nella struttura delle giunzioni strette endoteliali con conseguente aumento della permeabilità vascolare.

### Caratteristiche cliniche

L'EMD può essere diviso in focale o diffuso.

**EMD focale.** Cluster di microaneurismi sono associati alle aree d'edema retinico focale. La fluorangiografia dimostra che i microaneurismi sono la fonte maggiore del *leakage* (Fig. 2). Zone d'edema retinico, possono associarsi a essudati duri che sono depositi di lipoproteine negli strati retinici esterni o sottoretinici nei casi più gravi<sup>13</sup>.

**EMD diffuso.** Questa condizione deriva da una rottura generalizzata della barriera ematoretinica interna (BRB), nella quale non solo i microaneurismi, ma anche i capillari retinici, diffondono diffusamente<sup>14,15</sup>.

### Tomografia ottica a radiazione coerente

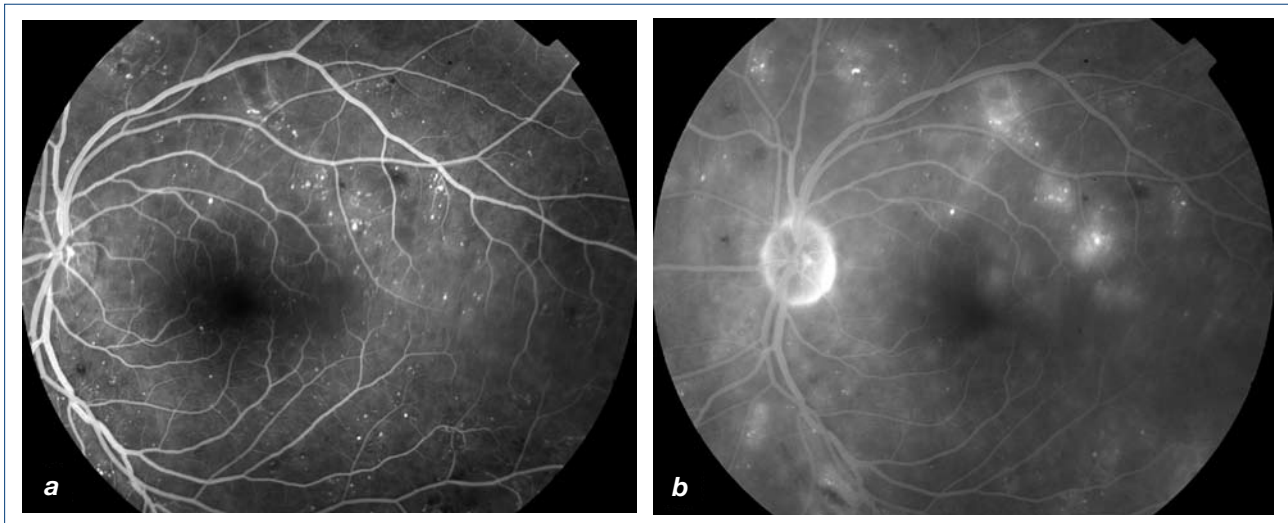
Attraverso questo esame si possono identificare tre pattern per l'EMD d'origine retinovascolare. L'alterazione tomografica più frequente è rappresentata dall'ispessimento retinico (88%). All'OCT la retina appare diffusamente ispessita, con aree iporeflettenti intraretiniche (Fig. 3). La seconda caratteristica visibile all'OCT è l'edema maculare cistoide (47%) caratterizzato dalla presenza di spazi cistici iporeflettenti all'interno del tessuto retinico in sede maculare (Fig. 4). Il terzo pattern è costituito dalla presenza di un distacco sieroso del neuroepitelio e può associarsi a entrambe le forme d'edema precedentemente descritte (15%) (Fig. 5)<sup>16</sup>.

### Ischemia maculare

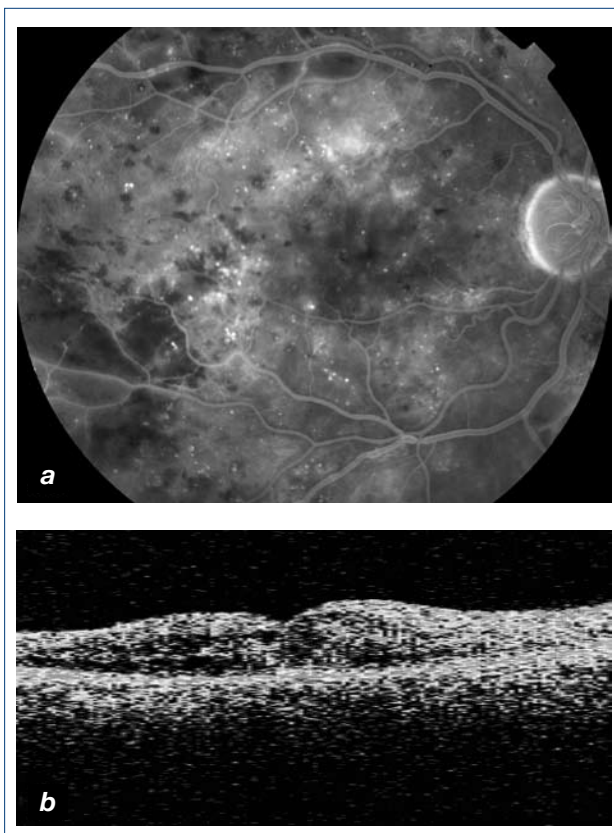
L'ischemia maculare è spesso la complicanza più grave della maculopatia diabetica. La non perfusione capillare di un certo grado è probabilmente sempre presente nell'edema maculare diabetico sia focale, in relazione ai microaneurismi e ai noduli cotonosi, sia diffuso, in relazione alla presenza di una dilatazione capillare generalizzata<sup>17,18</sup>. L'allargamento della zona foveale avascolare, dovuta a chiusura capillare, è presente in numerosi occhi di pazienti diabetici senza edema maculare e l'acuità visiva in questi casi è di solito minimamente compromessa<sup>19</sup>. Più il grado di chiusura capillare è esteso, peggiore è la prognosi visiva<sup>20,21</sup>.

### EMD associato a ialoide posteriore ispessita e strettamente adesa

Il ruolo del vitreo nella patogenesi dell'edema maculare è stato dimostrato nelle uveiti, nella retinite pigmentosa e nell'edema maculare in soggetti afachici. È stato suggerito che l'interfaccia vitreo-maculare possa avere un ruolo anche nella patogenesi dell'edema maculare diabetico<sup>21-24</sup>. Si



**Figura 2** Fluorangiografia retinica: edema maculare diabetico focale. Nelle fasi precoci dell'esame (a) si apprezzano gruppi di microaneurismi a cui corrispondono fenomeni di diffusione del colorante nei tempi tardivi (b).



**Figura 3** (a) Fluorangiografia retinica: edema maculare diabetico diffuso. Presenza di fenomeni di diffusione del colorante nei tempi tardivi dell'esame per rottura generalizzata della barriera ematoretinica interna. (b) All'esame con OCT si apprezza un ispessimento diffuso degli strati retinici interni.

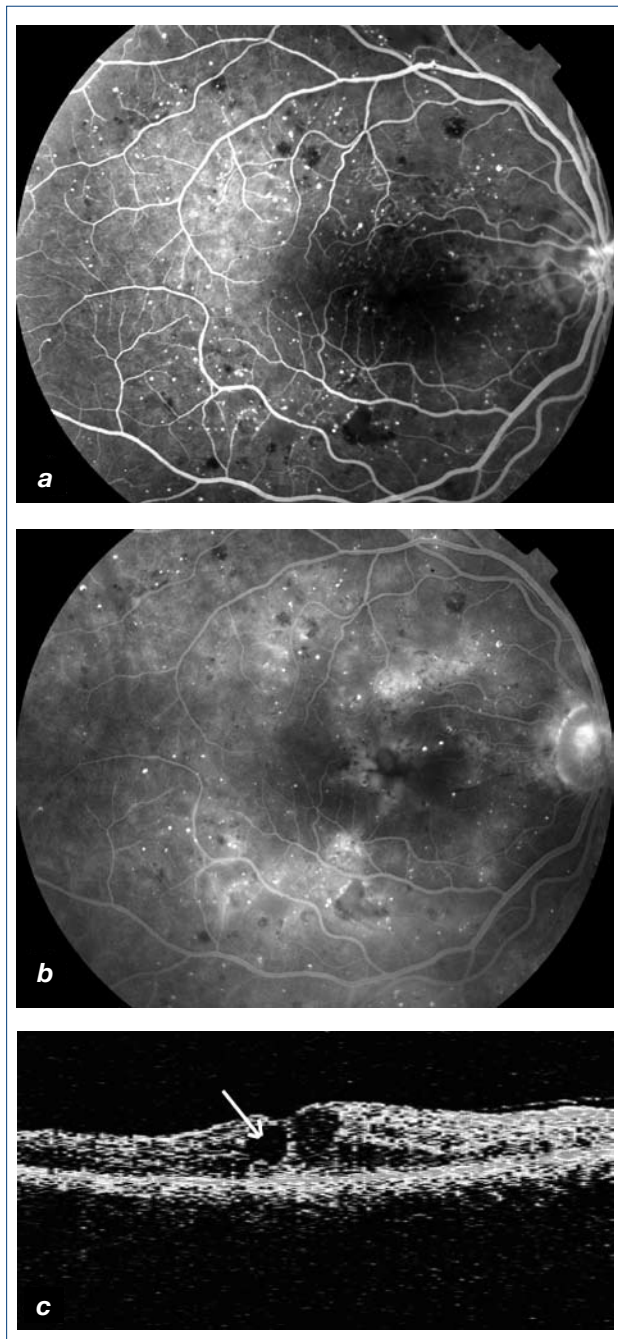
è osservato che la presenza d'edema maculare diabetico è nettamente più elevata in pazienti che non presentavano distacco posteriore di vitreo<sup>25</sup>. Si suppone che la ialoide posteriore adesa alla regione maculare determini una trazione che sia responsabile dell'edema. Questa teoria è supportata dal fatto che una separazione spontanea del vitreo, oppure la vitrectomia, determinano un miglioramento dell'edema maculare.

### Caratteristiche cliniche

Lewis, esaminando con lente a contatto i pazienti affetti da edema maculare diabetico che non avevano risposto al trattamento laser, rilevò che questi presentavano una ialoide posteriore premaculare ispessita e adesa<sup>21</sup>. All'esame fluorangiografico questi pazienti presentavano un'ipofluorescenza nelle fasi precoci a cui corrispondeva una marcata iperfluorescenza con diffusione del colorante nelle fasi tardive. Questa osservazione contrasta con il comportamento fluorangiografico che si osserva nell'edema d'origine vascolare, in cui l'iperfluorescenza origina da più punti, in genere in corrispondenza delle anomalie microvascolari (Fig. 6). L'OCT rileva una ialoide posteriore ispessita, visibile come una banda ad alta riflettività, adesa al polo posteriore e al nervo ottico, la quale determina un'elevazione del profilo retinico (Fig. 7). All'interno dello spessore retinico si possono evidenziare degli spazi cistici iporeflettenti, dimostrazione di raccolte di fluido accumulato negli strati retinici esterni o di schisi trazionali<sup>26</sup>.

### EMD a componente prevalentemente trazionale

All'esame con lente a contatto questi pazienti presentano tralci vitreali aderenti alla regione maculare. La fluorangiogra-



**Figura 4** (a) Fluorangiografia retinica in un caso di edema maculare diabetico cistoide. Nelle fasi tardive dell'angiogramma (b) è visibile il classico accumulo del colorante con aspetto petaloide. (c) L'immagine OCT evidenzia aree ipoflettenti intraretiniche (freccia).

fia mostra una stretta relazione tra la sede della diffusione del colorante e la sede in cui i tralci vitreali sono adesi. L'OCT mostra la presenza di trazioni vitreo-retiniche che possono associarsi a distacchi satelliti del neuroepitelio (Fig. 8).



**Figura 5** Esame OCT: edema maculare diabetico associato a distacco sieroso del neuroepitelio. Associato alle aree ipoflettenti intraretiniche si apprezza un sottostante sollevamento sieroso del neuroepitelio (freccia).

### EMD da epitelio patia retinica

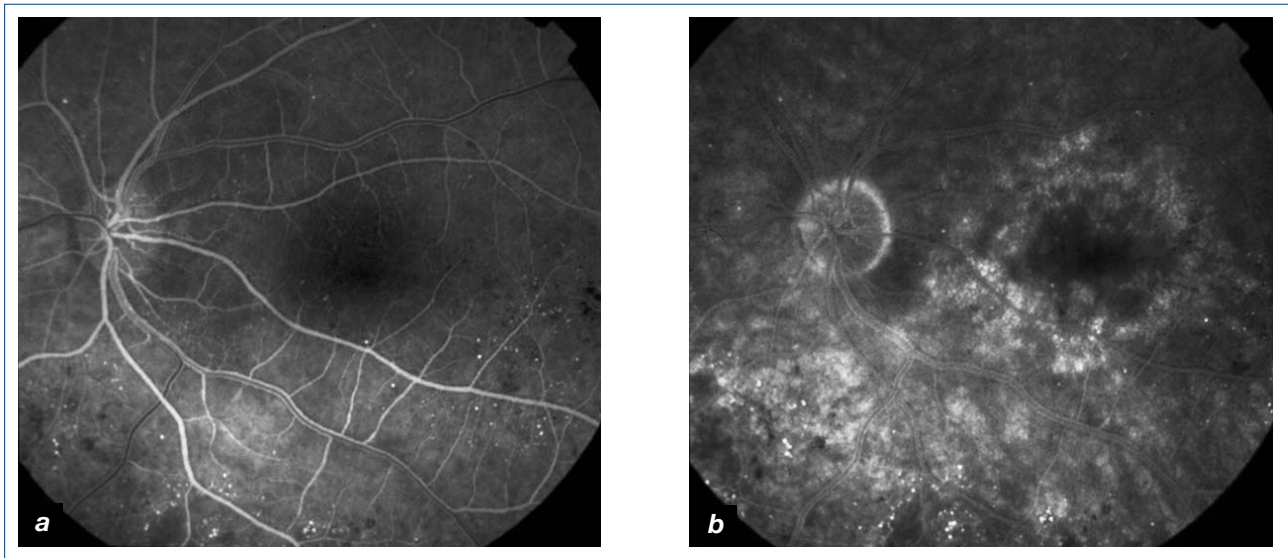
L'ipotesi patogenetica alla base di questo tipo d'edema sostiene che il diabete possa indurre delle modificazioni a livello dell'epitelio pigmentato retinico tali da determinare una rottura della barriera ematoretinica esterna. In fluorangiografia si ha un'ipofluorescenza precoce a cui corrisponde un'iperfluorescenza tardiva<sup>27</sup>.

### Gestione dell'edema maculare diabetico

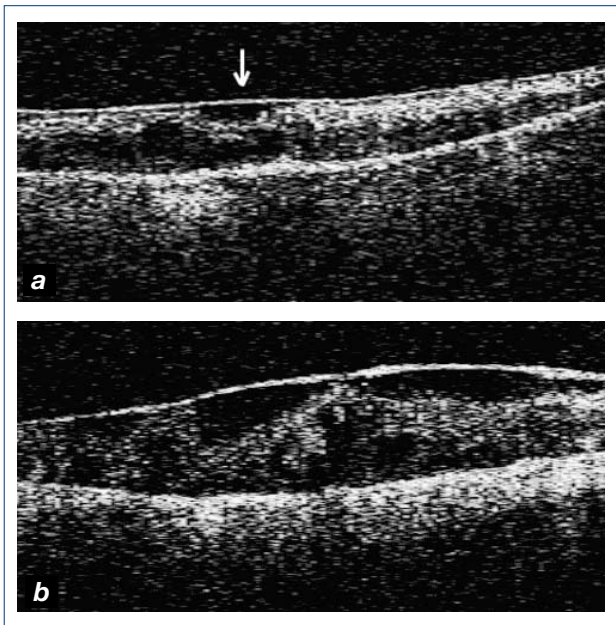
Un aspetto importante nella gestione dell'EMD è il controllo dei fattori di rischio sistemici. Tra questi i più importanti sono il controllo glicemico, lipidico e della pressione arteriosa. Il trattamento laser, grazie alla vasta esperienza acquisita negli anni, rimane il gold standard nella terapia dell'edema, ma nuovi e promettenti farmaci sono in fase di studio.

### Ruolo del controllo glicemico

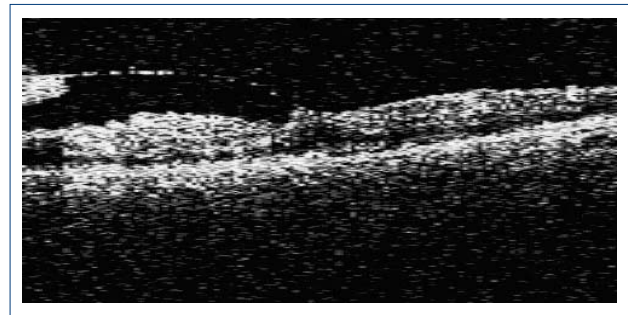
Numerosi studi hanno valutato il ruolo del controllo glicemico in relazione alle possibili complicanze oculari tardive. Un ritardo nel raggiungere un controllo glicemico ottimale non influenza il decorso della retinopatia<sup>28,29</sup>. Trial clinici come Steno Study<sup>30</sup>, Kroc Study<sup>31</sup> e Oslo Study<sup>32</sup> hanno dimostrato piccole differenze nella progressione della retinopatia diabetica tra gruppi di pazienti in stretto controllo glicemico e quelli in terapia convenzionale. Nel primo gruppo, il grado di retinopatia diabetica peggiorava all'inizio dello studio, rispetto al gruppo sottoposto a terapia convenzionale. Questo era probabilmente causato da una drastica riduzione della glicemia che induceva alterazioni della perfusione retinica, oppure da altri fattori come l'aumento dell'aggregazione piastrinica o della coagulazione intravascolare<sup>33</sup>. Questa



**Figura 6** Fluorangiografia retinica: edema maculare associato a ialoide posteriore ispessita e adesa. Nelle fasi precoci dell'esame (a) si evidenzia un'area circolare ipofluorescente, a cui corrisponde nei tempi tardivi (b) un'area iperfluorescente con morfologia analoga. Si noti la mancanza di corrispondenza tra le aree di iperfluorescenza tardiva e le ectasie microvascolari (assenti nei tempi precoci).



**Figure 7** Esame OCT: edema maculare diabetico associato a ialoide posteriore adesa e ispessita. Alterazioni del profilo neuroepiteliale, aree iporeflendenti intraretiniche, e ialoide posteriore ispessita (freccia) con punti multipli d'adesione sulla superficie retinica (a). A distanza di 9 mesi (b) si osserva un notevole aumento dello spessore retinico maculare e delle aree iporeflendenti a livello degli strati retinici interni, in seguito alla progressione della trazione.



**Figura 8** OCT: edema maculare diabetico associato a membrana epiretinica. Si apprezzano alterazioni del profilo neuroepiteliale associate a scomparsa della fisiologica depressione foveale.

osservazione suggerisce che in pazienti con scarso controllo glicometabolico e con retinopatia diabetica non proliferante, il controllo glicometabolico ottimale deve essere raggiunto in modo graduale al fine d'evitare la progressione della retinopatia. Il Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)<sup>34</sup>, uno studio randomizzato condotto su 1441 pazienti affetti da diabete di tipo 1, riporta che un controllo glicemico ottimale, raggiunto con un trattamento insulinico intensivo, era associato a una riduzione del rischio di sviluppo e di progressione della retinopatia diabetica a patto che il trattamento fosse iniziato al momento della diagnosi del diabete. I pazienti affetti da diabete tipo 2 sono stati

studiati dal United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>35,36</sup>. I pazienti trattati con terapia intensiva, che mostravano un controllo glicemico ottimale, presentavano una riduzione significativa dello sviluppo e della progressione della retinopatia diabetica rispetto a quelli trattati con terapia convenzionale nei quali il controllo glicemico non era ottimale.

### Controllo della pressione sanguigna

Osservazioni epidemiologiche suggeriscono che l'ipertensione arteriosa aumenta il rischio di progressione della retinopatia diabetica e dell'edema maculare. Nel WESDR, la progressione della retinopatia diabetica era associata a elevati valori di pressione diastolica al momento dell'arruolamento e a un suo aumento durante un periodo di 4 anni di follow-up<sup>37</sup>. Inoltre, l'aumento della pressione diastolica si associa a un aumento dell'incidenza dell'edema maculare<sup>38</sup>. L'UKPDS ha evidenziato l'efficacia di uno stretto controllo pressorio sulla progressione della retinopatia diabetica<sup>39</sup>. Ai pazienti in studio venivano somministrati inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o  $\beta$ -bloccanti. Nel 34% dei pazienti si è verificata una riduzione della progressione della retinopatia e nel 47% una riduzione del rischio di perdita visiva di tre linee.

### Controllo lipidico

Esiste evidenza che uno scarso controllo dell'assetto lipidico contribuisce ad aumentare l'incidenza e la progressione della retinopatia e dell'edema maculare. Sia nel WESDR sia nell'ETDRS i pazienti che presentavano essudati duri erano quelli che avevano elevati livelli di colesterolo<sup>40,41</sup>. Il controllo lipidico si è dimostrato utile nella prevenzione della formazione degli essudati duri i quali determinano un aumentato rischio di perdita visiva. Inoltre, la presenza di questi si associa al possibile sviluppo di fibrosi sottoretinica la quale comporta un'ulteriore grave perdita visiva<sup>42</sup>.

### Terapia laser

Il razionale nell'utilizzo della fotocoagulazione laser retinica nell'edema retinovascolare si basa su evidenze sperimentali. Il meccanismo con cui il trattamento laser riduce la fuoriuscita di fluido dai vasi può avvenire per trombosi diretta delle anomalie microvascolari oppure indiretta per trasmissione del calore dall'epitelio pigmentato<sup>43</sup>. La distruzione dell'epitelio pigmentato e dei fotorecettori induce un aumento della tensione d'ossigeno che induce o una vasocostrizione arteriolaire o un rilascio di fattori antiangiogenici come il PEDF<sup>44,45</sup>.

Accanto alle evidenze sperimentali l'ETDRS, studio multicentrico randomizzato, dimostra che il trattamento laser riduce

il rischio di perdita visiva moderata dovuta all'edema clinicamente significativo di più del 50% (CSME)<sup>46</sup>. La decisione di eseguire il trattamento laser si basa sulla diagnosi di CSME alla biomicroscopia eseguita con lente a contatto. La definizione d'edema clinicamente significativo è la seguente:

1. presenza d'ispessimento retinico entro i 500  $\mu\text{m}$  dal centro della macula;
2. presenza di essudati duri associati a ispessimento retinico entro i 500  $\mu\text{m}$  dal centro della macula;
3. presenza di una zona d'ispessimento retinico delle dimensioni di un diametro papillare o più entro un'area di dimensioni di un diametro papillare dal centro della macula.

La fluorangiografia non è necessaria nella diagnosi di CSME, ma può essere utile nell'individuare le lesioni trattabili e nel definire l'eziologia prevalentemente retinovascolare dell'edema, oltre che nel valutare la componente ischemica. Anche l'OCT non è indispensabile per la decisione di eseguire il trattamento laser, ma può essere utile nel quantificare lo spessore maculare e valutare successivamente l'efficacia del trattamento. Inoltre, trova utilità nel definire le eventuali componenti trazionali responsabili dell'edema.

Il trattamento laser tradizionale (classico) per il CSME può essere diviso in focale o a griglia. Le dimensioni dello spot laser variano da 100 a 200  $\mu\text{m}$  di diametro. Il trattamento focale è diretto contro le anomalie vascolari che mostrano una diffusione del colorante alla fluorangiografia, mentre la griglia è diretta a coprire tutta l'area in cui si evidenzia la diffusione del colorante. Per quanto riguarda l'intensità da utilizzare, questa dipende da vari fattori quali spessore dell'edema e tempo d'esposizione. In ogni caso l'effetto biologico da ottenere è rappresentato da un tenue sbiancamento dell'area trattata. Diverse lunghezze d'onda possono essere utilizzate per eseguire il trattamento laser. Il verde (Argon, DF-Nd:YAG) è meglio assorbito dall'emoglobina, il rosso (Krypton, Diodo) produce un danno minore a livello dei fotorecettori e penetra i mezzi diottrici opachi. Comunque nessuno studio clinico ha evidenziato differenze in termini d'efficacia tra le lunghezze d'onda utilizzate<sup>47</sup>.

Il follow-up dei pazienti sottoposti a trattamento laser deve essere programmato ogni 3-4 mesi. La decisione per i ritrattamenti si basa sulla persistenza dell'ispessimento retinico, valutato alla biomicroscopia e del *leakage*, dimostrato alla fluorangiografia. L'OCT è utile per valutare i cambiamenti dello spessore retinico e l'eventuale comparsa di trazioni vitreo-retiniche. Le complicanze più frequenti del laser "classico" sono gli scotomi paracentrali, la fotocoagulazione accidentale della fovea, l'allargamento delle cicatrici iuxtafoveali con coinvolgimento foveale, la neovascolarizzazione coroideale iatrogena e la fibrosi subfoveale. Per evitare questi effetti nuove tecniche laser sono state messe a punto. Il laser *light* consiste nell'applicazione di spot laser appena visibili ed è risultato efficace tanto quanto il laser classico nel ridurre lo

spessore maculare all'OCT e nello stabilizzare o migliorare l'acuità visiva<sup>48</sup>. Il laser micropulsato sotto soglia, in cui vengono applicati degli spot invisibili, che hanno come bersaglio solo l'epitelio pigmentato retinico risparmiando i fotorecettori, si è dimostrato efficace in alcuni lavori<sup>49-51</sup>.

## Terapia farmacologica

L'iperglicemia induce alterazioni biochimiche a livello dei tessuti, come per esempio la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), l'attivazione della protein chinasi C (PKC), determinando un aumento della via dell'aldoso-reduttasi e la formazione di prodotti avanzati della glicosilazione<sup>11,52</sup>. L'inibizione farmacologica di questi prodotti sembra che possa prevenire lo sviluppo delle caratteristiche lesioni della retinopatia diabetica quali perdita dei periciti, microaneurismi, cambiamenti nell'emodinamica retinica e neovascolarizzazione. Studi clinici stanno valutando nuovi farmaci che hanno come target i precoci cambiamenti biochimici indotti dall'iperglicemia.

### Antiossidanti

L'iperglicemia aumenta lo stress ossidativo e i ROS, che sono responsabili del danno microvascolare. Come dimostrato in studi condotti su animali l'uso di vitamina E può prevenire alcune delle anomalie vascolari associate al diabete<sup>53</sup>. Pazienti, senza o con minimi segni di retinopatia diabetica, trattati con alte dosi di vitamina E, mostravano un miglioramento delle anomalie del flusso ematico retinico<sup>54,55</sup>.

### Inibitori della PKC

Numerose evidenze attribuiscono alla PKC un ruolo molto importante nelle alterazioni microvascolari indotte dal diabete<sup>56</sup>. La glicosilazione, lo stress ossidativo e il diacil glicerolo inducono l'attivazione della PKC. I maggiori effetti della PKC si hanno a livello delle cellule vascolari retiniche e determinano modificazioni della contrattilità, aumentano la sintesi di proteine a livello della membrana basale, elaborano citochine (VEGF, TGF $\beta$ , endoteline) che aumentano la permeabilità vascolare e promuovono la neoangiogenesi. I cambiamenti indotti dall'attivazione della PKC portano a un ispessimento della membrana basale e ad alterazioni a livello della permeabilità o del flusso sanguigno. Esistono numerose isoforme di PKC ( $\alpha$ ,  $\beta$ 1,  $\beta$ 2 ed  $\epsilon$ ), ma diversi studi evidenziano che la forma più importante è la PKC $\beta$ <sup>57,58</sup>. Sono stati sviluppati due inibitori della PKC.

Il primo, la riboxistaurina (LY333531, Ely-Lilly) è un inibitore selettivo della PKC $\beta$ . L'efficacia di questo farmaco è stata valutata in 2 studi<sup>59</sup>. Nel PKC-DRS, studio multicentrico randomizzato, controllato in doppio cieco, sono stati arruolati

252 pazienti. I risultati hanno dimostrato che la riboxistaurina non induceva un significativo rallentamento della progressione della retinopatia o del ricorso al trattamento laser, ma si associava a un ridotto rischio di perdita visiva moderata rispetto al placebo. Nel PKC-DRS 2, studio multicentrico, randomizzato, controllato in doppio cieco, sono stati arruolati pazienti affetti da edema maculare diabetico e da un grado di retinopatia non proliferante avanzata. I risultati hanno dimostrato una riduzione del rischio di progressione dell'edema maculare del 40% con conseguente riduzione di perdita visiva grave.

Il secondo, l'N-benzoylstaurosporin (PKC 412, Novartis Pharma) è un inibitore non selettivo e blocca numerose isoforme di PKC<sup>60</sup>. L'efficacia di questo farmaco è stata valutata in uno studio multicentrico randomizzato controllato in doppio cieco che ha dimostrato la sua utilità nel ridurre l'edema maculare e la perdita visiva. Il primo trial però non ha avuto seguito in quanto frequentemente si osservava la comparsa di effetti collaterali sistemici, soprattutto tossicità epatica.

### Inibitori del VEGF

Il fattore di crescita endoteliale (VEGF) è prodotto dalle cellule endoteliali vascolari, dai periciti, dall'epitelio pigmentato retinico come conseguenza dell'ipossia<sup>61,62</sup>. Il VEGF aumenta la permeabilità vascolare attraverso specifici legami con recettori sulle cellule endoteliali vascolari. Il *leakage* di fluido proveniente dai vasi è la conseguenza della lassità delle giunzioni strette endoteliali.

### Ranibizumab (Lucentis, Genentech, Novartis)

Il ranibizumab è un frammento anticorpale umanizzato monoclonale anti-VEGF e viene somministrato per via intravitreale. Recentemente è iniziato uno studio multicentrico, randomizzato, con lo scopo di valutare l'efficacia nel ridurre l'edema e migliorare l'acuità visiva in pazienti affetti da diabete. Lo studio di fase II prevede l'arruolamento di 150 pazienti sottoposti a iniezioni ogni 6 settimane per un periodo di 12 mesi. Le iniezioni prevedono due dosaggi, uno di 6 mg, uno di 10 mg oppure una iniezione simulata. I risultati non sono attualmente disponibili.

### Pegaptanib (Macugen, Eyetech, Pfizer)

Il pegaptanib è un aptamero (3D-oligonucleotide) che si comporta come un anticorpo legandosi a ponte tra il VEGF e il suo recettore, bloccando così la cascata di segnali che ne deriva. Attualmente è in corso uno studio multicentrico, randomizzato, con lo scopo di valutare l'efficacia del pegaptanib, somministrato per via intravitreale, ai dosaggi di 0,3 mg, 1 mg e 3 mg rispetto a un'iniezione simulata, in pazienti affetti da edema maculare. Lo studio prevede l'arruolamento di 172 pazienti sottoposti a iniezioni ogni 6 settimane per un periodo di 30 settimane. I risultati hanno dimostrato che il dosaggio

più efficace è quello di 3 mg. In tutti i pazienti trattati l'acuità visiva è migliorata rispetto a quelli sottoposti a iniezione simulata. Inoltre, nei primi l'OCT ha evidenziato una riduzione significativa dello spessore retinico. Gli eventi avversi segnalati sono stati modesti e transitori (iposfagma, corpi mobili vitreali e dolore oculare)<sup>63,64</sup>.

## Corticosteroidi

Sono farmaci che possiedono proprietà antinfiammatorie e, inibendo la fosfolipasi A2, agiscono sulla produzione dell'acido arachidonico e di conseguenza su prostaglandine e leucotrieni. Inoltre, riducono la produzione del VEGF e modulano l'espressione delle ICAM-1<sup>65,66</sup>. Queste proprietà portano a una diminuzione del *leakage* di fluido dai vasi, con ripristino della barriera emato-retinica e riduzione della proliferazione fibrovascolare.

## Triamcinolone acetone

Machemer, Graham e Peyman, al fine d'evitare gli effetti sistemici e raggiungere le massime concentrazioni di steroide a livello oculare, considerarono la possibilità d'iniettare gli steroidi all'interno della cavità vitrea<sup>67,68</sup>. Lo steroide però doveva avere la caratteristica di rimanere il più a lungo possibile a livello del vitreo. Il triamcinolone soddisfa questa caratteristica. Numerosi studi mostrano la sua efficacia nel ridurre l'edema maculare, pochi di questi però sono randomizzati e controllati. Tutti questi lavori evidenziano che l'efficacia, in termini di recupero funzionale e riduzione dello spessore maculare, è temporanea in quanto legata alla permanenza del farmaco in camera vitrea<sup>69-71</sup>. L'emivita del triamcinolone è di 1,6 giorni con una permanenza in camera vitrea di 2-5 mesi.

Per ovviare a questo problema alcuni autori hanno associato il triamcinolone al trattamento laser eseguito dopo 7-10 giorni dall'intravitrea<sup>72,73</sup>. In questo modo l'applicazione del laser avviene su uno spessore maculare ridotto, permettendo di utilizzare potenze e tempi inferiori a quelli che normalmente si sarebbero utilizzati. Il maggiore effetto collaterale dell'intravitrea è l'aumento della pressione oculare seguita dalla progressione della cataratta. Raramente si verificano endoftalmi che tuttavia rappresentano complicanze altamente invalidanti per la vista.

## Desametasone (Posurdex, Allergan)

Il desametasone possiede un'emivita breve a livello vitreale tanto che per ovviare a questo inconveniente è stato associato a dispositivi a lento rilascio. Uno studio, in fase d'arruolamento, prevede l'impiego del desametasone ai dosaggi di 700 mg e 300 mg nell'edema maculare diabetico per valutarne l'efficacia, confrontato con iniezioni simulate. Lo studio multicentrico randomizzato in doppio cieco, prevede l'arruolamento di 860 pazienti a cui verrà somministrato il desametasone ogni 6 mesi per la durata di 36 mesi.

## Conclusioni

Negli ultimi anni, sono stati sviluppati nuovi strumenti diagnostici che hanno permesso di comprendere meglio la fisiopatologia dell'edema maculare. I nuovi farmaci sono molto promettenti per il futuro, ma sono ancora in fase di sperimentazione, così come i nuovi laser che possono ridurre gli effetti collaterali prodotti dal laser classico. Ai nostri giorni il laser classico rimane, nonostante i suoi limiti, il gold-standard per il trattamento dell'edema maculare diabetico. La strada futura per il trattamento dell'edema dovrà inoltre basarsi sulla valutazione dei costi, della sicurezza e dell'efficacia delle diverse procedure terapeutiche disponibili.

## Bibliografia

1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. *Number 1. Photocoagulation for diabetic macular edema*. Arch Ophthalmol 1985;103:1796-806.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema*. Ophthalmology 1995;102:7-16.
3. Moss S, Klein R, Klein B. *The incidence of vision loss in a diabetic population*. Ophthalmology 1988;95:1340-8.
4. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Number 19. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline*. Arch Ophthalmol 1995;113:1144-55.
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Number 9. Early photocoagulation for diabetic retinopathy*. Ophthalmology 1991;98:766-85.
6. Risau W. *Induction of blood-brain barrier endothelial cell differentiation*. Ann NY Acad Sci 1991;633:405-19.
7. Friedman EA. *Advanced glycosylated end products and hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications*. Diabetes Care 1999;22(suppl 2):B65-71.
8. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. *Oxidative stress and diabetic vascular complications*. Diabetes Care 1996;19:257-67.
9. Ways DK, Sheetz MJ. *The role of protein kinase C in the development of the complications of diabetes*. Vitam Horm 2000;60:149-93.
10. Bursell S-E, King GL. *Can protein kinase C inhibition and vitamin E prevent the development of diabetic vascular complications?* Diab Res Clin Pract 1999;45:169-82.
11. Koya D, King GL. *Protein kinase C activation and the development of diabetic complications*. Diabetes 1998;47:859-66.
12. Xia P, Aiello LP, Ishii H, Jiang ZY, Park DJ, Robinson GS et al. *Characterization of vascular endothelial growth factors effect on the activation of protein kinase C, its isoforms and endothelial cell growth*. J Clin Invest 1996;98:2018-26.
13. Bresnick GH. *Diabetic retinopathy*. In: Peyman GA, Sanders DR, Goldberg MF, eds. *Principles and practice of ophthalmology*. Philadelphia: WB Saunders 1980, pp. 1237-41.
14. Kearns M, Hamilton AM, Kohner EM. *Excessive permeability in diabetic maculopathy*. Br J Ophthalmol 1979;63:489-97.
15. Bresnick GH. *Diabetic maculopathy; a critical review highlighting diffuse macular edema*. Ophthalmology 1983;90:1301-17.

16. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. *Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography*. Am J Ophthalmol 1999;127:688-93.
17. Bresnick GH, Engerman R, Davis MD, de Venecia G, Myers FL. *Patterns of ischemia in diabetic retinopathy*. Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1976;81:694-709.
18. Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, Palta M, Groo A, Korth K. *Abnormalities of the foveal vascular zone in diabetic retinopathy*. Arch Ophthalmol 1984;102:1286-93.
19. Ticho U, Patz A. *The role of capillary perfusion in the management of diabetic macular edema*. Am J Ophthalmol 1973;76:880-6.
20. Patz A, Schatz H, Berkow JW, Gittelsohn AM, Ticho U. *Macular edema – an overlooked complication of diabetic retinopathy*. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1973;77:OP34-42.
21. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. *Vitreotomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction*. Ophthalmology 1992;99:753-9.
22. Schepens CL, Avila MP, Jalkh AE, Trempe CL. *Role of vitreous in cystoid macular edema*. Surv Ophthalmol 1984;28:499-504.
23. Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW Jr, Rubsamen PE. *Vitreotomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane*. Am J Ophthalmol 1996;121:405-13.
24. Nasrallah FP, Jalkh AE, Van Coppenolle F, Kado M, Trempe CL, McMeel JW et al. *The role of vitreous in diabetic macular edema*. Ophthalmology 1988;95:1335-9.
25. Hikichi T, Fujio N, Akiba J, Azuma Y, Takahashi M, Yoshida A. *Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus*. Ophthalmology 1997;104:473-8.
26. Massin P, Duguid G, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A. *Optical Coherence Tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy*. Am J Ophthalmol 2003;135:169-77.
27. Weinberger D, Fink-Cohen S, Gatton DD, Priel E, Yassur Y. *Non-retinovascular leakage in diabetic maculopathy*. Br J Ophthalmol 1995;79:728-31.
28. Engerman RL. *Animal models of diabetic retinopathy*. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1976;81:OP710-5.
29. Engerman RL, Bloodworth JMB, Nelson SL. *Relationship of microvascular disease in diabetes to metabolic control*. Diabetes 1977;26:760-9.
30. Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. *Two-year experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy*. Diabetes 1985;34:74-9.
31. Kroc Collaborative Study Group. *Diabetic retinopathy after two years of intensified insulin treatment: follow-up of the Kroc Collaborative Study*. JAMA 1988;260:37-41.
32. Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Ganes T, Kierulf P, Smeland E et al. *Effect of near normoglycemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy (the Oslo Study)*. Br Med J (Clin Res Ed) 1986;293:1195-9.
33. Hilsted J, Madsbad S, Nielsen JD, Krarup T, Sestoft L, Gormsen J. *Hypoglycemia and hemostatic parameters in juvenile-onset diabetes*. Diabetes Care 1980;3:675-8.
34. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *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 1993;329:977-86.
35. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). *Complication in newly diagnosed type II diabetic patients and their association with clinical and biochemical risk factors*. Diabetes Res 1990;13:1.
36. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type II diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998;352:837-53.
37. 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 association risk factors in type I diabetes*. Ophthalmology 1998;105:1801-15.
38. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XV. The long-term incidence of macular edema*. Ophthalmology 1995;102:7-16.
39. UK Prospective Diabetes Study Group. *Tight blood pressure control and the risk of macrovascular and microvascular complications in type II diabetes: UKPDS 38*. BMJ 1998;317:703-13.
40. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate*. Ophthalmology 1991;98:1261-5.
41. Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3<sup>rd</sup>, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K et al. *Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22*. Arch Ophthalmol 1996;114:1079-84.
42. Fong DS, Segal PP, Myers F, Ferris FL, Hubbard LD, Davis MD. *Subretinal fibrosis in diabetic macular edema. ETDRS Report 23. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*. Arch Ophthalmol 1997;115:873-7.
43. Royster AJ, Nanda SK, Hatchell DL, Tiedeman JS, Dutton JJ, Hatchell MC. *Photochemical initiation of thrombosis. Fluorescein angiographic, histologic and ultrastructural alterations in the choroid, retinal pigment epithelium and retina*. Arch Ophthalmol 1988;106:1608-14.
44. Wilson DJ, Finkelstein D, Quigley HA, Green WR. *Macular grid photocoagulation. An experimental study on the primate retina*. Arch Ophthalmol 1988;106:100-5.
45. Ogata N, Tombran-Tink J, Jo N, Mrazek D, Matsumura M. *Upregulation of pigment epithelium-derived factor after laser photocoagulation*. Am J Ophthalmol 2001;132:427-9.
46. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Report 1. Photocoagulation for diabetic macular edema*. Arch Ophthalmol 1985;103:1796-806.
47. Akduman L, Olk J. *Diode Laser (810 nm) versus Argon Green (514 nm) modified grid photocoagulation for diffuse diabetic macular edema*. Ophthalmology 1977;104:1433-41.
48. Bandello F, Polito A, Del Borrello M, Zemella N, Isola M. *“Light” versus “classic” laser treatment for clinically significant diabetic macular oedema*. Br J Ophthalmol 2005;89:864-70.
49. Moorman CM, Hamilton AM. *Clinical applications of MicroPulse diode laser*. Eye 1999;13:145-50.
50. Roider J, Brinkmann R, Wirbelauer C, Laqua H, Birngruber R. *Subthreshold (retinal pigment epithelium) photocoagulation in macular diseases: a pilot study*. Br J Ophthalmol 2000;84:40-7.
51. Friberg TR, Karatza EC. *The treatment of macular disease using a micropulsed and continuous wave 810-nm diode laser*. Ophthalmology 1997;104:20-38.
52. Brownlee M. *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications*. Nature 2001;414:813-20.
53. Kunisaki M, Bursell SE, Clermont AC, Ishii H, Ballas LM, Jirousek MR et al. *Vitamin E prevents diabetes-induced abnormal retinal*

- blood flow via the diacylglycerol-protein kinase C pathway. *Am J Physiol* 1995;269:E239-46.
54. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, Aiello LM, Schlossman DK, Feener EP et al. *High-dose Vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type I diabetes*. *Diabetes Care* 1999;22:1245-51.
  55. Bursell SE, King GL. *Can protein kinase C inhibition and Vitamin E prevent the development of diabetic vascular complications?* *Diabetes Res Clin Pract* 1999;45:169-82.
  56. Ways DK, Sheetz MJ. *The role of protein kinase C in the development of the complications of diabetes*. *Vitam Horm* 2000;60:149-93.
  57. Inoguchi T, Battan R, Handler E, Sportsman JR, Heath W, King GL. *Preferential elevation of protein kinase C isoform  $\beta_2$  and diacylglycerol levels in the aorta and heart of diabetic rats: differential reversibility of glycemic control by islet cell transplantation*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:11059-63.
  58. Shiba T, Inoguchi T, Sportsman JR, Heath WF, Bursell S, King GL. *Correlation of diacylglycerol level and protein kinase C activity in rat retina to retinal circulation*. *Am J Physiol* 1993;265:E783-93.
  59. The PKC-DRS Study Group. *The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial*. *Diabetes* 2005;54:2188-97.
  60. Fabbro D, Ruetz S, Bodis S, Pruschy M, Csermak K, Man A et al. *PKC412 – a protein kinase inhibitor with a broad therapeutic potential*. *Anticancer Drug Des* 2000;15:17-28.
  61. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, Jakobiec FA, Flynn E, Chatzistefanou K et al. *Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate*. *Ophthalmology* 1996;103:1820-8.
  62. Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, Gaudreault J, Gragoudas ES, Michaud NA et al. *Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment*. *Arch Ophthalmol* 2002;120:338-46.
  63. Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Patel M, Schwartz SD; Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. *A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema*. *Ophthalmology* 2005;112:1747-57.
  64. Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, Cunningham ET Jr, Davis MD, Goldbaum M et al.; Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. *Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals*. *Ophthalmology* 2006;113:23-8.
  65. Floman N, Zor U. *Mechanism of steroid action in ocular inflammation: inhibition of prostaglandin production*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:69-73.
  66. Penfold PL, Wen L, Madigan MC, Gillies MC, King NJ, Provis JM. *Triamcinolone acetonide modulates permeability and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression of the ECV304 cell line: implications for macular degeneration*. *Clin Exp Immunol* 2000;121:458-65.
  67. Machemer R, Sugita G, Tano Y. *Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids*. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979;77:171-80.
  68. Graham RO, Peyman GA. *Intravitreal injection of dexamethasone: treatment of experimentally induced endophthalmitis*. *Arch Ophthalmol* 1974;92:149-54.
  69. Machemer R. *Five cases in which a deposit steroid (hydrocortisone acetate and methylprednisolone acetate) was injected into the eye*. *Retina* 1996;16:166-7.
  70. Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann JF, Benosman R et al. *Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial*. *Ophthalmology* 2004;111:218-24.
  71. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E et al. *Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema*. *Ophthalmology* 2002;109:920-7.
  72. Bandello F, Roman Pognuz D, Pirracchio A, Polito A. *Intravitreal triamcinolone acetonide for florid proliferative diabetic retinopathy*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;24:1024-7.
  73. Bandello F, Polito A, Roman Pognuz D, Monaco P, Dimastrogiovanni A, Paissios J. *Triamcinolone acetonide as adjunctive treatment to laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy*. *Arch Ophthalmol* 2006;124:643-50.