

LINEE-GUIDA
PER LO SCREENING, LA DIAGNOSTICA E IL TRATTAMENTO
DELLA RETINOPATIA DIABETICA
IN ITALIA

A cura di:

AMD-Associazione Medici Diabetologi
ANAAO-ASSOMED-Associazione Medici Dirigenti
Consorzio Mario Negri Sud
FAND-AID Associazione Italiana Diabetici
FIMMG-Federazione Italiana Medici di Famiglia
Gruppo di Studio Complicanze Oculari della Società Italiana di Diabetologia
SID-Società Italiana di Diabetologia
SIR-Società Italiana della Retina
SOI-APIMO-AMOI Società Oftalmologica Italiana
Tribunale dei Diritti del Malato

Revisione e aggiornamento 2015 della versione 2013 a cura del
Gruppo di Studio sulle Complicanze Oculari del Diabete
della Società Italiana di Diabetologia.

Indice

Definizioni.....	5
Executive Summary	6
1. Premessa	11
2. Il diabete mellito	11
3. Epidemiologia e fattori di rischio per la retinopatia diabetica.....	12
4. Storia naturale e classificazione della retinopatia diabetica	14
Tab. 1. Classificazione della retinopatia diabetica (RD)	15
Tab. 2. Identificazione della retinopatia diabetica in base alle lesioni osservabili in oftalmoscopia	16
5. Diagnostica della retinopatia diabetica.....	17
6. Terapia della RD	18
6.1. Introduzione: terapie disponibili e loro razionale	18
6.1.1. La fotocoagulazione laser	18
6.1.2. Farmaci intravitreali.....	19
6.1.2.1. Farmaci anti-VEGF (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>).....	19
6.1.2.2. Steroidi	20
6.2. Retinopatia diabetica proliferante	20
6.2.1. Evidenze sulla terapia laser panfotocoagulativa della RD proliferante	20
6.2.1.1. Efficacia della fotocoagulazione panretinica della RD proliferante	21
6.2.1.2. Sicurezza della fotocoagulazione panretinica della RD proliferante	21
6.2.1.3. Uso di risorse nell'impiego della fotocoagulazione panretinica della RD proliferante	21
6.2.1.4. Follow-up dopo fotocoagulazione panretinica nella RD proliferante.....	21
6.2.1.5. Tecniche alternative di fotocoagulazione nella RD proliferante	21
6.2.2. Chirurgia vitreo-retinica nella RD proliferante	22
6.2.2.1. Efficacia della vitrectomia nella RD proliferante	22
6.2.2.2. Sicurezza della vitrectomia nella RD proliferante	22
6.2.2.3. Uso di risorse nella vitrectomia nella RD proliferante.....	22
Raccomandazioni sul trattamento fotocoagulativo nella RD proliferante	23
6.3. Evidenze sul trattamento dell'edema maculare diabetico.....	23
6.3.1. Terapia fotocoagulativa laser a griglia e focale	23
6.3.1.1. Efficacia della terapia laser fotocoagulativa a griglia o focale per il DME	23
6.3.1.2. Sicurezza della terapia laser fotocoagulativa a griglia o focale per il DME	23

6.3.1.3. Uso di risorse nell'impiego della terapia laser fotocoagulativa a griglia o focale per il DME	24
6.3.2. Farmaci anti-VEGF intravitreali.....	24
6.3.2.1. Efficacia della terapia intravitreale con farmaci anti-VEGF per il DME.....	24
6.3.2.2. Sicurezza della terapia intravitreale con farmaci anti-VEGF per il DME	25
6.3.2.3. Uso di risorse durante la terapia intravitreale con anti-VEGF per il DME.....	25
6.3.3. Steroidi intravitreali	25
6.3.3.1. Efficacia della monoterapia con triamcinolone per il DME.....	25
6.3.3.2. Efficacia della terapia combinata triamcinolone con laser vs ranibizumab con laser per il DME	26
6.3.3.3. Sicurezza del triamcinolone intravitreale per il DME.....	26
6.3.3.4. Uso di risorse nella terapia con triamcinolone intravitreale per il DME	26
6.3.3.5. Steroidi a lento rilascio.....	27
6.3.4. Vitrectomia per l'edema maculare diabetico	27
6.3.4.1. Efficacia, sicurezza ed uso di risorse della vitrectomia per il DME.....	27
Raccomandazioni per il trattamento dell'edema maculare diabetico	28
6.4. Supporto agli ipovedenti	28
7. Prevenzione e trattamento medico della retinopatia diabetica	29
7.1 Controllo glicemico	29
7.2 Pressione arteriosa sistemica.....	30
8. Prevenzione mediante screening della retinopatia diabetica	31
8.1 Metodologie di screening.....	31
8.2 Scopo dello screening.....	32
8.3 Periodicità e provvedimenti in corso di screening	32
8.4 Chi deve eseguire lo screening?	33
Tab. 3. Screening della retinopatia diabetica (RD): classificazione delle lesioni e urgenza della consulenza oculistica	34
Tab. 4. Periodicità dello screening	35
9. Raccomandazioni per lo screening della retinopatia in Italia.....	36
10. Risorse per lo screening ed il trattamento della retinopatia diabetica in Italia.....	38
10.1 La rete dei Medici di Medicina Generale	38
10.2 La rete delle Strutture di Diabetologia.....	38
10.3 Le Strutture Oculistiche di riferimento.....	39
10.4 Centri Retinopatia Diabetica	39
11. Verifica e Controllo di Qualità.....	40
12. Utilizzo delle Linee Guida nazionali.....	41
13. Sviluppo delle linee guida	41

13.1 Organismi responsabili	41
13.2 Processo di sviluppo	41
13.3 Gruppo Editoriale	42
13.4 Disseminazione	42
13.5 Implementazione	42
13.6 Revisioni ed aggiornamenti	42
14. Conclusioni	43
15. Hanno partecipato alla compilazione delle linee-guida 2003.....	44
16. Hanno partecipato alle revisioni 2013 e 2015 delle linee-guida.....	44
17. Bibliografia	45
Appendice 1	50
COSA DEVE FARE CHI HA IL DIABETE	50
Appendice 2	51
SCHEMA DI SCREENING DELLA RETINOPATIA DIABETICA	51
Appendice 3	53
FIGURE DA COINVOLGERE NELLO SVILUPPO E NELL'IMPLEMENTAZIONE DI PROTOCOLLI LOCALI DERIVATI DA QUESTE LINEE GUIDA NAZIONALI.	53
Appendice 4	54
INDICATORI DI RISULTATO.....	54
Appendice 5	55
LE TECNICHE DI FOTOCOAGULAZIONE	55
Edema maculare: tecnica di esecuzione della fotocoagulazione laser convenzionale	55
Edema maculare: tecnica di esecuzione della fotocoagulazione con laser micropulsato ..	55
Retinopatia proliferante: tecnica di fotocoagulazione	56

Definizioni

Il livello delle prove scientifiche alla base di ogni raccomandazione è stato classificato secondo quanto previsto dal Piano Nazionale delle Linee-Guida (www.pnlg.it) (Tabella 1).

Tabella 1. - Livelli di prova e forza delle raccomandazioni

Livelli di prova

Prove di tipo:

I - Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati

II - Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato

III - Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi

IV - Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi

V - Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo

VI - Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee-guida o *consensus conference*, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee-guida

Forza delle raccomandazioni

Forza:

A - L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II

B - Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata

C - Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento

D - L'esecuzione della procedura non è raccomandata

E - Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

Executive Summary

Premessa

La retinopatia diabetica è la più importante complicanza oculare del diabete mellito e costituisce nei paesi industrializzati la principale causa di cecità legale tra i soggetti in età lavorativa. I sintomi ad essa correlati spesso compaiono tardivamente, quando le lesioni sono già avanzate, e ciò sovente limita l'efficacia del trattamento.

A livello nazionale non esistono dati relativi alla prevalenza ed incidenza della cecità legale (residuo visivo non superiore a 1/20 nell'occhio migliore) nei pazienti diabetici, e neppure un registro dei soggetti affetti da diabete mellito. Esistono tuttavia dati epidemiologici da cui emerge che almeno il 30% della popolazione diabetica è affetto da retinopatia e che annualmente l'1% viene colpito dalle forme gravi della stessa. I principali fattori di rischio associati alla comparsa più precoce e ad un'evoluzione più rapida della retinopatia sono la durata del diabete, lo scompenso glicemico e l'eventuale ipertensione arteriosa concomitante, sia nei pazienti con diabete di tipo 1 che in quelli di tipo 2.

Sintesi delle raccomandazioni

Diagnosi del diabete mellito

In presenza di sintomi tipici di malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale) la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro, anche in una sola occasione, di glicemia casuale > 200 mg/dL (indipendentemente dall'assunzione di cibo)

In assenza di sintomi tipici la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro, confermato in almeno due diverse occasioni) di glicemia a digiuno > 126 mg/dL (con dosaggio eseguito al mattino dopo almeno 8 ore di digiuno) o con glicemia > 200 mg/dL dopo 2 ore dal carico orale di glucosio (75 g) (Raccomandazione IIIA)

La diagnosi può essere posta con il riscontro di una emoglobina glicata (HbA_{1c}) ≥ 48 mmol/mol (6.5%), a condizione che il dosaggio sia standardizzato ed allineato a IFCC

Queste raccomandazioni fanno parte degli Standard Italiani AMD-SID per la Cura del Diabete Mellito e sono ritenute dal Panel che li ha compilati una raccomandazione di forza A, pur essendo basate su evidenze di livello VI.

Terapia della retinopatia diabetica

Raccomandazioni per il trattamento fotocoagulativo nella RD proliferante

La panfotocoagulazione retinica deve essere eseguita con urgenza in tutti i casi di retinopatia diabetica proliferante ad alto rischio (neovasi localizzati ad una distanza inferiore ad un diametro

papillare dal disco ottico e con estensione >1/4-1/3 dell'area papillare) e/o neovascolarizzazioni papillari o retiniche (NVD/NVE) associate ad emorragie preretiniche o vitreali.

La panfotocoagulazione retinica è indicata nei pazienti che presentano una retinopatia diabetica proliferante non ad alto rischio (neovasi della papilla ottica e/o retinici <1/3 dell'area papillare) oppure una retinopatia non proliferante grave se il monitoraggio è reso problematico dalla scarsa collaborazione del paziente o da difficoltà logistiche.

In presenza di una retinopatia diabetica proliferante ad alto rischio, il trattamento dell'edema maculare deve essere eseguito in concomitanza con l'inizio della panfotocoagulazione.

La vitrectomia associata a fotocoagulazione laser deve essere eseguita nelle seguenti condizioni legate alla retinopatia diabetica proliferante avanzata:

1. grave emorragia endoculare che non si riassorbe spontaneamente entro 3 mesi;
2. persistenza di retinopatia diabetica proliferante evolutiva nonostante il trattamento panfotocogulativo già eseguito per via transpupillare;
3. distacco maculare trazionale di recente insorgenza;
4. distacco retinico misto o combinato trazionale e regmatogeno;
5. rubeosi dell'iride, se associata ad emorragia vitreale che non consenta l'esecuzione di una fotocoagulazione panretinica transpupillare.

Queste raccomandazioni sono di forza A basata su evidenze di livello I

Raccomandazioni per il trattamento dell'edema maculare diabetico

In pazienti diabetici con edema maculare clinicamente significativo non centrale, ossia se il centro della macula non è coinvolto, è indicata la fotocoagulazione laser.

In pazienti diabetici con edema maculare che coinvolge il centro della macula e determina riduzione dell'acuità visiva, la terapia antiangiogenica e in alternativa con impianto di desametasone è preferibile alla fotocoagulazione laser.

Le raccomandazione soprantanti sono di forza A basata su evidenze di livello I.

Analisi per sottogruppi condotte in uno studio randomizzato controllato suggeriscono che, in pazienti diabetici con edema maculare che coinvolge il centro della macula e determina riduzione dell'acuità visiva, la terapia laser può essere considerata in prima linea se lo spessore OCT nel *central subfield* è inferiore a 400 µm, utilizzando la terapia antiangiogenica come seconda linea nei casi in cui la risposta clinica sia insufficiente. La terapia antiangiogenica è sempre preferibile in prima linea se lo spessore OCT nel *central subfield* è superiore a 400 µm.

Questa raccomandazione è di forza B basata su evidenze di livello III

Prevenzione della retinopatia diabetica

La prevenzione della retinopatia diabetica si basa sul mantenimento del miglior compenso metabolico e pressorio possibili e sullo screening per la ricerca di lesioni retiniche a rischio.

Prevenzione e trattamento medico della retinopatia diabetica

Controllo glicemico

Allo scopo di ritardare la comparsa e rallentare la progressione della retinopatia è necessario raggiungere al più presto dopo la diagnosi e poi mantenere nel tempo il miglior controllo possibile della glicemia, modificando lo stile di vita con interventi di educazione sanitaria strutturata, intensificando il trattamento farmacologico e il supporto polispecialistico, come dimostrato dal *Diabetes Control and Complications Trial* nei diabetici di tipo 1, dal *United Kingdom Prospective Diabetes Study* nei diabetici di tipo 2 e dai rispettivi follow-up post-trial.

Un rapido miglioramento del controllo glicemico può essere seguito, nel breve termine, da un aggravamento della retinopatia diabetica che tende però a stabilizzarsi nel tempo e nel lungo termine, mantenendo il buon compenso metabolico, ne rallenta la progressione. Questa eventualità deve essere tenuta presente soprattutto nell'approccio terapeutico dei pazienti diabetici con retinopatia non proliferante grave, che può evolvere rapidamente nella forma proliferante.

Raccomandazioni di forza A basata su evidenze di livello I.

Controllo della pressione arteriosa sistemica

Gli interventi medici devono pertanto essere finalizzati, fin dalla diagnosi di diabete, al raggiungimento dei seguenti obiettivi principali:

- a) mantenimento di valori glicemici il più possibile vicini a quelli normali (obiettivi terapeutici: glicemia a digiuno e preprandiale 70-130 mg/dl, glicemia postprandiale <180 mg/dl, HbA1c <7%);
- b) trattamento dell'ipertensione arteriosa con obiettivo terapeutico $\leq 130/80$

Raccomandazione di forza A basata su evidenze di livello I

Raccomandazioni per lo screening della retinopatia in Italia

La responsabilità di coordinare lo screening è dei medici e delle strutture che seguono regolarmente i pazienti diabetici. Valgono al riguardo alcune raccomandazioni di ordine generale:

1. il Medico di Medicina Generale deve concordare le modalità di screening per i pazienti seguiti in Gestione Integrata con una struttura di diabetologia. Nelle regioni in cui la Gestione Integrata non è ancora prevista, il Medico di Medicina Generale dovrà definire, sulla base delle presenti Linee Guida le modalità di screening dei propri pazienti diabetici. Lo screening può essere organizzato all'interno dell'ambulatorio di Medicina Generale, meglio se in forma associazionistica, qualora sia disponibile la professionalità specifica, oppure il paziente può essere inviato a consulenza presso una struttura specialistica;
2. le strutture di Diabetologia devono dotarsi delle procedure e/o strutture necessarie per eseguire o far eseguire lo screening dei pazienti ad esse afferenti e di quelli inviati dai Medici di Medicina Generale o dalle Strutture ospedaliere di ricovero e cura;
3. in entrambi i casi è indispensabile agire in collaborazione con la struttura oculistica più vicina attrezzata per la diagnosi e la terapia della retinopatia diabetica a rischio, stabilendo adeguati canali di rapida presa in carico dei pazienti identificati durante lo screening;
4. è incoraggiata la creazione di strutture integrate per lo screening e la terapia della retinopatia diabetica (Centri Retinopatia Diabetica).

Raccomandazione di forza B basata su evidenze di livello VI

Qualunque forma di screening venga utilizzata, il risultato deve essere comunicato al Medico di Medicina Generale e al medico diabetologo che hanno in cura il paziente.

Raccomandazione di forza A basata su evidenze di livello VI

E' cruciale il coinvolgimento dei pazienti, che devono essere informati sulla necessità di eseguire periodicamente lo screening. Per quanto riguarda la consapevolezza e la proprietà dei dati clinici, ad ogni paziente deve essere rilasciata una scheda che riporti data e risultato dell'ultimo esame di screening insieme alla data dell'appuntamento successivo. E' necessario sottolineare l'importanza di questo tipo di documentazione per i pazienti e di attivare percorsi di *self-management education model* che aiutino e supportino il paziente nella cura di sé.

Raccomandazione di forza A basata su evidenze di livello III

Un adeguato programma di controllo di qualità deve essere in grado di valutare l'operato delle singole figure professionali che praticano attività di screening su grandi numeri di pazienti. L'aggiornamento continuo può diventare una prova dell'adeguatezza delle procedure e metodiche di screening.

Come 'gold standard' rispetto al quale le prestazioni individuali vengono confrontate potrà essere utilizzato il sistema di fotografie standard del fundus in un gruppo di pazienti selezionati a random, con valutazione delle fotografie da parte di un centro indipendente.

In alternativa si potranno utilizzare i riscontri della visita svolta dallo specialista.

Raccomandazione di forza A basata su evidenze di livello VI

Periodicità dello screening

A seconda della tipologia di paziente, si raccomandano la seguente periodicità di screening della retinopatia diabetica. Le modalità con cui attuare lo screening comprendono l'esame del fondo oculare o l'esame oculistico completo, come pure l'esecuzione di fotografia analogica o digitale.

Pazienti con diabete tipo 1

1. alla diagnosi, per fini educativi/dimostrativi
2. dopo 5 anni dalla diagnosi o alla pubertà
 - a. in assenza di retinopatia, almeno ogni 2 anni
 - b. in presenza di retinopatia non proliferante lieve ogni 12 mesi
 - c. in presenza di retinopatia non proliferante moderata, ogni 6-12 mesi
 - d. in presenza di retinopatia più avanzata, a giudizio dell'oculista

Pazienti con diabete tipo 2

1. alla diagnosi, perché è già possibile riscontrare retinopatia a rischio
 - a. in assenza di retinopatia, almeno ogni 2 anni
 - b. in presenza di retinopatia non proliferante lieve ogni 12 mesi
 - c. in presenza di retinopatia non proliferante moderata, ogni 6-12 mesi
 - d. in presenza di retinopatia più avanzata, a giudizio dell'oculista

In gravidanza

1. in fase di programmazione, se possibile
2. alla conferma della gravidanza
 - a. in assenza di lesioni, almeno ogni 3 mesi fino al parto
 - b. in presenza di retinopatia di qualsiasi gravità, a giudizio dell'oculista

Eseguire lo screening o ripeterlo più frequentemente in caso di

1. ricoveri ospedalieri di pazienti diabetici, per qualsiasi patologia intercorrente di interesse medico o chirurgico
2. insufficienza renale cronica
3. pazienti operati recentemente di cataratta
4. pazienti con diabete tipo 1 sottoposti a trapianto di pancreas isolato o combinato rene-pancreas

Queste raccomandazioni sono di forza A basata su evidenze di livello VI.

Infine, la **fluorangiografia retinica non è indicata per lo screening e la diagnosi della retinopatia diabetica.**

Raccomandazione di forza D basata su evidenze di livello VI.

1. Premessa

Le evidenze scientifiche oggi disponibili hanno dimostrato che, mediante programmi di screening e trattamento della retinopatia diabetica (RD), è possibile ridurre drasticamente la cecità da diabete. Nei paesi in cui tali programmi sono già stati applicati, è stata ottenuta una sostanziale riduzione della cecità da diabete, accompagnata da importanti risparmi in termini di economia socio-sanitaria. La RD è infatti una patologia la cui prevenzione comporta un ottimo rapporto costo-beneficio; cioè a fronte di un costo ridotto dell'intervento medico vi è un ottimo risultato per quanto attiene alla qualità di vita del paziente.

In Italia, dove solo raramente tali programmi sono applicati sul territorio, sono ancora molti i pazienti diabetici nei quali si riscontrano le complicanze più gravi della retinopatia. Per modificare questa situazione è indispensabile realizzare programmi di informazione rivolti sia ai pazienti che alle varie categorie del personale sanitario coinvolte a vario titolo nella loro assistenza.

A questo scopo è apparso utile che i rappresentanti delle varie categorie sanitarie, insieme a quelli delle associazioni dei pazienti e ad esperti di metodologia producessero e successivamente aggiornassero queste Linee-Guida in modo tale che, tenendo conto delle informazioni scientifiche disponibili oggi sull'argomento, rimangano applicabili con successo nelle diverse realtà del nostro paese.

2. Il diabete mellito

Il diabete è una sindrome costituita da un gruppo di malattie metaboliche che hanno come fattore comune l'iperglicemia, risultante da difetti della secrezione insulinica, dall'azione insulinica o da entrambe (2). L'attuale classificazione include il tipo 1, dovuto a distruzione delle cellule del pancreas che producono insulina (cellule Beta), e il tipo 2, caratterizzato da un deficit parziale di secrezione insulinica che si instaura spesso su una condizione di insulino-resistenza su base multifattoriale (3,4). Altre forme di diabete sono quelle associate a malattie endocrinologiche, genetiche, neurologiche, esposizione a farmaci, e il diabete che compare in corso di gravidanza (gestazionale).

In presenza di sintomi tipici di malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale) la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro, anche in una sola occasione, di glicemia casuale ≥ 200 mg/dL (indipendentemente dall'assunzione di cibo)

Raccomandazione di forza A basata su evidenze di livello VI.

In assenza di sintomi tipici la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro, confermato in almeno due diverse occasioni) di glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dL (con dosaggio eseguito al mattino dopo almeno 8 ore di digiuno) o con glicemia ≥ 200 mg/dL dopo 2 ore dal carico orale di glucosio (75 g)

Raccomandazione di forza A basata su evidenze di livello VI.

La diagnosi può essere posta con il riscontro di una emoglobina glicata (HbA1c) ≥ 48 mmol/mol (6,5%), a condizione che il dosaggio sia standardizzato ed allineato a IFCC

Raccomandazione di forza A basata su evidenze di livello VI.(4).

La prevalenza del diabete in Italia è stimata intorno allo 0,3% per il tipo 1 ed al 5% per il tipo 2 ed aumenta con l'età. Si stima inoltre che da un terzo a metà dei casi di diabete di tipo 2 già insorto non sia ancora diagnosticato in quanto asintomatico. Le proiezioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (5) prevedono il raddoppio dei casi di diabete in Europa entro il 2025, a causa dell'aumento di fattori di rischio quali l'invecchiamento della popolazione, la sedentarietà e le scorrette abitudini alimentari.

Il diabete è causa di complicanze croniche invalidanti che coinvolgono principalmente l'occhio, il rene, il sistema nervoso periferico ed il sistema cardiocircolatorio. Il diabete è attualmente la principale causa di cecità in età lavorativa, di insufficienza renale, di amputazioni degli arti inferiori per cause non traumatiche e triplica il rischio di infarto e di ictus. E' perciò indispensabile intensificare gli sforzi della ricerca volti a identificare le cause del diabete e delle sue complicanze e mettere in atto fin d'ora tutte quelle misure preventive che si sono già dimostrate utili a ridurne le conseguenze.

A questo fine, rappresentanti dei pazienti diabetici, dei medici e dei governi europei hanno preso formalmente l'impegno di ridurre il carico di morbidità e mortalità del diabete con la Dichiarazione di Saint-Vincent sottoscritta nel 1989 (6).

3. Epidemiologia e fattori di rischio per la retinopatia diabetica

Una recente meta-analisi sui più importanti studi internazionali di prevalenza, basati su casistiche di registri, ha dimostrato, su un totale di 35 studi (1980-2008) con dati di 22.896 pazienti diabetici, una prevalenza complessiva di RD del 34,6% (95% CI 34,5–34,8), di retinopatia proliferante del 6,96% (6,87–7,04), di edema maculare diabetico (DME) del 6,81% (6,74–6,89) e di retinopatia ad alto rischio del 10,2% (10,1–10,3). Pertanto, circa un terzo della popolazione diabetica è affetto da RD in forma più o meno grave. I principali fattori di rischio associati sono rappresentati dalla durata del diabete, dai livelli di emoglobina glicata, dalla pressione arteriosa e dall'essere affetti da diabete tipo 1 piuttosto che tipo 2 (7).

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 (8,9). L'incidenza cumulativa di retinopatia in un periodo di osservazione di 4 anni varia dal 34% al 59%, a seconda che si tratti rispettivamente di pazienti anziani trattati con sola dieta o di giovani insulino-dipendenti (10,11).

Secondo i dati dei 25 anni di follow-up del più importante survey epidemiologico sulla RD, il *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) (12), la progressione cumulativa della RD è 83% e quella di RD proliferante 42% in un campione di 955 pazienti con diabete tipo 1 residenti nel sud Wisconsin. Per la prima volta è stata verificata e misurata anche la regressione spontanea della RD, risultata del 18% annuo. I principali fattori di rischio per la progressione della RD si sono confermati essere valori più elevati di emoglobina glicata, la durata complessiva della malattia e, per la progressione a RD proliferante, la presenza di microalbuminuria.

Studi epidemiologici condotti in varie aree geografiche concordano nell'indicare che le complicanze oculari del diabete rappresentano la più comune causa di cecità negli adulti in età lavorativa, in Italia come in altri paesi industrializzati. I pochi dati disponibili per l'Italia mostrano che nella Provincia di Torino, nel 1995, l'incidenza di cecità secondaria al diabete era di circa 2

casi/100.000 abitanti/anno (13) e la RD era causa del 13% dei casi di grave handicap visivo. In provincia di Viterbo, nel 2002-2003, la RD risultava causa del 15% dei casi di cecità, insieme al glaucoma (15%) e dopo la degenerazione maculare senile (19%) (14). Da un'indagine più recente condotta fra 15.725 membri dell'Unione Italiana Ciechi, di cui 6133 (39%) ipovedenti e 9592 (61%) ciechi totali, le cause principali di deficit visivo risultavano la miopia grave (11,78%), la degenerazione maculare senile (11,0%), la cataratta (8,92%), il glaucoma (8,31%), la RD (8,23%) e la retinite pigmentosa (6,96%) (15).

Dal WESDR arrivano peraltro dati incoraggianti riguardo la prognosi visiva dei pazienti con RD. Infatti, in pazienti nei quali il diabete tipo 1 era stato diagnosticato nei periodi <1960, 1960-69, 1970-74 e 1975-79, l'acuità visiva risultava progressivamente migliore nelle coorti con diagnosi avvenuta negli anni più recenti (OR per categoria = 0,91; IC 95% 0,88-0,93) anche dopo correzione per HbA1c, pressione arteriosa ed altri fattori di rischio. Gli Autori interpretano questo dato come il possibile risultato di una ridotta incidenza di RD proliferante e di DME, a loro volta dovuti al miglioramento del controllo metabolico ed al trattamento laser più tempestivo e mirato nei pazienti con diagnosi più recente di diabete tipo 1 (16).

Dati analoghi che suggeriscono una ridotta incidenza di RD proliferante nel diabete tipo 1 sono stati pubblicati in Danimarca (17) e in Finlandia (18). Una meta-analisi condotta su 28 studi e 27.120 pazienti complessivi conferma tassi di incidenza in riduzione per la RD proliferante e per il deficit visivo grave: 11,0 e 7,2%, rispettivamente dopo 4 anni, con valori più bassi nelle coorti seguite negli anni 1986-2008 che in quelle esaminate nel 1975-1985 (19). La tendenza potrebbe tuttavia essere di un ritardo nello sviluppo della RD proliferante, piuttosto che di una sua riduzione in termini assoluti (20).

Per il futuro, pur se l'incidenza di RD grave sembra rallentare, la situazione in termini assoluti potrebbe peggiorare in virtù del numero di persone che si ammaleranno di diabete.

Un'estrapolazione basata sui dati di prevalenza della RD lieve-moderata e ad alto rischio raccolti dal *National Health Interview Survey* e dal *US Census Bureau* suggerisce che il numero di cittadini statunitensi di età uguale o superiore ai 40 anni con RD è destinato a triplicare dai 5,5 milioni del 2005 a 16 milioni nel 2050, e quello dei pazienti con RD ad alto rischio da 1,2 a 3,4 milioni nello stesso periodo. Anche i casi di cataratta sono destinati a crescere del 235% nello stesso periodo (21).

Il controllo glicemico rimane il più importante dei fattori di rischio modificabili. E' stato dimostrato, mediante studi di intervento, che ottimizzare il controllo glicemico (modificazione dello stile di vita con interventi di educazione sanitaria strutturata, intensificazione del trattamento farmacologico, supporto polispecialistico) ritarda la comparsa e rallenta il peggioramento della retinopatia, sia nei pazienti con diabete tipo 1 (22) che in quelli tipo 2, indipendentemente dal tipo di trattamento ipoglicemizante seguito (23). Inoltre, gli effetti di qualunque periodo di buon controllo metabolico sembrano persistere nel tempo grazie a un non meglio caratterizzato effetto di "memoria metabolica" (24).

La sensazione clinica che l'ipertensione arteriosa possa peggiorare l'evoluzione della retinopatia ha trovato conferma definitiva nello studio UKPDS (25). In base a tale studio, ridurre i valori pressori da 154/87 a 144/82, mantenendoli su livelli più bassi di quelli ritenuti accettabili fino a pochi anni addietro, ha ridotto la frequenza e la gravità delle lesioni retiniche. Peraltro, i dati più recenti degli studi ADVANCE (26) e ACCORD (27) indicano come non sia utile perseguire valori pressori molto più bassi degli obiettivi indicati dalle linee guida internazionali.

L'utilità della cessazione del fumo di sigaretta e del controllo dei lipidi circolanti, benché utile per la prevenzione di altre patologie vascolari, non è dimostrata nel caso della retinopatia diabetica.

Oltre alla retinopatia, il diabete è associato ad altre alterazioni oculari. La cataratta non solo è più frequente ma tende a manifestarsi più precocemente e la sua asportazione chirurgica può avere esiti meno favorevoli per il recupero visivo rispetto alla popolazione non diabetica.

4. Storia naturale e classificazione della retinopatia diabetica

La RD viene distinta in due stadi: non proliferante e proliferante. Tale classificazione, pur nella sua semplicità, ha una base anatomo-patologica (nella RD non proliferante le lesioni sono contenute nell'ambito del tessuto retinico, mentre nella proliferante invadono il corpo vitreo) e consente di tenere distinti quadri clinici con caratteristiche diverse sia dal punto di vista terapeutico che prognostico.

All'osservazione del fondo dell'occhio si possono identificare le seguenti lesioni: microaneurismi, emorragie, essudati duri, noduli cotonosi, anomalie microvascolari intraretiniche (IRMA), irregolarità del calibro venoso, edema retinico e proliferazione fibrovascolare, la cui comparsa identifica la forma proliferante (Tabelle 1 e 2).

La retinopatia non proliferante viene distinta in tre stadi di crescente gravità: lieve, moderata e grave o preproliferante sulla base della presenza e numerosità delle lesioni. La forma lieve è caratterizzata dalla presenza di rari microaneurismi ed emorragie; l'incremento di tali lesioni, associato alla comparsa di essudati duri, definisce il quadro di moderata gravità; lo stadio non proliferante grave è caratterizzato dalla coesistenza di numerosi microaneurismi, noduli cotonosi, emorragie retiniche profonde, anomalie del calibro venoso ed IRMA. Tali segni oftalmoscopici sono espressione indiretta di fenomeni di danno anatomo-funzionale della parete vasale e di fenomeni di occlusione dei capillari retinici, con conseguente ridotta perfusione di aree retiniche più o meno estese (aree ischemiche). Tali aree di ipoperfusione causano la liberazione di sostanze angiogeniche, la più importante delle quali è il *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) (28) responsabili delle proliferazioni fibrovascolari. L'identificazione della retinopatia non proliferante grave è importante in quanto essa evolve in retinopatia proliferante in circa la metà dei casi entro 12 mesi.

La retinopatia proliferante è caratterizzata dallo sviluppo di capillari neoformati (neovasi o neovascolarizzazioni), che rappresentano un tentativo di supplire alla ridotta perfusione retinica. I neovasi presentano una parete costituita da solo endotelio e, pertanto, sono molto fragili e sanguinano facilmente, causando emorragie pre-retiniche ed endovitreali. Le neovascolarizzazioni possono essere localizzate sulla retina e/o sulla papilla ottica e si accompagnano ad un'impalcatura fibrosa che prende inserzione sul piano retinico ed all'interno della cavità vitreale. La contrazione di tale tessuto può essere causa di distacco retinico secondario. Viene definita retinopatia proliferante ad alto rischio la forma in cui le neovascolarizzazioni hanno grandi dimensioni ($>1/3$ dell'area papillare) o sono associate a fenomeni di sanguinamento preretinico. Una ulteriore temibile conseguenza della ridotta perfusione del tessuto retinico è lo sviluppo di neovasi a livello del segmento anteriore dell'occhio (iride ed angolo della camera anteriore), con conseguente comparsa del glaucoma neovascolare.

Sia la retinopatia non proliferante che la retinopatia proliferante possono essere complicate da un danno della parte centrale della retina, la macula, di tipo edematoso e/o ischemico, cui consegue una grave compromissione delle funzioni visive, in particolare dell'acuità visiva e della percezione dei colori. L'edema maculare diabetico (DME) colpisce maggiormente i pazienti con diabete di tipo 2 e,

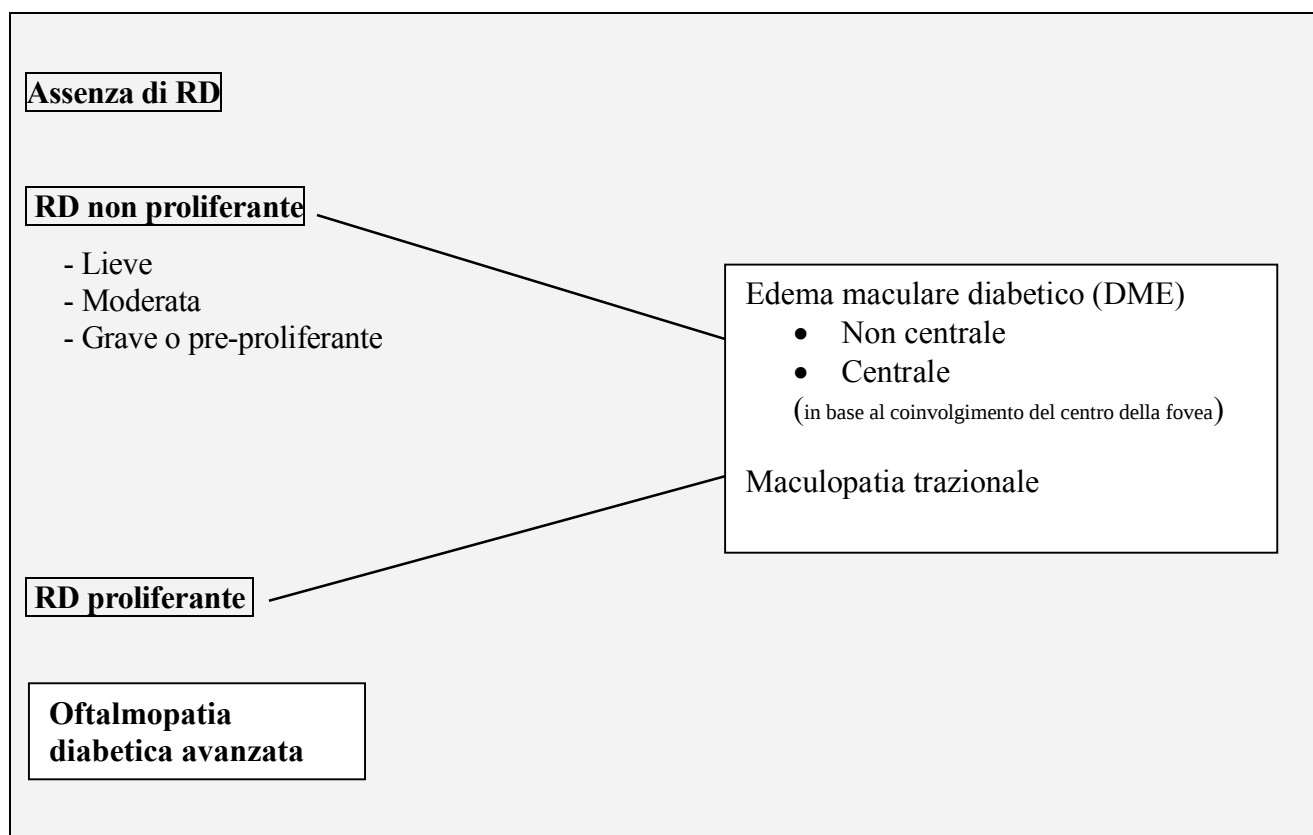
poiché questi rappresentano il 90% della popolazione diabetica, costituisce attualmente la principale causa di handicap visivo secondario al diabete. La mancanza di riduzione della capacità visiva non è indice di assenza di microangiopatia retinica diabetica, giacché la sintomatologia soggettiva può non essere presente anche negli stadi avanzati della retinopatia non proliferante o proliferante, se non vi è coinvolgimento maculare.

Sulla base delle caratteristiche cliniche è stato identificato un quadro a maggior rischio di danno visivo, definito edema maculare clinicamente significativo (CSME), caratterizzato da:

1. ispessimento della retina entro 500 μ m dal centro della macula;
2. essudati duri localizzati entro 500 μ m dal centro della macula, associati ad ispessimento della retina;
3. aree di ispessimento retinico ampie almeno 1 diametro papillare a distanza pari o inferiore ad un diametro papillare dal centro della macula.

Questa definizione è stata, ed è tuttora, utilizzata per l'indicazione al trattamento fotocoagulativo. Con l'introduzione dell'OCT e della terapia anti-VEGF, è preferibile ad oggi distinguere una forma di edema centrale, ossia che coinvolge il centro della fovea con esame clinico e OCT, da una non centrale. Un cut-off di spessore OCT di 300 micron, o più, nel *central subfield* è stato utilizzato come criterio di inclusione in alcuni studi clinici sulla terapia anti-VEGF.

Tab. 1. Classificazione della retinopatia diabetica (RD)



Tab. 2. Identificazione della retinopatia diabetica in base alle lesioni osservabili in oftalmoscopia

Lesioni retiniche	Stadio clinico
Assenti	Non retinopatia
Rari microaneurismi ed emorragie	RD non proliferante lieve
Microaneurismi Emorragie retiniche Essudati duri Noduli cotonosi non associati ad altre lesioni della RD non proliferante grave (vedi sotto)	RD non proliferante moderata
Emorragie retiniche numerose Noduli cotonosi numerosi IRMA (Anomalie Microvascolari IntraRetiniche) Irregolarità del calibro venoso; anse venose	RD non proliferante grave (“pre-proliferante”)
Neovasi della papilla ottica o della retina Emorragie pre-retiniche Membrane fibro-gliali	RD proliferante
Distacco di retina da trazione o lacerazione Rubeosi dell'iride Glaucoma neovascolare	Oftalmopatia diabetica avanzata

5. Diagnostica della retinopatia diabetica

Quando siano stati individuati i pazienti che necessitano di approfondimento diagnostico oftalmologico, si rende necessaria l'esecuzione di una visita oculistica completa.

Questa deve comprendere:

1. determinazione dell'acuità visiva, se necessario con correzione ottica;
2. esame della motilità oculare;
3. valutazione dei riflessi pupillari;
4. misurazione della pressione oculare;
5. esame biomicroscopico del segmento anteriore, con particolare attenzione all'eventuale presenza di neovasi a livello dell'iride (da valutare in miosi);
6. esame in midriasi del segmento posteriore eseguito con oftalmoscopia diretta e/o indiretta e/o biomicroscopia;
7. qualora si vogliano documentare obiettivamente le lesioni che caratterizzano la retinopatia, è indicata l'esecuzione di fotografie a colori o in bianco e nero del fondo oculare (retinografia);

Il ricorso alla fluoroangiografia retinica, anche finalizzata al trattamento laser, è necessario in tutti i casi in cui le lesioni necessitano di un'interpretazione patogenetica, impossibile sulla base del solo esame clinico. In particolare, gli scopi della fluorangiografia retinica sono:

- a. interpretazione patogenetica dell'edema maculare;
- b. individuazione di neovascolarizzazioni dubbie;
- c. esatta definizione delle zone retiniche ischemiche;
- d. studio della macula nei casi di perdita visiva non giustificata clinicamente.

La fluorangiografia retinica non è indicata per lo screening e la diagnosi della retinopatia diabetica.

Raccomandazione di forza D basata su evidenze di livello VI.

In particolari situazioni cliniche, o per acquisire dati utili a fini prognostici e/o terapeutici, ci si può avvalere dei seguenti ulteriori esami:

1. ecografia oculare;
2. tomografia oculare a luce coerente (OCT);
3. analisi computerizzata dello spessore retinico (RTA);
4. microperimetria (SLO);
5. elettroretinografia;
6. iridografia.

L'ecografia oculare trova indicazione nei casi in cui la visualizzazione del fondo oculare sia resa difficile da opacità dei mezzi diottrici (cataratta, emorragia endovitrea) o per meglio definire i rapporti anatomici tra corpo vitreo e retina.

OCT e RTA sono esami utili al fine di quantificare e documentare lo spessore retinico a livello maculare e per meglio visualizzare le eventuali trazioni vitreo-retiniche.

La microperimetria e l'elettroretinografia sono indicate per valutare la funzionalità retinica in rapporto alla presenza delle lesioni.

L'iridografia può essere utile per una precoce diagnosi di neovascolarizzazione dell'iride e per avere anche informazioni indirette sulla microangiopatia retinica nei casi in cui questa non sia accessibile ad un esame diretto.

6. Terapia della RD

6.1. Introduzione: terapie disponibili e loro razionale

La fotocoagulazione laser è stata lo standard di cura della RD proliferante e dell'edema maculare diabetico (EMD) negli ultimi decenni. Più recentemente, l'interesse verso la somministrazione di sostanze per via intravitreale che agiscono sulla permeabilità e proliferazione vascolare retinica ha promosso la ricerca sull'uso di farmaci che hanno un buon rapporto tra efficacia e sicurezza se iniettati direttamente nel bulbo oculare.

6.1.1. La fotocoagulazione laser

Il meccanismo attraverso cui il laser è in grado di contrastare l'edema e la neoangiogenesi retinica, pur essendo stato oggetto di vari studi e numerose teorie, rimane scarsamente compreso; recentemente è stato anche ipotizzato che un danno retinico a tutto spessore, come avviene con il laser convenzionale, non sia necessario per ottenere effetti terapeutici. La sua efficacia sembrerebbe legata alla capacità di ridurre la concentrazione intraoculare di VEGF e di altri fattori pro-angiogenici e pro-edemigeni nella retina trattata, tramite la fotodistruzione delle cellule loro produttrici.

Altri possibili meccanismi d'azione sono: la fotocoagulazione diretta di aree di iperpermeabilità focale come i microaneurismi e la stimolazione dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) con riduzione delle citochine infiammatorie nel microambiente retinico (29). Studi condotti sui felini hanno inoltre dimostrato, dopo trattamento laser, un incremento dell'ossigenazione negli strati retinici più interni (30).

Recentemente sono state proposte tecniche di trattamento laser meno invasive, quali il laser micropulsato sottosoglia. E' noto come il trattamento laser convenzionale sia gravato da un danno termico ai tessuti sani adiacenti all'EPR irradiato, quali neuroretina e corioide, evidenziato oftalmoscopicamente come "sbiancamento", che nel tempo evolve in atrofia corioretinica. Da un punto di vista funzionale i danni che ne possono conseguire vanno dalla perdita di contrasto, alla presenza di scotomi permanenti anche in concomitanza con un miglioramento dell'acuità visiva. Allo scopo di ovviare a questo fenomeno indesiderato si può ricorrere all'utilizzo di laser micropulsato sottosoglia. Anche il laser micropulsato agirebbe migliorando l'ossigenazione della retina e riducendo i livelli di VEGF e altri mediatori pro-angiogenici e pro-edemigeni; però, a differenza di quanto accade per il laser convenzionale, non vengono raggiunte temperature in grado di danneggiare i tessuti adiacenti. Va inoltre sottolineato che alcuni Autori hanno individuato proprio nell'EPR un bersaglio importante per indurre la riduzione di permeabilità della barriera ematoretinica (31).

Recentemente, Lavinski et al. hanno condotto uno studio randomizzato controllato, che suggerisce la superiorità del trattamento laser micropulsato ad alta densità rispetto al trattamento laser ETDRS modificato (32). Anche i dati della microperimetria incoraggerebbero l'utilizzo di questo nuovo approccio meno aggressivo nel trattamento dell'edema maculare clinicamente significativo (33). Tuttavia, lo strumento laser utilizzato per il trattamento micropulsato è scarsamente diffuso. Inoltre, sarebbe necessario confermare il risultato dello studio sopracitato su altre popolazioni, anche con diverso grado di pigmentazione oculare, prima di considerare il trattamento micropulsato ad alta densità un nuovo standard per la fotocoagulazione laser.

In Appendice 5 sono presentate le tecniche di fotocoagulazione laser per la retinopatia proliferante e l'edema maculare diabetico.

6.1.2. Farmaci intravitreali

I farmaci intravitreali vengono utilizzati da alcuni anni per il trattamento delle maggiori patologie retiniche, con il vantaggio di iniettare la concentrazione di farmaco efficace in camera vitrea garantendone un rilascio prolungato e ridurre la dose circolante, limitando così il rischio di eventi avversi sistemici (34).

Le molecole più utilizzate sono farmaci anti-VEGF e corticosteroidi. Sulla base della loro capacità di bloccare direttamente o indirettamente i fenomeni di leakage capillare, queste molecole trovano attualmente impiego nel trattamento della maculopatia diabetica.

6.1.2.1. Farmaci anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*)

Attualmente diversi tipi di antagonisti del VEGF sono disponibili in commercio. Tutti questi farmaci inibiscono l'attività pro-angiogenica del VEGF legandosi ad una o più delle sue isoforme biologicamente attive, modificandone la forma sterica e quindi impedendone il legame con il recettore.

Ranibizumab (Lucentis, Genentech, Inc., South San Francisco, CA – Novartis in Europa), è un frammento Fabingegnerizzato derivato da un anticorpo monoclonale umanizzato che lega specificamente le isoforme attive del VEGF-A (44). È attualmente approvato per il trattamento della degenerazione maculare essudativa legata all'età (DMLE), per il trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (sia di branca che centrale) (RVO) e per il trattamento della diminuzione visiva causata da neovascolarizzazione coroideale (CNV) secondaria a miopia patologica (PM). Ranibizumab ha dimostrato di essere efficace nel trattamento del DME, con un rapido e significativo miglioramento dell'acuità visiva mantenuto nel tempo negli studi registrativi (RISE and RIDE, RESOLVE, RESTORE) (45-48), in numerosi studi controllati (DRCRnet, Read2) (49,50) e nel follow-up a lungo termine con un mantenimento dei risultati fino a 3 anni (Restore, Read2) e 5 anni (RISE e RIDE, DRCRnet) (51-57). Sulla base di una sottoanalisi degli studi RISE e RIDE, ranibizumab è stato recentemente approvato da FDA per il trattamento della retinopatia diabetica nei pazienti affetti da edema maculare. Ranibizumab è approvato per una somministrazione personalizzata e flessibile da eseguirsi fino al raggiungimento della massima risposta funzionale e/o anatomica. In Italia Ranibizumab è registrato e rimborsato per il trattamento del DME come per le altre forme cliniche

Aflibercept (Eylea, Bayer e Regeneron), VEGF Trap, è una proteina ricombinante in grado di legare tutte le isoforme di VEGF-A, del VEGF-B e del PlGF. Benché siano controverse le evidenze ad oggi disponibili in merito ad affinità e potenza, Aflibercept lega molteplici fattori della famiglia del VEGF che hanno dimostrato un ruolo nel determinare un'incrementata permeabilità vascolare. Aflibercept è attualmente approvato a livello europeo nelle indicazioni DMLE e RVO. Recentemente, gli studi DA VINCI (60) e VIVID-VISTA (61) hanno messo in luce un significativo miglioramento nel DME dell'acuità visiva a 24 settimane con dosi differenti di aflibercept, con mantenimento del visus a 52 settimane. Aflibercept è approvato per una somministrazione bimestrale e fissa preceduta da una dose di carico di 5 iniezioni mensili. In Italia, Aflibercept è già approvato e rimborsato per il trattamento del DME.

Pegaptanib (Macugen, Eyetech Pharmaceuticals, Inc., New York, NY – Pfizer in Europa) è un aptamero pegilato, una molecola a singolo filamento di acido ribonucleico (RNA) chimicamente sintetizzato, che lega l'isoforma 165 del VEGF-A. È attualmente approvato solo per il trattamento della degenerazione maculare legata all'età di tipo neovascolare (35,36). Benché siano stati pubblicati risultati di studi di fase II e III sull'efficacia e sicurezza del farmaco nel trattamento del DME (37-39), attualmente il farmaco non risulta approvato per l'indicazione.

Bevacizumab (Avastin, Genetech Inc., San Francisco, CA – Roche in Europa) è un anticorpo completo umanizzato che lega tutte le isoforme del VEGF-A. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia dell'uso di bevacizumab per via intravitreale nel trattamento della degenerazione maculare legata all'età di tipo neovascolare e vi sono evidenze anche in merito all'utilizzo nell'edema maculare post-occlusivo e del DME (40-43), ma il farmaco attualmente non presenta indicazione all'uso oculare per le patologie neovascolari. Avastin in combinazione con chemioterapia, è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto, per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico, per trattamento del carcinoma mammario, carcinoma renale avanzato/metastatico e carcinoma polmonare. Dopo la direttiva EMA del 12 luglio 2012, il riassunto delle caratteristiche del prodotto di Avastin è stato aggiornato nella sezione 4.4 - avvertenze speciali e precauzioni d'impiego a seguito dell'esposizione sistemica in pazienti con rischio cardiovascolare.

6.1.2.2. Steroidi

Rispetto alle molecole anti-VEGF, dirette a bersagliare selettivamente uno (o più) componenti della famiglia del VEGF, i corticosteroidi presentano uno spettro d'azione più ampio e aspecifico in quanto implicati in diversi processi biologici ed in grado di presentare proprietà antinfiammatorie e, di conseguenza, antiedemigene.

6.2. Retinopatia diabetica proliferante

6.2.1. Evidenze sulla terapia laser panfotocoagulativa della RD proliferante

La fotocoagulazione laser rimane ad oggi il fondamento del trattamento della RD proliferante.

L'uso degli anti-VEGF è stato recentemente considerato come adiuvante nella forma proliferante, particolarmente per la gestione dell'edema maculare associato o stimolato dal trattamento laser panretinico (PRP), ma anche per ridurre i fenomeni emorragici o in preparazione alla vitrectomia.

Le evidenze alla base delle raccomandazioni fondate su studi che hanno confrontato la fotocoagulazione laser con l'osservazione in pazienti con RD proliferante non sono modificate rispetto alla precedente versione di queste linee guida (2002). A sostegno di queste osservazioni abbiamo considerato le evidenze provenienti dagli studi inclusi in una revisione sistematica sul trattamento della RD, tra cui nessuno che abbia confrontato la fotocoagulazione con l'osservazione è stato pubblicato dopo il 1989 (62).

Per quanto riguarda la RD proliferante non vi sono ancora evidenze significative di una superiorità della terapia con anti-VEGF, da sola o in combinazione con il laser, rispetto alla sola fotocoagulazione, che quindi rimane per ora la terapia di prima scelta per questo tipo di condizione. È però dimostrato che l'utilizzo di ranibizumab o triamcinolone per il trattamento del DME diminuisce in modo significativo rispetto al trattamento laser focale o a griglia la comparsa di emorragia endovitrea o la necessità di panfotocoagulazione a causa di una retinopatia proliferante (63).

Il trattamento con anti-VEGF può essere considerato in associazione alla PRP in casi selezionati quali particolari forme di retinopatia proliferante poco rispondenti al trattamento fotocoagulativo (retinopatia florida), o persistenza di neovasi attivi dopo PRP completa.

6.2.1.1. Efficacia della fotocoagulazione panretinica della RD proliferante

Gli studi di riferimento restano gli studi DRS (64) ed ETDRS (65).

Lo studio DRS (1.742 soggetti) ha dimostrato che la PRP riduce il rischio di perdita visiva severa di oltre la metà a 2 anni (14% trattati vs 33% osservati; RR, 0,42; 95% CI, 0,34-0,53) in pazienti con RD non proliferante severa o proliferante.

Lo studio ETDRS è stato condotto su 3.711 soggetti con RD non proliferante da lieve a severa o con RD proliferante iniziale. Una perdita visiva severa si è verificata in una percentuale simile e molto ridotta di pazienti a 5 anni (2,6% trattati vs 3,7% osservati).

Altri studi fornivano risultati nella stessa direzione.

6.2.1.2. Sicurezza della fotocoagulazione panretinica della RD proliferante

La PRP induce un danno fotorecettoriale legato alla distruzione non confluyente della periferia retinica, con conseguente alterazione del campo visivo periferico. Può inoltre aggravare un edema maculare, tendenza che si riduce associando una fotocoagulazione laser focale o a griglia rispetto ad eseguirla tardivamente (perdita visiva di 3 o più linee 5,3% dei trattati vs 15,9% degli osservati nello studio ETDRS in soggetti con RD meno severa ed edema maculare) o farmaci anti-VEGF (si veda sezione specifica). Allo scopo di ridurre l'incidenza di questa complicanza, è pratica comune suddividere il trattamento in 4-5 sedute distanziandole tra loro di qualche giorno.

Tra gli effetti a breve termine si registra il dolore durante il trattamento, che può richiedere un'anestesia retro- o peribulbare. Il dolore è inferiore se sono utilizzati strumenti laser multispot, tuttavia poco diffusi.

Altri effetti collaterali del trattamento laser della retinopatia proliferante sono la midriasi, la fotofobia, l'ipoestesia corneale e la riduzione di ampiezza del campo visivo. Quest'ultima è un'inevitabile conseguenza del trattamento, che comporta la distruzione delle aree retiniche ischemiche.

6.2.1.3. Uso di risorse nell'impiego della fotocoagulazione panretinica della RD proliferante

I fotocoagulatori laser sono strumenti diffusi nella maggioranza dei servizi di oculistica ed il loro uso è ben consolidato. Vengono in genere eseguite 3-4 sedute di laser ed il trattamento viene ripetuto dopo alcuni mesi se il controllo della neovascolarizzazione non è completo.

6.2.1.4. Follow-up dopo fotocoagulazione panretinica nella RD proliferante

Il paziente con retinopatia proliferante sottoposto a trattamento laser deve essere controllato dopo un periodo massimo di 3 mesi e, se necessario, sottoposto ad un nuovo ciclo di fotocoagulazioni fino ad ottenere la regressione delle neovascolarizzazioni.

6.2.1.5. Tecniche alternative di fotocoagulazione nella RD proliferante

Gli studi condotti suggeriscono che le varie strumentazioni laser oggi disponibili (argon, krypton, double-frequency Nd:YAG, diodi) hanno la stessa efficacia terapeutica (66, 67), anche se esistono particolari situazioni cliniche di opacità dei mezzi diottrici (cataratta, emorragia endovitreal) in cui il ricorso a strumentazioni laser con lunghezza d'onda lunga (krypton, diodi) può essere indispensabile per raggiungere la retina con quantità di energia sufficienti ad effettuare un corretto trattamento.

Per ottenere migliori risultati visivi riducendo le complicanze, sono stati nel tempo tentati nuovi approcci sia usando lunghezze d'onda diverse (argon, krypton, double-frequency Nd:YAG, diodi),

sia riducendo i tempi di esposizione (0,02 mSec), con o senza distribuzione di spot multipli per ogni singolo comando a pedale.

Dal 2006, infatti sono in commercio apparecchi laser che, a differenza dei fotocoagulatori tradizionali che distribuiscono sulla retina un singolo spot per ciascuna depressione del pedale, utilizzano un procedimento semiautomatico prodotto da uno scanner, in grado di distribuire con una singola depressione del pedale, multipli spot laser con tempi di esposizione ridotti in una sequenza predeterminata. La fotocoagulazione diviene così più rapida, meno dolorosa per il paziente, con meno danni collaterali e sembrerebbe della stessa efficacia del laser tradizionale, anche se sono necessari ulteriori studi in merito (68). Di recente inoltre è stato commercializzato un fotocoagulatore (532 nm) che permette, grazie ad un sistema di allineamento dinamico, la distribuzione automatizzata degli spot laser sulla retina dopo che il trattamento è stato preventivamente pianificato sulla base delle immagini angiografiche e funduscopiche ottenute con lo stesso strumento.

Non esistono molte evidenze sull'utilizzo del laser micropulsato nella RD proliferante. Studi condotti in merito hanno dato risultati paragonabili al laser tradizionale benché, secondo alcuni autori, la risposta al laser sottosoglia sembri svilupparsi più gradualmente e senza una contrazione del tessuto neovascolare. Questo parrebbe indicare il laser sottosoglia come la scelta più adatta in pazienti con neovascolarizzazioni diabetiche attive ed estese, che sono i più prone al distacco di retina in seguito alla PRP convenzionale (69).

6.2.2. Chirurgia vitreo-retinica nella RD proliferante

Per i pazienti con RD avanzata (retinopatia proliferante con emorragie vitreali recidivanti e/o distacco retinico trazionale) l'intervento chirurgico di vitrectomia via *pars plana* è efficace nel ripristinare una visione di 5/10 a due anni dall'intervento stesso, purché questo venga eseguito quando persista una relativa integrità anatomico-funzionale dell'area maculare (70).

6.2.2.1. Efficacia della vitrectomia nella RD proliferante

Lo studio Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (71) ha incluso 616 occhi con emoviteo severo e visus <1/40 per almeno un mese e 370 occhi con proliferazione fibrovascolare e visus >1/20, randomizzandoli a vitrectomia o osservazione. Dopo un anno, la percentuale di occhi con visus >1/20 per i trattati e controlli era del 25% vs 15% nel primo gruppo e del 44% vs 28% nel secondo, rispettivamente. I maggiori benefici erano riscontrati in soggetti con retinopatia proliferante avanzata.

6.2.2.2. Sicurezza della vitrectomia nella RD proliferante

Nello stesso studio una precoce perdita completa della visione si verificava nel 25% dei trattati vs 19% dei controlli, suggerendo che ciò era legato al rischio chirurgico iniziale. Tuttavia, è difficile valutare quanto l'evoluzione tecnologica possa migliorare questo dato, come peraltro possibile per la stima dell'efficacia.

6.2.2.3. Uso di risorse nella vitrectomia nella RD proliferante

La vitrectomia viene comunemente eseguita in regime di ricovero ordinario di alcuni giorni o, talora, in *day-surgery*, a seconda della gravità del quadro e delle condizioni del paziente, con valorizzazione prevista in base al DRG associato, in genere il DRG 36. Può essere necessario ripetere la chirurgia in alcuni casi.

Raccomandazioni sul trattamento fotocoagulativo nella RD proliferante

La panfotocoagulazione retinica deve essere eseguita con urgenza in tutti i casi di retinopatia diabetica proliferante ad alto rischio (neovasi localizzati ad una distanza inferiore ad un diametro papillare dal disco ottico e con estensione $>1/4-1/3$ dell'area papillare) e/o neovascolarizzazioni papillari o retiniche (NVD/NVE) associate ad emorragie preretiniche o vitreali.

Raccomandazione di forza A basata su evidenze di livello I

La panfotocoagulazione retinica è indicata nei pazienti che presentano una retinopatia diabetica proliferante non ad alto rischio (neovasi della papilla ottica e/o retinici $<1/3$ dell'area papillare) oppure una retinopatia non proliferante grave se il monitoraggio è reso problematico dalla scarsa collaborazione del paziente o da difficoltà logistiche.

Raccomandazione di forza A basata su evidenze di livello I

In presenza di una retinopatia diabetica proliferante ad alto rischio, il trattamento dell'edema maculare deve essere eseguito in concomitanza con l'inizio della panfotocoagulazione.

Raccomandazione di forza A basata su evidenze di livello I

La vitrectomia associata a fotocoagulazione laser, deve essere eseguita nelle seguenti condizioni legate alla retinopatia diabetica proliferante avanzata:

1. grave emorragia endoculare che non si riassorbe spontaneamente entro 3 mesi;
2. persistenza di retinopatia diabetica proliferante evolutiva nonostante il trattamento panfotocoagulativo già eseguito per via transpupillare;
3. distacco maculare trazionale di recente insorgenza;
4. distacco retinico misto o combinato trazionale e regmatogeno;
5. rubeosi dell'iride, se associata ad emorragia vitreale che non consenta l'esecuzione di una fotocoagulazione panretinica transpupillare.

Raccomandazione di forza A basata su evidenze di livello I

6.3. Evidenze sul trattamento dell'edema maculare diabetico

6.3.1. Terapia fotocoagulativa laser a griglia e focale

Si veda l'Appendice per la descrizione della tecnica di fotocoagulazione.

6.3.1.1. Efficacia della terapia laser fotocoagulativa a griglia o focale per il DME

Lo studio ETDRS su 2.244 pazienti ha mostrato una riduzione del rischio di perdita visiva di 3 o più linee di Snellen dal 24% negli osservati al 12% dei trattati a 3 anni (RR, 0,50; 95% CI, 0,47-0,53). Tuttavia, solamente il 3% dei pazienti trattati migliorava di 3 o più linee di Snellen nello stesso studio (65).

6.3.1.2. Sicurezza della terapia laser fotocoagulativa a griglia o focale per il DME

La fotocoagulazione laser a griglia o focale è una tecnica ben tollerata. La principale conseguenza della fotocoagulazione laser è la formazione di scotomi localizzati nelle aree di trattamento,

scarsamente avvertita dalla maggioranza dei pazienti dopo le prime settimane. Sono molto rare la fotocoagulazione accidentale della fovea e la formazione di neovascolarizzazione coroideale secondariamente ad un trattamento laser condotto con energie troppo elevate.

6.3.1.3. Uso di risorse nell'impiego della terapia laser fotocoagulativa a griglia o focale per il DME

I fotocoagulatori laser sono strumenti diffusi nella maggioranza dei servizi di oculistica ed il loro uso è ben consolidato. Viene in genere eseguita una singola seduta di laser ed il trattamento viene ripetuto dopo alcuni mesi se il controllo dell'edema non è soddisfacente.

6.3.2. Farmaci anti-VEGF intravitreali

6.3.2.1. Efficacia della terapia intravitreale con farmaci anti-VEGF per il DME

Esiste una revisione sistematica Cochrane recentemente pubblicata come base di evidenze per quanto riguarda l'efficacia degli anti-VEGF nel trattamento del DME (74). Questa revisione ha raccolto undici trial clinici randomizzati controllati (RCT) (49,37,39,83,84,61,85,57, 45,46,47,87,88) che esaminavano 3 confronti principali tra terapia anti-VEGF e altre terapie.

Abbiamo di seguito considerato unicamente il confronto tra anti-VEGF e fotocoagulazione laser.

Ad un anno dall'inizio la terapia anti-VEGF, in 5 RCT (bevacizumab: 2 studi, 167 partecipanti; ranibizumab: 2 studi, 300 partecipanti; aflibercept: uno studio, 221 partecipanti, 89 utilizzati nella meta-analisi) almeno raddoppiava la possibilità di guadagnare e riduceva di oltre due terzi il rischio di perdere 3 o più linee di visione (RR: 3,20, 95% CI: 2,07 – 4,95 e RR: 0,13, 95% CI: 0,05 – 0,34, rispettivamente). In termini assoluti, l'8% dei soggetti guadagnerebbe 3 o più linee di visione con il laser rispetto al 26% (16%-40%) con anti-VEGF. Per quanto riguarda il guadagno di 2 o più linee di visione, il RR era 2,76 (2,02-3,76). In termini assoluti, il 15% dei soggetti guadagnerebbe 2 o più linee di visione con il laser (41/273) rispetto al 41% (30%-56%) con anti-VEGF. L'incremento medio dell'acuità visiva era di 1.3 linee (1,0-1,6 linee). Non vi era sufficiente potenza statistica per esaminare i confronti indiretti tra farmaci.

Nell'ottobre 2012, il NICE ha approvato l'uso di ranibizumab per pazienti con DME e spessore retinico superiore a 400 µm, in base ad una analisi per sottogruppi pre-pianificata nello studio RESTORE (47) che ha evidenziato che la differenza tra laser e ranibizumab è inferiore per pazienti con spessore ridotto (2,2 lettere ETDRS, meno di mezza linea ETDRS di visione), rispetto a quelli con maggiore spessore (8,2 lettere, oltre 1,5 linee ETDRS di visione). Non vi era differenza tra ranibizumab e laser per spessore OCT inferiore a 300 µm, un valore compatibile con assenza di un significativo coinvolgimento centrale. Questo dato viene considerato come indicativo, ma non definitivo, per informare queste Linee Guida. Infatti, pur essendo questa analisi pre-pianificata, RESTORE non è stato dimensionato a questo scopo e non vi sono conferme in altri studi su analisi per sottogruppi di spessore retinico. Tuttavia, si consideri che l'aver eseguito un precedente laser maculare non influenzava significativamente l'effetto di ranibizumab rispetto al laser in RESTORE, dato che la differenza era di 5,7 lettere in assenza di laser e 4,8 lettere per chi aveva già eseguito la fotocoagulazione. Le due analisi per sottogruppi suggeriscono che la fotocoagulazione può essere considerata come opzione di prima linea in pazienti con DME centrale lieve, i quali potrebbero essere trattati con ranibizumab in caso di risposta clinicamente insufficiente, in particolare in caso di progressione anatomica o funzionale, a giudizio del medico oculista.

Una recente sottoanalisi derivante dagli studi RISE e RIDE, ha definito l'efficacia di ranibizumab anche nel trattamento della retinopatia diabetica in pazienti affetti da edema maculare.

Dati a lungo termine: come dimostrano lo studio indipendente DRCR.net e lo studio RESTORE nel follow-up rispettivamente a 3 e 5 anni (55,89) il trattamento con un regime flessibile e individualizzato di ranibizumab in pazienti con DME si è dimostrato efficace, con un miglioramento anatomico e funzionale mantenuto a lungo termine, ed una frequenza di ritrattamento pari a 3 iniezioni nel secondo anno e a 2 iniezioni nel terzo anno. Questo dato appare confermato anche dal follow-up a 36 mesi dello studio RESTORE (89).

6.3.2.2. Sicurezza della terapia intravitreale con farmaci anti-VEGF per il DME

Gli eventi avversi sistemici e oculari erano rari negli studi inclusi. Meta-analisi condotte su tutti gli studi inclusi per quanto riguarda l'effetto di anti-VEGF verso controllo laser o *sham* (9 studi, 104 eventi in 2.159 partecipanti) non mostrava una differenza significativa per gli eventi arteriosi tromboembolici (RR: 0,85 (0,56 – 1,28), né per la mortalità (53 eventi, RR: 0,95 (0,52 – 1,74), ma questo non escludeva differenze clinicamente rilevanti in soggetti ad alto rischio. L'endofalmitide è una complicanza oculare rara di tutte le procedure di iniezione intravitreale.

6.3.2.3. Uso di risorse durante la terapia intravitreale con anti-VEGF per il DME

La terapia con anti-VEGF, valutando i farmaci attualmente approvati o in corso di sottomissione alle Autorità Regolatorie per approvazione, rappresenta un trattamento efficace seppur gravato da costi elevati. Considerando l'esperienza acquisita dagli studi clinici (55) la media di iniezioni con gli anti-VEGF necessarie per il trattamento dell'edema maculare diabetico si attesta intorno a 7-8 iniezioni al primo anno, per diminuire a 3 e 2 rispettivamente al secondo e terzo anno. Inoltre, va ricordato che una grossa percentuale di pazienti diabetici ha un interessamento bilaterale, pertanto diventa essenziale la ragionata allocazione di risorse per garantire la corretta gestione della malattia. I dati a 5 anni dimostrano come la corretta terapia nelle fasi precoci di malattia consenta un risultato stabile e duraturo, con un numero medio di iniezioni annue per il mantenimento che si approssima allo zero dopo il terzo anno (DRCRnet, protocol I).

6.3.3. Steroidi intravitreali

È disponibile una revisione Cochrane pubblicata nel 2009 che ha incluso sette studi (634 pazienti) condotti in maggior parte su edemi refrattari al laser, di cui quattro sul triamcinolone intravitreale e altri tre su impianti di fluocinolone o desametasone (72). Dopo questa revisione è stato pubblicato nel 2009 uno studio condotto dal DRCR.net che ha confrontato il triamcinolone intravitreale con la fotocoagulazione laser (73), mentre nel 2011 lo stesso gruppo ha pubblicato lo studio che ha paragonato il triamcinolone con ranibizumab, entrambi associati a laser immediato o differito (49,54). Sono di seguito presentati altri studi su impianti di desametasone (Ozurdex, 74) e di fluocinolone (Iluvien, 75), il cui utilizzo è attualmente approvato per questa indicazione in Italia.

6.3.3.1. Efficacia della monoterapia con triamcinolone per il DME

Solo due studi di piccole dimensioni, inclusi in una revisione Cochrane (72), hanno riportato risultati a medio termine. In 48 occhi con DME, Avitabile (76) ha riscontrato a 9 mesi un vantaggio di -0,29LogMAR (95% CI -0,47 to -0,11) in favore del triamcinolone rispetto al laser. In 69 occhi di 43 pazienti con DME, Sutter (77) ha riscontrato una differenza media di -0,11LogMAR (95% CI -0,20 to -0,03) a favore del triamcinolone rispetto ad una procedura *sham*.

Tuttavia, nello studio DRCR.net (73), il triamcinolone in monoterapia versus trattamento standard con laser focale/a griglia non è risultato in grado di migliorare la prognosi visiva sul lungo termine. In questo studio 306 occhi sono stati randomizzati a ricevere trattamento con triamcinolone 1 mg oppure TA 4 mg oppure laser standard, ed eventualmente ulteriori ritrattamenti secondo criteri prestabiliti (il numero medio di trattamenti a tre anni è stato rispettivamente di 4,2, 4,1 e 3,1). A tre anni il miglioramento medio dell'acuità visiva rispetto al basale è stato di 0 ± 16 nel gruppo TA 1 mg versus 0 ± 21 nel gruppo triamcinolone 4 mg versus 5 ± 17 lettere nel gruppo laser; la percentuale di

pazienti con guadagno ≥ 10 lettere è stata 24% nel gruppo triamcinolone 1 mg versus 37% nel gruppo TA 4 mg versus 44% nel gruppo laser.

6.3.3.2. Efficacia della terapia combinata triamcinolone con laser vs ranibizumab con laser per il DME

Questa informazione proviene dai risultati dello studio DRCR.net 2010 (49), nel quale 854 occhi, sia con DME *naïve* che con DME refrattario a pregresso laser standard, sono stati randomizzati a ricevere una iniezione di triamcinolone 4 mg + prompt laser oppure ciclo di 3 iniezioni di ranibizumab 0,5 mg + prompt laser oppure ciclo di 3 iniezioni di ranibizumab 0,5 mg + deferred laser oppure una iniezione sham+prompt laser. Il ritrattamento è stato eseguito sulla base di determinati criteri (PRN), ad intervalli minimi di 1 iniezione ogni 4 mesi per il gruppo triamcinolone+laser e 1 iniezione ogni mese per i gruppi ranibizumab+laser (media di iniezioni in 12 mesi: 3 nel gruppo TA-laser versus 8,5 nel gruppo ranibizumab-laser).

La terapia combinata triamcinolone+prompt laser è risultata meno efficace della combinazione ranibizumab+prompt laser nel migliorare l'acuità visiva a 1 anno di follow-up: il miglioramento medio rispetto al baseline è stato di 4 ± 13 lettere [$P=0,31$] nel gruppo triamcinolone+laser versus 9 ± 11 lettere [$P<0.001$] nel gruppo ranibizumab+laser versus 3 ± 13 lettere nel gruppo sham+laser. Il trattamento con steroidi ha avuto complessivamente un buon profilo di sicurezza, seppur con una maggiore incidenza di cataratta, che nel sottogruppo dei pazienti fuchici è stato tale da limitare il guadagno visivo finale e richiedere l'intervento chirurgico nel 55% dei casi (versus 12% nel gruppo ranibizumab+laser). Al contrario nel sottogruppo dei pazienti pseudofuchici lo steroide non è risultato inferiore all'antiangiogenico nel migliorare l'acuità visiva a 1 anno (miglioramento medio rispettivamente di 8 ± 9 nel gruppo triamcinolone+laser versus 8 ± 12 nel gruppo ranibizumab+laser) (49), risultato che è stato confermato nel follow-up a 2 anni (54).

Dunque i pazienti pseudofuchici possono essere trattati in prima istanza sia con ranibizumab che con triamcinolone acetone: a fronte di una maggiore incidenza di ipertono oculare (incremento ≥ 10 mm Hg rispetto all'IOP al baseline: 38% triamcinolone+prompt laser versus 5% ranibizumab+prompt laser), lo steroide comporta un numero inferiore di re-iniezioni e complessivamente un ridotto rischio di eventi avversi legati alla procedura (49). Queste evidenze provengono anche dai risultati dello studio DRCR.net 2011 (63), che ha randomizzato 345 occhi con DME a ricevere iniezione sham oppure ranibizumab 0,5 mg oppure triamcinolone 4 mg, tutti seguiti da laser focale/a griglia e PRP. Sia l'iniezione di triamcinolone che di ranibizumab hanno prodotto a 14 settimane di follow-up un miglioramento dell'edema maculare e dell'acuità visiva ($+2 \pm 11$ lettere [$P<0.001$] nel gruppo triamcinolone+laser versus $+1 \pm 11$ lettere [$P<0.001$] nel gruppo ranibizumab+laser rispetto alle -4 ± 14 lettere del gruppo sham+laser), risultato non mantenuto a 56 settimane di follow-up (63).

6.3.3.3. Sicurezza del triamcinolone intravitreale per il DME

Gli steroidi iniettati per via intravitreale causano frequentemente ipertono oculare e cataratta. Nello studio DRCR.net 2010 (49), la probabilità cumulativa a 3 anni di andare incontro a chirurgia della cataratta era 31% per i trattati con laser, 46% dopo trattamento con triamcinolone 1 mg e 83% per la dose di 4 mg. L'ipertono oculare maggiore di 30 mmHg, l'incremento di almeno 10 mmHg dal basale in almeno una occasione, ovvero l'uso di terapia antiglaucomatosa, si verificavano nel 50% dei trattati con triamcinolone rispetto al 32%-34% dei trattati con laser o procedura sham. L'endoftalmite è una complicanza oculare rara di tutte le procedure di iniezione intravitreale.

6.3.3.4. Uso di risorse nella terapia con triamcinolone intravitreale per il DME

Il triamcinolone è disponibile in Italia per uso intrarticolare ed è quindi in uso off-label se somministrato per via intravitreale. Il costo di questi prodotti è limitato.

6.3.3.5. Steroidi a lento rilascio

Gli steroidi intravitreali sono disponibili anche in formulazioni a lento rilascio:

- a) fluocinolone acetone a lento rilascio non biodegradabile (IluvienTM 250 µg), che ha dimostrato un beneficio a 3 anni quando utilizzato in modo addizionale alla pratica corrente, comprensiva dell'uso di anti-VEGF. Il 28,7% di trattati con Iluvien a bassa dose rispetto al 18,9% dei controlli aveva guadagnato 3 linee ($p=0.18$). Il beneficio era maggiore nel gruppo con edema di durata superiore a 3 anni (34% vs 13,4% rispettivamente, $p<0.001$). Tutti i pazienti fuchici trattati svilupparono una cataratta ed il 4,8% vennero operati per glaucoma (78).
- b) desametasone a lento rilascio biodegradabile (OzurdexTM 700 µg) (79), recentemente approvato da EMA con l'indicazione per Riduzione della capacità visiva dovuta a edema maculare diabetico (DME) in pazienti pseudofuchici, o in pazienti non responsivi o non eleggibili ad una terapia non-corticosteroidica.

I farmaci a lento rilascio presentano una serie di vantaggi (durata d'azione prolungata, iniezioni meno frequenti, ridotta incidenza di effetti collaterali) (34), ma in mancanza di studi head-to-head non si può concludere sulla loro effettiva superiorità rispetto agli steroidi tradizionali.

Infatti i pazienti con edema refrattario già sottoposti a vitrectomia pars-plana (PPV) hanno dimostrato una scarsa risposta alle terapie iniettive tradizionali (80,81), ma non al desametasone a lento rilascio (Ozurdex) (82). Nello studio di Boyer su una popolazione di 55 pazienti con edema refrattario a PPV, Ozurdex ha prodotto a 8 settimane un miglioramento significativo dell'acuità visiva media rispetto al baseline di 6,0 lettere [range 3,9-8,1, $P<0,001$] e una riduzione dello spessore maculare centrale all'OCT di -156 µm [range 190-122, $P<0,001$] (82).

6.3.4. Vitrectomia per l'edema maculare diabetico

6.3.4.1. Efficacia, sicurezza ed uso di risorse della vitrectomia per il DME

Alcuni piccoli studi randomizzati controllati, che hanno confrontato la vitrectomia ed eventuale peeling della membrana limitante interna con l'osservazione in pazienti con edema maculare diabetico, sono stati descritti ma non meta-analizzati in una revisione sistematica (90). Gli Autori hanno osservato che gli studi indicano una riduzione dello spessore retinico ma non sempre un beneficio in termini di visione.

Una serie non controllata di 241 casi consecutivi raccolti dal DRCR.net nel 2010 (70) ha evidenziato che lo spessore retinico si riduce da 412 a 278 µm a 6 mesi ma anche che la visione mediana resta invariata (2,5/10). Un'acuità visiva inferiore e la rimozione di una membrana epiretinica erano predittivi di un maggiore recupero visivo e anatomico.

La vitrectomia è seguita dall'insorgenza di cataratta in molti casi. Può causare raramente distacco retinico e molto raramente un'endoftalmite. Tuttavia, anche nell'era della dimostrata efficienza clinica della terapia iniettiva intravitreale, la vitrectomia, con o senza peeling della limitante interna, ha ancora il suo importante ruolo in casi di evidente trazione epiretinica o di edemi refrattari ad altri trattamenti.

L'uso di risorse è correlato al ricovero, ordinario o in *day surgery*, ed all'intervento, valorizzato in genere con il DRG 36.

Raccomandazioni per il trattamento dell'edema maculare diabetico

In pazienti diabetici con edema maculare clinicamente significativo non centrale, ossia **se il centro della macula non è coinvolto**, è indicata la **fotocoagulazione laser**.

Raccomandazione di forza A basata su evidenze di livello I

In pazienti diabetici con edema maculare **che coinvolge il centro della macula e determina riduzione dell'acuità visiva**, la **terapia antiangiogenica** e in alternativa con impianto di desametasone è **preferibile alla fotocoagulazione laser**.

Raccomandazione di forza A basata su evidenze di livello I.

Analisi per sottogruppi condotte in uno studio randomizzato controllato suggeriscono che, in pazienti diabetici con edema maculare **che coinvolge il centro della macula e determina riduzione dell'acuità visiva**, la **terapia laser** può essere considerata in prima linea **se lo spessore OCT nel *central subfield* è inferiore a 400 µm**, utilizzando la **terapia antiangiogenica come seconda linea** nei casi in cui la risposta clinica sia insufficiente. La terapia antiangiogenica è sempre preferibile **in prima linea se lo spessore OCT nel *central subfield* è superiore a 400 µm**.

Raccomandazione di forza B basata su evidenze di livello III

6.4. Supporto agli ipovedenti

Le misure di supporto per i pazienti con deficit visivo sono al momento insoddisfacenti. Inoltre, gli operatori sanitari, nel territorio e negli ospedali, spesso non sono informati e non hanno accesso alle possibilità di supporto economico (ad es. facilitazioni per i trasporti pubblici), ai servizi (disponibili sia a cura del SSN che delle associazioni di volontariato) o ai dispositivi (ausili per ipovedenti) cui i pazienti avrebbero diritto.

7. Prevenzione e trattamento medico della retinopatia diabetica

7.1 Controllo glicemico

Allo scopo di ritardare la comparsa e rallentare la progressione della retinopatia è necessario raggiungere al più presto dopo la diagnosi e poi mantenere nel tempo il miglior controllo possibile della glicemia, modificando lo stile di vita con interventi di educazione sanitaria strutturata, intensificando il trattamento farmacologico e il supporto polispecialistico, come dimostrato dal *Diabetes Control and Complications Trial* nei diabetici di tipo 1 (22), dal *United Kingdom Prospective Diabetes Study* nei diabetici di tipo 2 (23) e dai rispettivi follow-up post-trial (91, 92).

Raccomandazione di forza A basata su evidenze di livello I.

Un rapido miglioramento del controllo glicemico può essere seguito, nel breve termine, da un aggravamento della retinopatia diabetica che tende però a stabilizzarsi nel tempo e nel lungo termine, mantenendo il buon compenso metabolico, ne rallenta la progressione (93-95). Questa eventualità deve essere tenuta presente soprattutto nell'approccio terapeutico dei pazienti diabetici con retinopatia non proliferante grave, che può evolvere rapidamente nella forma proliferante.

Raccomandazione di forza A basata su evidenze di livello I.

Due recenti meta-analisi hanno peraltro ridimensionato l'efficacia del controllo glicometabolico ottimizzato nel prevenire le complicanze oculari, almeno nel diabete tipo 2. Nella prima (96) sono stati presi in esame 13 studi, per un totale di 34.533 pazienti (18.315 a trattamento intensivo e 16.218 a trattamento standard). A parte gli effetti deludenti su mortalità e morbidità cardiovascolare, i due trattamenti non differivano significativamente per incidenza e progressione di RD (RR 0,85, IC 95% 0,71 – 1,03), necessità di fotocoagulazione (RR 0,91, IC 95% 0,71 – 1,17), e non sembravano mostrare alcuna differenza relativamente a deterioramento visivo o cecità (RR 1,00; IC 95% 0,96 – 1,05) a fronte di un aumento del 233% degli episodi di ipoglicemia grave. Nella seconda meta-analisi (97) (20 trial, 28.614 pazienti, 15.269 a controllo intensivo e 13.345 a controllo convenzionale), per la RD veniva stimato un effetto significativo in favore del controllo intensivo (RR 0,80, 0,67 – 0,94; P=0,009; 10 793 pazienti, 7 trial) sebbene con importante grado di eterogeneità (I²=59%; P=0,02), e all'analisi sequenziale dei trial non risultava sufficiente evidenza per sostenerne la capacità di ridurre del 10% il rischio di RD (IC 95% 0,54 – 1,17).

I tiazolidinedioni possono indurre edemi e ritenzione idrica in vari tessuti, compresa la retina. Il pioglitazone riporta in scheda tecnica l'edema maculare come possibile evento avverso, e tale associazione è confermata sul piano epidemiologico (98).

A riguardo degli analoghi del GLP-1 o delle gliptine, non ci sono ancora dati da studi clinici che mostrino effetti peculiari sul decorso della retinopatia, a fronte della dimostrata presenza di recettori per GLP-1 nella retina del ratto.

In una recente review il miglioramento del compenso glicemico ottenuto con la chirurgia bariatrica si è associato alla progressione della retinopatia in quasi un quarto dei casi (99).

7.2 Pressione arteriosa sistemica

Lo studio UKPDS aveva anche dimostrato che ridurre la pressione arteriosa (nel corso del trial da 154/87 a 144/82 mmHg in 8 anni) riduce la progressione della retinopatia del 34% e il rischio complessivo di peggioramento dell'acuità visiva del 47%, probabilmente riducendo l'edema maculare (25). Tuttavia gli studi ADVANCE (26) e ACCORD (27) non hanno confermato l'influenza della riduzione della pressione arteriosa sulla progressione della RD, probabilmente perché i loro pazienti avevano avuto riduzioni pressorie inferiori, partendo da valori più bassi rispetto all'UKPDS (ADVANCE: -5,6 mmHg di sistolica e -2,2 di diastolica a partire da 145/81 mmHg con follow-up di 4,3 anni; ACCORD: da 135/75 a 128/68 in 3,7 anni), suggerendo sia che l'abbassamento della pressione è più efficace nei casi di ipertensione scarsamente controllata che la necessità di condurre follow-up più lunghi.

In una recente revisione Cochrane, il trattamento antiipertensivo sia negli ipertesi che nei normotesi ha mostrato ridurre in modo modesto l'incidenza della RD mentre non ne ha modificato la progressione (100). Una recente metanalisi pubblicata su JAMA nel 2015 indica infatti che la riduzione pressoria ottenuta con qualsiasi antipertensivo è in grado di ridurre l'incidenza di nuova RD del 15% a 5 anni (101).

Sebbene sia stato ipotizzato un effetto specifico del blocco del sistema renina-angiotensina nella prevenzione della comparsa e della progressione della retinopatia diabetica, anche indipendentemente dal controllo pressorio, in analogia a quanto osservato per la nefropatia, i dati al riguardo non sono univoci. I farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina (cosiddetti RAAS-modulatori) sono in grado di prevenire l'insorgenza (102) e ridurre la progressione (103) di retinopatia diabetica in pazienti diabetici di tipo 1 normotesi, e di indurre regressione della RD lieve o moderata nei pazienti diabetici di tipo 2 normoalbuminurici (104). D'altro canto, nello UKPDS, non emergevano differenze tra ACE-inibitori e beta bloccanti nella prevenzione della retinopatia (25). Per chiarire l'effetto specifico dei RAAS modulatori sulla RD è stata recentemente pubblicata una metanalisi che ha evidenziato come, a parità di riduzione pressoria, l'uso di RAAS modulatori (in particolare degli ACE-inibitori più che dei sartani) sia in grado di ridurre sia l'incidenza che la progressione di RD. Bisogna sottolineare comunque che questo effetto è evidente solo nei pazienti normotesi, perdendosi nella sottoanalisi dei pazienti ipertesi; in questi ultimi infatti il confronto dei RAAS-modulatori avveniva con antipertensivi di altra categoria anziché con placebo (105).

Gli interventi medici devono pertanto essere finalizzati, fin dalla diagnosi di diabete, al raggiungimento dei seguenti obiettivi principali:

- a) mantenimento di valori glicemici il più possibile vicini a quelli normali (obiettivi terapeutici: glicemia a digiuno e preprandiale 70-130 mg/dl, glicemia postprandiale <180 mg/dl, HbA1c <7%);
- b) trattamento dell'ipertensione arteriosa con obiettivo terapeutico $\leq 130/80$

Raccomandazione di forza A basata su evidenze di livello I

Non sono ancora state chiarite le possibili relazioni esistenti tra fumo di sigaretta, lipidi circolanti e retinopatia. Sebbene gli studi epidemiologici mostrino che l'ipercolesterolemia è associata ad un maggior rischio di sviluppare RD, non esiste alcuna evidenza che la correzione del tabagismo e dell'ipercolesterolemia, pur essendo assai utile sul piano cardiovascolare, riduca anche il rischio di complicanze oculari del diabete. Per il trattamento farmacologico dell'ipertrigliceridemia esistono evidenze preliminari su un possibile effetto protettivo nei confronti della retinopatia diabetica, ottenute però in trial disegnati per altri endpoint (106,107).

8. Prevenzione mediante screening della retinopatia diabetica

L'efficacia della terapia in corso di RD è strettamente correlata alla tempestività dell'intervento. La sintomatologia soggettiva può essere scarsa o assente anche in presenza di gravi lesioni retiniche, che possono esitare a breve termine in perdita visiva. Per questo motivo l'adozione di efficaci programmi di screening è l'indispensabile premessa per ridurre i casi di gravi compromissioni visive da diabete.

Per screening si intende una procedura diagnostica semplice, applicata ad un'intera popolazione a rischio, con lo scopo di individuare le lesioni che possono identificare, previo approfondimento diagnostico, i quadri clinici da sottoporre a idonea terapia. Lo screening non rappresenta perciò un iter diagnostico completo, ma una metodica per individuare i pazienti che necessitano di ulteriori indagini.

L'esecuzione dello screening della retinopatia diabetica è ampiamente giustificata dai seguenti motivi:

1. affronta un problema sanitario importante;
2. la storia naturale della retinopatia diabetica è ben nota, in particolare per quanto riguarda gli stadi nei quali è possibile intervenire più efficacemente;
3. anche negli stadi avanzati di retinopatia proliferante, che possono causare grave riduzione visiva a breve termine, è frequente l'assenza di sintomatologia visiva;
4. sono disponibili test di screening semplici, rapidi, economici, sensibili e specifici, non invasivi ed accettabili dai pazienti anche in occasioni ripetute;
5. sono disponibili forme di trattamento (fotocoagulazione laser, iniezioni intravitreali di farmaci antiedemigeni e antiangiogenici) altamente efficaci, soprattutto quando le lesioni sono iniziali e l'acuità visiva non è ancora compromessa (64,65);
6. lo screening ed il trattamento della retinopatia diabetica costituiscono le procedure con il miglior rapporto costi-efficacia note in Medicina (108).

Lo screening della retinopatia diabetica, laddove è stato applicato a livello di popolazione [Islanda (109,1010), Svezia (111, 112)], Gran Bretagna (113, 114), ha permesso di evidenziare una netta riduzione dell'incidenza di nuovi casi di cecità secondaria al diabete. In Gran Bretagna è attivo dall'anno 2008 il programma nazionale di screening della RD (115) che ha l'obiettivo di ridurre il rischio di cecità dovuta alla RD attraverso la realizzazione di una rete di centri screening diffusi sull'intero territorio nazionale.

8.1 Metodologie di screening

Lo screening della retinopatia diabetica può essere eseguito mediante una o più delle seguenti metodiche:

1. oftalmoscopia (diretta e/o indiretta);
2. biomicroscopia mediante lampada a fessura con lenti sia a contatto che non;
3. fotografie a colori o in bianco e nero del fondo oculare.

La dilatazione farmacologica della pupilla è indispensabile per le prime due metodiche elencate e consigliabile, soprattutto in presenza di opacità dei mezzi diottrici, anche quando si utilizzi una fundus camera digitale non midriatica. Prima dell'instillazione del collirio ad effetto midriatico si consiglia: a) di indagare se il paziente effettua una terapia antiglaucomatosa, b) di valutare la profondità della camera anteriore dell'occhio allo scopo di evitare, nei soggetti predisposti, l'insorgenza di un attacco di glaucoma acuto.

Vantaggi e svantaggi delle metodiche elencate sono così riassumibili:

1. l'oftalmoscopia è poco costosa ed eseguibile con uno strumento facilmente trasportabile, ma richiede l'impiego di personale qualificato e non consente l'archiviazione di dati oggettivi;
2. la biomicroscopia con lampada a fessura permette un'analisi più accurata del polo posteriore rispetto all'oftalmoscopia, ma la valutazione rimane comunque soggettiva e non archiviabile; ha costi elevati e difficoltà per il trasferimento dell'apparecchiatura;
3. la fotografia permette di ottenere immagini in genere di qualità e garantisce una documentazione obiettiva archiviabile. Con le apparecchiature digitali, in molti casi è possibile eseguire la fotografia senza dilatazione pupillare farmacologica. I costi di investimento sono più alti ma è possibile delegare personale tecnico o infermieristico alla sua esecuzione routinaria, riservando l'interpretazione delle immagini agli specialisti.

8.2 Scopo dello screening

Lo screening ha l'obiettivo di riconoscere tempestivamente:

- a) le lesioni che indicano la presenza di retinopatia ad alto rischio di perdita della vista (retinopatia proliferante, segni e/o sintomi suggestivi di edema maculare diabetico);
- b) le lesioni caratteristiche della retinopatia non proliferante grave. (In circa la metà di questi casi, entro 12 mesi, compare la retinopatia proliferante).

In altri termini, è fondamentale identificare i pazienti nei quali è indicato in tempi brevi un trattamento atto a prevenire la cecità.

La caratterizzazione delle forme lievi e moderate di retinopatia non è un obiettivo primario dello screening, ma rappresenta un utile strumento per individuare i pazienti a rischio non immediato, che richiedono un follow-up più attento (Tab. 3).

8.3 Periodicità e provvedimenti in corso di screening

Le lesioni da ricercare in corso di screening ed i provvedimenti da prendere nelle varie situazioni sono elencati in Tab. 3. La periodicità con cui deve essere eseguito lo screening della retinopatia diabetica è schematizzata in Tab. 4.

Nelle donne diabetiche la gravidanza può accelerare il decorso della RD soprattutto se, prima del concepimento, la retinopatia era nello stadio non proliferante moderato o grave o proliferante. Si consigliano pertanto controlli oculistici alla programmazione (quando possibile) del concepimento, alla conferma dello stesso e almeno trimestralmente durante il periodo gestazionale.

Per la realizzazione di un efficace programma di screening è altresì consigliabile l'esame del fondo oculare in tutti i pazienti diabetici ospedalizzati per cause diverse dal diabete, in caso di insufficienza renale e in caso di malattie intercorrenti di una certa gravità.

Dato che l'intervento di cataratta può determinare un'accelerazione nell'evoluzione della retinopatia diabetica, è importante che il fondo oculare del paziente diabetico venga valutato ed eventualmente trattato sia prima dell'intervento che appena possibile dopo lo stesso.

Nei pazienti diabetici di tipo 1 che siano avviati ad un programma di trapianto di pancreas isolato o combinato rene-pancreas occorre una rivalutazione oculistica dello stato della RD ed una stabilizzazione delle lesioni attive prima dell'ingresso in lista attiva (116).

La RD può peggiorare nel 10-35% dei pazienti con lesioni instabili immediatamente nel periodo successivo al trapianto di pancreas. Il trapianto porta comunque negli altri casi benefici che diventano evidenti dopo circa 3 anni dalla rinormalizzazione e dalla stabilizzazione della glicemia dopo il trapianto o almeno la non progressione della retinopatia (circa il 50% dei trapiantati).

Nel caso in cui si assista ad un peggioramento della RD e soprattutto della cataratta, questo è imputabile in parte alla successiva terapia immunosoppressiva con inibitori della calcineurina e steroidi (117). Appare pertanto evidente come per il diabetico di tipo 1 sottoposto a trapianto diventi necessaria una modulazione specifica dei controlli oculistici.

8.4 Chi deve eseguire lo screening?

Varie figure professionali possono eseguire lo screening in base a risorse e organizzazione disponibili (vedi Capitoli 9-10). In ogni caso è necessario promuovere appositi corsi per l'addestramento e l'accreditamento del personale a ciò preposto.

Tab. 3. Screening della retinopatia diabetica (RD): classificazione delle lesioni e urgenza della consulenza oculistica

Sintomi e segni	Diagnosi presuntiva	Azione
• assenza di disturbi visivi • nessuna lesione	Assenza di RD	<i>Rivedere in sede di screening a 24 mesi</i>
• assenza di disturbi visivi • microaneurismi isolati	RD non proliferante lieve	<i>Rivedere in sede di screening a 12 mesi</i>
• assenza di disturbi visivi • emorragie isolate e/o microaneurismi e/o essudati duri isolati ed a più di un terzo di diametro papillare dal centro della macula • noduli cotonosi non associati ad altri segni di retinopatia non proliferante grave	RD non proliferante moderata	<i>Rivedere in sede di screening a 6-12 mesi</i>
• assenza o presenza di disturbi visivi • essudati duri a circinnata o a placca, all'interno delle arcate vascolari temporali • qualsiasi altro reperto che l'osservatore non si senta in grado di interpretare con sicurezza • segni di pregressa fotocoagulazione se il paziente non risulta seguito regolarmente da un oculista	RD non proliferante moderata con possibile DME	<i>Approfondire entro 3-6 mesi in ambiente specialistico</i>
• assenza o presenza di disturbi visivi • irregolarità venose (a corona di rosario, formazione di anse, sdoppiamenti) e/o • emorragie multiple e/o • noduli cotonosi multipli e/o • anomalie microvascolari intra-retiniche (IRMA)	RD non proliferante grave (pre-proliferante)	<i>Approfondire entro 3 mesi in ambiente specialistico</i>
• riduzione dell'acuità visiva non correggibile mediante foro stenopeico • emorragie e/o essudati duri entro un terzo di diametro papillare dalla macula	Edema maculare clinicamente significativo o Maculopatia ischemica	<i>Approfondire con urgenza in ambiente specialistico</i>
• neovasi della papilla ottica e/o della retina • emorragie preretiniche	RD proliferante	<i>Approfondire con urgenza in ambiente specialistico</i>
• neovasi di grandi dimensioni (>1/3 dell'area papillare) o neovasi associati ad emorragie preretiniche	RD proliferante ad alto rischio	<i>Approfondire con urgenza in ambiente specialistico</i>
• tessuto fibrovascolare retino-vitreale o papillo-vitreale • distacco di retina • rubeosi dell'iride	Oftalmopatia diabetica avanzata	<i>Approfondire con urgenza in ambiente specialistico</i>

Tab. 4. Periodicità dello screening

Pazienti con diabete tipo 1

1. alla diagnosi, per fini educativi/dimostrativi
2. dopo 5 anni dalla diagnosi o alla pubertà
 - a. in assenza di retinopatia, almeno ogni 2 anni (118)
 - b. in presenza di retinopatia non proliferante lieve ogni 12 mesi
 - c. in presenza di retinopatia non proliferante moderata, ogni 6-12 mesi
 - d. in presenza di retinopatia più avanzata, a giudizio dell'oculista

Pazienti con diabete tipo 2

1. alla diagnosi, perché è già possibile riscontrare retinopatia a rischio
 - a. in assenza di retinopatia, almeno ogni 2 anni (118)
 - b. in presenza di retinopatia non proliferante lieve ogni 12 mesi
 - c. in presenza di retinopatia non proliferante moderata, ogni 6-12 mesi
 - d. in presenza di retinopatia più avanzata, a giudizio dell'oculista

In gravidanza

1. in fase di programmazione, se possibile
2. alla conferma della gravidanza
 - a. in assenza di lesioni, almeno ogni 3 mesi fino al parto
 - b. in presenza di retinopatia di qualsiasi gravità, a giudizio dell'oculista

Eeguire lo screening o ripeterlo più frequentemente in caso di

1. ricoveri ospedalieri di pazienti diabetici, per qualsiasi patologia intercorrente di interesse medico o chirurgico
2. insufficienza renale cronica
3. pazienti operati recentemente di cataratta
4. pazienti con diabete tipo 1 sottoposti a trapianto di pancreas isolato o combinato rene-pancreas

<i>Raccomandazione di forza A basata su evidenze di livello VI.</i>

9. Raccomandazioni per lo screening della retinopatia in Italia

La retinopatia rappresenta una sfida alle capacità diagnostiche, ma soprattutto organizzative del sistema sanitario italiano. Le dimensioni socio-sanitarie del problema sono rilevanti. La prevalenza del diabete nei paesi industrializzati è stimata attualmente al 4-5% con una netta tendenza all'incremento tanto che ne è previsto un raddoppio nel corso dei prossimi 15-20 anni. Se, come risulta dai dati epidemiologici, il 3-5% di tali pazienti è affetto da retinopatia ad alto rischio, 60.000-100.000 cittadini italiani sarebbero a rischio di cecità se non individuati e curati in tempo. Un programma nazionale di screening dovrebbe identificare tutti i cittadini a rischio e organizzare una procedura che consenta di convocare i pazienti e richiamarli in relazione ai dati clinici riscontrati.

E' da ricordare che la percezione di un ruolo attivo nella prevenzione della cecità non è immediato da parte del cittadino con diabete (119). Al fine di aiutare le persone a svolgere con regolarità lo screening della retinopatia diabetica diventa necessario organizzare percorsi assistenziali ed educativi in grado di aiutare la persona a diventare consapevole della capacità di prendersi cura e attivare condotte di salute utili a prevenire la complicanza (120). Inoltre va ricordato che condizioni di disagio e deprivazione socio-economico sono un ulteriore fattore di rischio per l'insorgenza della complicanza, in particolare tra le persone con diabete tipo 1 (121). Si tratta di aiutare le persone a scoprire strategie di autoefficacia per affrontare la malattia.

Nel nostro Paese non esiste un sistema di registrazione delle patologie croniche e pertanto non sono disponibili dati affidabili sulla prevalenza della malattia diabetica. L'unica fonte disponibile è quella riguardante la concessione dell'esenzione per patologia che, seppure non esaustiva, rappresenta un indicatore della prevalenza delle patologie croniche nella popolazione. La disponibilità di un sistema informatizzato fornirebbe un necessario supporto ai programmi di screening e conseguente prevenzione delle complicanze del diabete.

In base alle risorse disponibili, alla realtà locale ed all'organizzazione sanitaria, lo screening della retinopatia diabetica può essere realizzato con approcci differenti, a seconda delle diverse realtà geografiche, economiche e demografiche del nostro Paese.

La responsabilità di coordinare lo screening è dei medici e delle strutture che seguono regolarmente i pazienti diabetici. Valgono al riguardo alcune raccomandazioni di ordine generale:

1. il Medico di Medicina Generale deve concordare le modalità di screening per i pazienti seguiti in Gestione Integrata con una struttura di diabetologia. Nelle regioni in cui la Gestione Integrata non è ancora prevista, il Medico di Medicina Generale dovrà definire, sulla base delle presenti Linee Guida le modalità di screening dei propri pazienti diabetici. Lo screening può essere organizzato all'interno dell'ambulatorio di Medicina Generale, meglio se in forma associazionistica, qualora sia disponibile la professionalità specifica, oppure il paziente può essere inviato a consulenza presso una struttura specialistica;
2. le strutture di Diabetologia devono dotarsi delle procedure e/o strutture necessarie per eseguire o far eseguire lo screening dei pazienti ad esse afferenti e di quelli inviati dai Medici di Medicina Generale o dalle Strutture ospedaliere di ricovero e cura;
3. in entrambi i casi è indispensabile agire in collaborazione con la struttura oculistica più vicina attrezzata per la diagnosi e la terapia della retinopatia diabetica a rischio, stabilendo adeguati canali di rapida presa in carico dei pazienti identificati durante lo screening;
4. è incoraggiata la creazione di strutture integrate per lo screening e la terapia della retinopatia diabetica (Centri Retinopatia Diabetica).

Raccomandazione di forza B basata su evidenze di livello VI

Qualunque forma di screening venga utilizzata, il risultato deve essere comunicato al Medico di Medicina Generale e al medico diabetologo che hanno in cura il paziente.

Raccomandazione di forza A basata su evidenze di livello VI

E' cruciale il coinvolgimento dei pazienti, che devono essere informati sulla necessità di eseguire periodicamente lo screening. Per quanto riguarda la consapevolezza e la proprietà dei dati clinici, ad ogni paziente deve essere rilasciata una scheda che riporti data e risultato dell'ultimo esame di screening insieme alla data dell'appuntamento successivo. E' necessario sottolineare l'importanza di questo tipo di documentazione per i pazienti e di attivare percorsi di self-management education model che aiutino e supportino il paziente nella cura di sé.

Raccomandazione di forza A basata su evidenze di livello III

10. Risorse per lo screening ed il trattamento della retinopatia diabetica in Italia

10.1 La rete dei Medici di Medicina Generale

Il sistema sanitario italiano individua quale figura di primo riferimento il Medico di Medicina Generale che, adeguatamente attrezzato e motivato, tiene aggiornata una scheda contenente un “minimum data set” di dati clinici utili ad una corretta gestione delle patologie croniche. Data una prevalenza della malattia diabetica diagnosticata di circa il 3%, si può stimare in Italia una popolazione di circa 1.800.000 diabetici. Essendo i Medici di Medicina Generale 55.000, ciò significa un carico medio di circa 33 soggetti diabetici per medico, di cui 1-2 affetti da retinopatia grave.

Le stime attuali indicano in circa il 50% del totale dei pazienti diabetici seguiti esclusivamente dai medici di famiglia.

Il medico di famiglia, capillarmente ed omogeneamente presente sul territorio nazionale (uno ogni 1.000 abitanti), è attore della gestione e del coordinamento dello screening oftalmologico della popolazione diabetica a lui afferente. Ciò può avvenire direttamente, oppure individuando nel distretto un medico di famiglia che funga da riferimento per i colleghi dello stesso ambito territoriale, oppure ancora inviando i pazienti a consulenza presso strutture attrezzate per lo screening nelle Unità Operative di Malattie Metaboliche e Diabetologia, di Oculistica o in Centri Retinopatia Diabetica dedicati. Questo modello organizzativo (preceduto da un periodo adeguato di addestramento alla corretta interpretazione del fundus e da uno stretto e costante collegamento con un centro oculistico/diabetologico di riferimento) consentirebbe di rendere capillare la diffusione dello screening e facilitare l'accesso dei pazienti a tale procedura. E' anche ipotizzabile, in particolari situazioni ed aree geografiche, l'utilizzo di tecnologie di telemedicina che consentirebbero la trasmissione e la refertazione a distanza da parte di centri di riferimento qualificati. In tale contesto, la cartella clinica elettronica (adeguatamente strutturata con dati clinici condivisi e codificati) rappresenta un utile metodo di comunicazione tra i sanitari coinvolti nella cura del paziente. Il rapporto diretto e continuativo esistente fra medico di famiglia e cittadino può favorire la precoce individuazione delle complicanze secondarie al diabete e portare, nel tempo, ad una netta riduzione degli esiti più gravi come la cecità.

10.2 La rete delle Strutture di Diabetologia

L'attuazione di programmi di screening per la prevenzione delle complicanze della malattia diabetica è funzione attribuita ai servizi specialistici di Diabetologia (Legge 16 marzo 87, n. 115, art.5, comma 3) che, secondo le stime attuali, seguono circa il 50% dei pazienti diabetici italiani. Leggi regionali attuative (ad esempio la Legge Regionale del Piemonte 7/04/00 n°34) assicurano la definizione diagnostica ed il trattamento di dette complicanze, creando collegamenti con le altre Unità Operative Specialistiche. L'efficacia degli interventi sarà ottimale laddove si riesca a realizzare la gestione integrata della patologia diabetica tra servizi specialistici e medico di famiglia.

Lo screening della retinopatia diabetica, gestito dal Servizio di Diabetologia direttamente o in consulenza al medico di famiglia, necessita dell'individuazione di spazi, tempi, operatori medici, personale infermieristico e tecnico ben definiti. Lo screening deve essere proposto a tutti i pazienti diabetici seguiti, dopo averli informati sulle sue finalità anche mediante l'utilizzo di materiale appositamente predisposto (vedi Appendice 1).

L'ormai diffusa gestione informatizzata dei servizi specialistici, soprattutto in collegamento con la cartella clinica elettronica, faciliterà la gestione interdisciplinare dell'assistenza al cittadino. In particolare per le fasi di approfondimento diagnostico e della terapia è indispensabile la collaborazione e il collegamento con le UU.OO. di Oculistica. Tale collaborazione dovrà essere promossa ed incoraggiata dalle Aziende Sanitarie, anche tramite progetti-obiettivo finalizzati a creare percorsi clinici ed amministrativi che superino gli ostacoli che attualmente si frappongono ad una rapida ed efficace gestione della retinopatia diabetica nell'ambito del servizio sanitario pubblico. Infatti, interventi di questo tipo nelle patologie croniche e sociali, oltre che di beneficio per il cittadino interessato, sono garanzia di risparmio per l'intera società e sono giustificati e necessari in quanto le complicanze oculari del diabete mellito (definito malattia sociale dal D.M 20/12/1961) necessitano di interventi suppletivi ed integrativi all'ordinaria assistenza sanitaria.

10.3 Le Strutture Oculistiche di riferimento

Le Strutture Oculistiche di riferimento, opportunamente attrezzate per la diagnostica e la terapia fotocoagulativa e chirurgica della retinopatia diabetica devono programmare percorsi adeguati a garantire l'immediata presa in carico dei pazienti che in fase di screening siano stati segnalati come a rischio di perdita della funzione visiva.

10.4 Centri Retinopatia Diabetica

Anche quando lo screening venga eseguito regolarmente, tempi di attesa eccessivamente lunghi per le successive fasi di diagnosi e terapia possono determinare molti casi di deficit visivo, altrimenti evitabile. L'intenso carico di lavoro delle Strutture Oculistiche è senz'altro uno dei motivi di tali ritardi.

Tale problema è correggibile con la creazione di centri specialistici finalizzati, attrezzati per eseguire screening, diagnosi e terapia nello stesso ambito. Centri Retinopatia Diabetica così concepiti sono in grado di:

- eseguire lo screening per conto dei Medici di Medicina Generale, delle Strutture di Diabetologia e di altre Strutture ospedaliere,
- procedere tempestivamente agli approfondimenti diagnostici ed alla terapia, quando necessario, riducendo drasticamente i tempi di attesa e quindi ottimizzando le possibilità di prevenire la perdita di funzione visiva,
- comunicare i risultati delle procedure eseguite ai sanitari invianti,
- ridurre i costi dello screening sia per il Sistema Sanitario Nazionale che per i pazienti,
- fungere da riferimento, con collegamenti di telemedicina, per altre strutture che eseguono lo screening fotografico,
- in collaborazione con i Medici di Medicina Generale e le Strutture di Diabetologia, svolgere funzione di controllo e verifica di qualità, raccogliendo dati per la successiva valutazione della completezza, dell'impatto e dell'appropriatezza delle procedure di screening eseguite nel territorio di competenza.

L'esempio del Regno Unito, che si è dotato di una rete integrata di strutture dedicate allo screening della retinopatia diabetica nel quadro di un piano nazionale di prevenzione della cecità secondaria al diabete (49) dovrebbe essere seguito anche in Italia.

11. Verifica e Controllo di Qualità

Le attività di verifica, sia di processo che di esito, e di controllo di qualità rappresentano una responsabilità comune e condivisa alle diverse figure professionali coinvolte. La verifica potrà essere completa in ogni suo aspetto solo con la creazione di registri di area per il diabete.

Il controllo di qualità del programma di screening è essenziale e richiede una valutazione di processo, qualsiasi sia l'opzione utilizzata per lo screening. Le informazioni da raccogliere includono:

- la percentuale di pazienti sottoposti a screening rispetto al totale dei pazienti diabetici noti
- il minimo concordato di informazioni da raccogliere per ogni paziente
- il numero di soggetti che non hanno aderito al programma di screening
- le procedure messe in atto per richiamare chi ha partecipato e chi non ha partecipato allo screening
- la soddisfazione rispetto alle procedure di screening da parte dei pazienti

Un adeguato programma di controllo di qualità deve essere in grado di valutare l'operato delle singole figure professionali che praticano attività di screening su grandi numeri di pazienti.

L'aggiornamento continuo può diventare una prova dell'adeguatezza delle procedure e metodiche di screening.

Come 'gold standard' rispetto al quale le prestazioni individuali vengono confrontate potrà essere utilizzato il sistema di fotografie standard del fundus in un gruppo di pazienti selezionati a random, con valutazione delle fotografie da parte di un centro indipendente.

In alternativa si potranno utilizzare i riscontri della visita svolta dallo specialista.

Raccomandazione di forza A basata su evidenze di livello VI

La misura finale di risultato dello screening sarà rappresentata dall'incidenza di cecità e di disabilità visiva grave dovute al diabete.

Gli amministratori e i responsabili delle attività di verifica dovranno interpretare queste informazioni con grande attenzione, poiché le casistiche locali potrebbero apparire numericamente ridotte e portare erroneamente all'adozione di standard non adeguati. Sfortunatamente le informazioni di base a disposizione sono incomplete e poco valide e una valutazione di risultato basata sul numero di pazienti trattati con laser (per prevenire la cecità) rappresenta un outcome surrogato imperfetto. E' perciò urgente che gli amministratori assicurino che, almeno per questa patologia, si provveda ad un'adeguata raccolta dei dati. La misura dell'acuità visiva in tutti i pazienti sottoposti a screening rappresenta una parte essenziale del processo (vedere Appendici 2, 3 e 4).

12. Utilizzo delle Linee Guida nazionali

Dichiarazione di intenti

Questo documento non è stato stilato con l'intenzione di farne uno standard per la pratica clinica. Gli standard per la pratica clinica sono determinati sulla base di tutti i dati clinici disponibili per ogni singolo caso e sono soggetti a cambiamenti con l'evoluzione delle conoscenze e con i progressi della tecnologia.

- Questi parametri per la pratica clinica dovrebbero pertanto essere considerati solo come linee-guida. L'adesione a queste raccomandazioni non potrà assicurare un risultato positivo in ogni caso. Inoltre queste linee guida non vanno interpretate come comprensive di tutti i metodi adeguati di assistenza; altri metodi per raggiungere gli stessi scopi, non contemplati da queste linee-guida, potrebbero essere accettabili o diventarlo in futuro.
- Il giudizio finale riguardo una particolare procedura clinica o un piano terapeutico spetta al medico, alla luce dei dati clinici presentati dal paziente e delle opzioni diagnostiche e terapeutiche disponibili.
- Nella definizione di protocolli locali, scostamenti significativi dalle linee guida nazionali dovrebbero essere documentate in modo esaustivo e le ragioni di tale scostamento spiegate in dettaglio.
- Scostamenti significativi dai protocolli locali dovrebbero essere documentati dettagliatamente sulla cartella clinica del paziente nel momento in cui vengono prese tali decisioni.

13. Sviluppo delle linee guida

13.1 Organismi responsabili

- AMD-Associazione Medici Diabetologi
- ANAAO-ASSOMED-Associazione Medici Dirigenti
- Consorzio Mario Negri Sud
- FAND-AID Associazione Italiana Diabetici
- FIMMG-Federazione Italiana Medici di Famiglia
- Gruppo di Studio Complicanze Oculari della Società Italiana di Diabetologia
- SID-Società Italiana di Diabetologia
- SIR-Società Italiana della Retina
- SOI-APIMO-AMOI Società Oftalmologica Italiana
- Tribunale dei Diritti del Malato

13.2 Processo di sviluppo

Queste linee guida sono state prodotte attraverso una procedura di revisione delle linee guida già esistenti e della letteratura. Per la loro definizione è stato fatto riferimento in primo luogo alle *National Clinical Guidelines* della *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (The Care of Diabetic Patients in Scotland: Prevention of Visual Impairment, 1996) e alle linee guida dell'*American Academy of Ophthalmology* (*Diabetic Retinopathy – Preferred Practice Pattern* 1998). Le linee guida sono state adattate alla realtà assistenziale italiana ed aggiornate in relazione alle nuove evidenze scientifiche disponibili.

13.3 Gruppo Editoriale

Le linee guida sono state riviste nel 2012-2013 dal Gruppo di Lavoro per le Complicanze Oculari del Diabete della Società Italiana di Diabetologia e, nel 2015, dall'omonimo Gruppo di Studio (v. Cap. 16) che è anche responsabile della versione finale del presente documento.

13.4 Disseminazione

Le presenti linee guida saranno inviate a:

- Ministero della Sanità
- Agenzia per i Servizi Sanitari Nazionali
- Regioni e Assessorati alla Sanità
- Agenzie per i Servizi Sanitari Regionali
- Aziende Sanitarie Locali
- FNOM-CeO e Ordini dei Medici Provinciali
- Organizzazioni Professionali e Sindacali dei Medici
- Associazioni dei Cittadini e dei Pazienti
- Società Scientifiche
- Università

13.5 Implementazione

E' lecito attendersi che le linee guida vengano adottate a livello locale dopo una discussione del loro contenuto con i clinici e gli amministratori. Le commissioni locali per le verifiche cliniche dovrebbero essere coinvolte a pieno titolo.

- Saranno quindi organizzate attività a livello locale per la definizione, a partire dalle linee guida nazionali, di protocolli di implementazione nei singoli ospedali e strutture territoriali e per garantire l'adesione alle raccomandazioni.
- Per quest'ultimo aspetto saranno utilizzati mezzi diversi, quali ad esempio promemoria per i pazienti, programmi di formazione continua ed attività di verifica.
- E' auspicabile a livello regionale ed aziendale, in ottemperanza al D.M. 20/12/61 (Diabete malattia sociale), l'adozione dei programmi di screening nell'ambito di percorsi assistenziali complessivi e continuativi della malattia diabetica. E' indispensabile che vengano fornite risorse adeguate a garantire la qualità permanente di tali percorsi.

13.6 Revisioni ed aggiornamenti

Le Organizzazioni che hanno promosso queste linee guida saranno responsabili delle loro revisione ed aggiornamento continui.

Le linee guida saranno formalmente sottoposte a revisione ogni due anni; gli emendamenti saranno disseminati con le stesse cadenze o, eccezionalmente, in qualsiasi momento in cui si rendessero necessarie delle modifiche.

14. Conclusioni

- La retinopatia diabetica rappresenta una causa comune e prevenibile di grave compromissione della vista e di cecità.
- Lo screening della retinopatia diabetica in tutti i soggetti di età superiore a 12 anni rappresenta l'unico mezzo per prevenire la perdita della vista. Le opzioni disponibili per l'attività di screening sono descritte e dovrebbero essere utilizzate in modo appropriato dal Sistema Sanitario Nazionale.
- Il trattamento della retinopatia diabetica deve essere rapidamente disponibile per tutti i pazienti che ne necessitano. Le strutture ed il personale qualificato per la terapia devono essere disponibili in tutte le Aziende Sanitarie, mentre centri specializzati nella chirurgia vitreo-retinica devono essere presenti almeno a livello regionale.
- L'assistenza ai soggetti diabetici non vedenti o con compromissione grave del visus non è attualmente soddisfacente, ma esiste un ampio margine di miglioramento con un uso appropriato delle risorse esistenti.
- Un programma completo di screening e di trattamento richiede la creazione di registri per il diabete che coprano tutti i soggetti di una specifica area (ASL, regione). Allo stato attuale questi registri non esistono in nessuna regione italiana e dovrebbero pertanto essere attivati senza ulteriori ritardi. A tal fine sono necessari significativi investimenti nel settore dell'*information technology*. Su base nazionale, considerazioni simili si applicano per la creazione di un registro dei non vedenti.
- L'implementazione delle raccomandazioni contenute in questo documento ha le potenzialità per migliorare in futuro lo stato di salute dei soggetti diabetici in Italia.

15. Hanno partecipato alla compilazione delle linee-guida 2003

Alberto Aronica (FIMMG-Federazione Italiana Medici di Famiglia)
Marco Aschei (Tribunale dei Diritti del Malato)
Francesco Bandello (SIR-Società Italiana della Retina)
Carlo Coscelli (AMD-Associazione Medici Diabetologi)
Anna Rita Leoncavallo (ANAAO-ASSOMED-Associazione Medici Dirigenti)
Roberto Lombardi (FAND-AID Associazione Italiana Diabetici)
Antonio Nicolucci (Consorzio Mario Negri Sud)
Massimo Porta (SID-Società Italiana di Diabetologia)
Alfredo Reibaldi (SOI-APIMO-AMOI Società Oftalmologica Italiana)
Tatiana Segato (Gruppo di Studio Complicanze Oculari della Società Italiana di Diabetologia)
Marina Trento (FAND-AID Associazione Italiana Diabetici)

16. Hanno partecipato alle revisioni 2013 e 2015 delle linee-guida

Gruppo di Studio sulle Complicanze Oculari del Diabete – Società Italiana di Diabetologia:

Massimo Porta, Torino (Coordinatore);
Francesco Bandello, Milano;
Francesco Boscia, Bari;
Paolo Fornengo, Torino;
Paolo Lanzetta, Udine;
Rosangela Lattanzio, Milano;
Annarita Leoncavallo, Torino;
Edoardo Mannucci, Firenze;
Edoardo Miden, Padova;
Giacomo Panozzo, Verona;
Giuseppe Picca, Foggia;
Chiara Preziosa, Milano;
Flavia Pricci, Roma;
Lucia Scoccianti, Parma;
Marina Trento, Torino;
Monica Varano, Roma;
Gianni Virgili, Firenze

17. Bibliografia

1. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research (1992). Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Agency for Health Care Policy and Research Publications, Rockville, MD. (AHCPR Pub No. 92-0038).
2. ADA Clinical Practice Recommendations, Diabetes Care 2013, Suppl. 1, 36, S11-S66
3. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 20, 1183-1197, 1997.
4. AMD-SID Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2009-2010, pag 12-17 Edizioni Infomedica.
5. King H., Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 21, 1414-1431, 1998.
6. WHO/IDF Europe. Diabetes Care and Research in Europe: The Saint-Vincent Declaration. Diabetic Medicine 7, 360-364, 1990.
7. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al., on behalf of the Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. Diabetes Care. 35, 556-564, 2012.
8. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. 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, 520-526, 1984.
9. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. 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, 527-533, 1984.
10. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 107, 237-243, 1989.
11. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. 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, 244-249, 1989.
12. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. Ophthalmology 115, 1859-68, 2008.
13. Porta M, Tomalino MG, Santoro F, et al. Diabetic retinopathy as a cause of blindness in the province of Turin, North-West Italy, in 1967-1991. Diabetic Medicine 12, 355-361, 1995.
14. Cruciani F, Abdolrahimzadeh S, Vicari A, et al. Causes of blind certification in an Italian province and comparison with other European countries. Clin Ter 161, e11-6, 2010.
15. Cruciani F, Amore F, Albanese G, Anzidei R. Investigation about causes of blindness and low vision among members of Blind and Visually Impaired Italian Union (UICI). Clin Ter 162, e35-42, 2011.
16. Klein R, Lee KE, Knudtson MD, et al. Changes in visual impairment prevalence by period of diagnosis of diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Ophthalmology 116, 1937-42, 2009.
17. Hovind P, Tarnow L, Rossing K, et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. Diabetes Care 26, 1258-1264, 2003.
18. Kytö JP, Harjutsalo V, Forsblom C, et al. FinnDiane Study Group. Decline in the cumulative incidence of severe diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 34, 2005-7, 2011.
19. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 32, 2307-13, 2009.
20. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the Diabetes Control and Complications Trial. JAMA 276, 1409-1415, 1996.
21. Saaddine JB, Honeycutt AA, Narayan KM, et al. Projection of diabetic retinopathy and other major eye diseases among people with diabetes mellitus: United States, 2005-2050. Arch Ophthalmol 126, 1740-7, 2008.
22. 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: 977-986.
23. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 352, 837-853, 1998.
24. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modern day clinical course of type 1. Diabetes mellitus after 30 years' duration. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Experience (1983-2005). Arch Intern Med 169, 1307-1316, 2009.
25. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Br Med J 317, 703-713, 1998.
26. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 370, 829-840, 2007.
27. The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med 363, 233-244, 2010.
28. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N Engl J Med 331, 1480-7, 1994.

29. Ogata N, Ando A, Uyama M et al. Expression of cytokines and transcription factors in photocoagulated human retinal pigment epithelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239, 87-95, 2001.
30. Budzynski E, Smith JH, Bryar P et al. Effects of photocoagulation on intraretinal PO₂ in cat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49, 380-9, 2008.
31. Lanzetta P, Dorin G, Pirracchio A et al. Theoretical bases of non-ophthalmoscopically visible endpoint photocoagulation. *Semin Ophthalmol* 16, 8-11, 2001.
32. Lavinsky D, Cardillo JA, Melo LA Jr et al. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52, 4314-23, 2011.
33. Vujosevic S, Bottega E, Casciano M et al. Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema: subthreshold micropulse diode laser versus modified early treatment diabetic retinopathy study laser photocoagulation. *Retina* 30, 908-916, 2010.
34. Lee SS, Hughes PM, Robinson MR. Recent advances in drug delivery systems for treating ocular complications of systemic diseases. *Curr Opin Ophthalmol* 20, 511-9, 2009.
35. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine* 351, 2805-16, 2004.
36. Vedula SS, Krzystolyk MG. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD005139. DOI: 10.1002/14651858.CD005139.pub2.
37. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M et al. 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* 112, 1747-57, 2005.
38. Loftus JV, Sultan MB, Pleil AM; Macugen 1013 Study Group. Changes in vision- and health-related quality of life in patients with diabetic macular edema treated with pegaptanib sodium or sham. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52, 7498-7505, 2011.
39. Sultan MB, Zhou D, Loftus J et al; Macugen 1013 Study Group. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118, 1107-1118, 2011.
40. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H et al. Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology* 114, 743-50, 2007.
41. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmology* 113, 363-72, 2006.
42. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retina vein occlusion: a short-term study. *Retina* 26, 279-84, 2006.
43. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 26, 275-8, 2006.
44. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Research*, 57, 4593-9, 1997.
45. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM et al. Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Results from 2 Phase III Randomized Trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*, 119, 789-801, 2012.
46. Massin P, Bandello F, Garweg JG et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*, 33, 2399-2405, 2010.
47. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 118, 615-662, 2011.
48. Mitchell P, Bressler N, Tolley K et al. RESTORE Study Group. Patient-reported visual function outcomes improve after ranibizumab treatment in patients with vision impairment due to diabetic macular edema: randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Oct;131(10):1339-47.
49. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 117, 1064-1077, 2010.
50. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS et al. READ-2 Study Group. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2009 Nov;116(11):2175-81.e1.
51. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM et al. RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):2013-22.
52. Ip MS, Domalpally A, Hopkins JJ, Wong P et al. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol*. 2012 Sep;130(9):1145-52.
53. Lang GE, Berta A, Eldem BM et al. RESTORE Extension Study Group. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):2004-12.
54. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118, 609-14, 2011.

55. Elman MJ, Qin H, Aiello LP et al. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt vs Deferred Laser Treatment: 3-year Randomized Trial Results. *Ophthalmology* 2012;119: 2312–18
56. Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA et al. READ-2 Study Group. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Feb;131(2):139-45.
57. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 117, 2146-2151, 2010.
58. Holash J, Davis S, Papadopoulos N et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 11393-8, 2002.
59. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol* 92, 667-8, 2008.
60. Do DV, Nguyen QD, Boyer D et al. DA VINCI Study Group. One-Year Outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in Eyes with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 119:1658-1665, 2012.
61. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, Midea E, Kaiser PK, Terasaki H, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Zeitz O, Metzger C, Brown DM. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 121:2247-54; 2014.
62. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA* 298, 902-16, 2007.
63. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating short-term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema after focal/grid laser for diabetic macular edema in eyes also receiving panretinal photocoagulation. *Retina* 31, 1009-27, 2011
64. The Diabetic Retinopathy Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 85, 82-106, 1978
65. Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS Report No. 9. *Ophthalmology* 98, 766-785, 1991.
66. Bandello F, Brancato R, Trabucchi G et al. Diode versus argon-green laser panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: a randomized study in 44 eyes with a long follow-up time. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 31, 491-494, 1993.
67. Bandello F, Brancato R, Lattanzio R et al. Double-Frequency Nd:YAG laser vs. Argon-green laser in the treatment of proliferative diabetic retinopathy: randomized study with long-term follow-up. *Lasers Surg Med* 19, 173-176, 1996.
68. Nagpal M, Marlecha S, Nagpal K. Comparison of laser photocoagulation for diabetic retinopathy using 532-nm standard laser versus multispot pattern scan laser. *Retina* 30, 452-45, 2010.
69. Sivaprasad S, Elagouz M, McHugh D et al. Micropulsed Diode Laser Therapy: Evolution and Clinical Applications. *Surv Ophthalmol* 55, 516-530, 2010.
70. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee, Haller JA, Qin H, Apte RS, Beck RR et al. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology* 117, 1087-1093, 2010.
71. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study research Group. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial. DRVS Report number 3. *Ophthalmology* 95, 1307-1320, 1988.
72. Grover DA, Li T, Chong CCW. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD005656. DOI: 10.1002/14651858.CD005656.pub2.
73. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Three-year follow-up of a randomized clinical trial comparing focal/grid laser photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 127, 245–251, 2009.
74. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 128, 289–296, 2010.
75. Bandello F, Battaglia Parodi M, Tremolada G, et al. Steroids as part of combination treatment: the future for the management of macular edema? *Ophthalmologica* 224 Suppl 1, 41-45, 2010.
76. Avitabile T, Longo A, Reibaldi A. Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 140, 695-702, 2005.
77. Sutter FK, Simpson JM, Gillies MC. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment: three-month efficacy and safety results of a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Ophthalmology* 111, 2044-2049, 2004.
78. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A et al. FAME Study Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 119, 2125-2132, 2012.
79. Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46, 1440–1444, 2005.
80. Chin HS, Park TS, Moon YS, et al. Difference in clearance of intravitreal triamcinolone acetonide between vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Retina* 25, 556–560, 2005.

81. Yanyali A, Aytug B, Horozoglu F, et al. Bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema in previously vitrectomized eyes. *Am J Ophthalmol* 144, 124–126, 2007.
82. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 31, 915-23, 2011.
83. Ahmadieh H, Ramezani A, Shoeibi N et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 246, 483-489, 2008.
84. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*, 117, 1078-1086, 2010.
85. Do DV, Nguyen QD, Boyer D et al. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 119, 1658-1665, 2012.
86. Soheilian M, Garfami KH, Ramezani A et al. Two-year results of a randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus laser in diabetic macular edema. *Retina*, 32, 314-321, 2012.
87. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 116, 1142-1150, 2009.
88. Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina* 27, 1187-1195, 2007.
89. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG et al. The RESTORE extension study group. Three-Year Outcomes of Individualized Ranibizumab Treatment in Patients with Diabetic Macular Edema: The RESTORE Extension Study. *Ophthalmology*. 2014 Feb 1.pii: S0161-6420(13)01167-6. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.11.041.
90. O'Doherty M, Dooley I Hickey-Dwyer M. Interventions for diabetic macular oedema: a systematic review of the literature. *BJO*, 92, 1581-1590, 2008
91. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 287, 2563-2569, 2002.
92. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 359, 1577-1589, 2008.
93. Lauritzen T, Larsen HW, Frost-Larsen K, Deckert T. The Steno Study Group. Effects of one year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics. *Lancet* I, 200-204, 1983.
94. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch. Ophthalmol.* 116, 874-886, 1998
95. Tovi J, Ingemansson SO, Engfeldt P. Insulin treatment of elderly type 2 diabetic patients: effects on retinopathy. *Diabetes Metab* 24, 442-447, 1998.
96. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169.
97. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011;343:d6898.
98. Fong DS, Contreras R. Glitazone use associated with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(4):583-586.
99. Cheung D, Switzer NJ, Ehmann D, et al. The Impact of Bariatric Surgery on Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*, dec 17, 2014
100. Do DV, Wang X, Vedula SS, et al., Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*, Jan 31:1, 2015
101. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood Pressure Lowering in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Metaanalysis. *JAMA.* 313, 6, 603-615, 2015
102. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al., DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 372, 1394–1402, 2008.
103. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 361, 40–51, 2009.
104. Sjølie AK, Klein R, Porta M, et al., DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 372, 1385–1393, 2008.
105. Wang B, Wang F, Zhang Y, Zhao SH, Zhao WJ, Yan SL, Wang YG. Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 3,4,263-274, 2015
106. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial. *Lancet* 370, 1687–1697, 2007.
107. The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 363,233-244, 2010 <http://www.nejm.org/toc/nejm/363/3/>.

108. Javitt JC, Aiello LP. Cost-effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy. *Ann Int Med* 1996; 124: 164-169.
109. Kristinsson JK, Stefansson E, Jonasson F, et al. Systematic screening for diabetic eye disease in insulin dependent diabetes. *Acta Ophthalmologica* 1994; 72: 72-78.
110. Kristinsson JK, Stefansson E, Jonasson F, et al. Screening for eye disease in type 2 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmologica* 1994; 72: 341-346.
111. Agardh E, Agardh C-D, Hansson-Lundblad C. The five-year incidence of blindness after introducing a screening programme for early detection of treatable diabetic retinopathy. *Diabetic Med* 1993; 10: 555-559.
112. Backlund LB, Algvare PV, Rosenqvist U. New blindness in diabetes reduced by more than one-third in Stockholm County. *Diabetic Med* 1997; 14: 732-740.
113. Arun CS, Al-Bermani A et al. Long-term impact of retinal screening on significant diabetes-related visual impairment in the working age population. *Diabet Med* 26, 489-492, 2009.
114. Bechman M, Nelson SJ, et al. Impact of diabetic retinopathy screening on a British district population: case detection and blindness prevention in an evidence-based model. *J. Epidemiol. Community Health* 52, 45-52, 1998.
115. Scanlon PH. The English national screening programme for sight threatening diabetic retinopathy. *J Med Screen* 15, 1-4, 2008.
116. Chow VCC, Pai RP, Chapman JR et al. Diabetic retinopathy after combined kidney-pancreas transplantation. *Clin Transplantation* 13, 356-362, 1999.
117. White SA, Shaw JA, Sutherland DER. Pancreas Transplantation. *Lancet* 373, 1808-1817, 2009.
118. Porta M, Maurino M, Severini S, et al. Clinical characteristics influence screening intervals for diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2013 Jul 5 [Epub ahead of print] PMID:23827966.
119. Trento M, Bajardi M, Borgo E, et al. Perceptions of diabetic retinopathy and screening among diabetic people. *Diabetic Medicine*, 19, 810-813, 2002.
120. Trento M, Passera P, Sitia E, Albani S, Trevisan M, Montanaro M, Bandello F, Scoccianti L, Charrier L, Cavallo F, Porta M. Quality of life, impaired vision and social role in people with diabetes. A multicenter observational study. *Acta Diabetologica*, 50,73-77, 2013.
121. Low L, Law JP, Hodson J, McAlpine R, O'Colmain U, MacEwen C Impact of socioeconomic deprivation on the development of diabetic retinopathy: a population-based, cross-sectional and longitudinal study over 12 years. *BMJ* 15, 5:e007290. Open. 2015

Appendice 1.

COSA DEVE FARE CHI HA IL DIABETE (esempio di testo informativo per i cittadini diabetici)

La retinopatia diabetica

Il diabete può provocare nel corso degli anni complicanze a carico dell'occhio. Una di queste è la retinopatia diabetica che colpisce la retina, la delicata membrana sensibile alla luce posta nella parte posteriore dell'occhio che riceve gli stimoli visivi.

La retinopatia diabetica non si manifesta con disturbi visivi se non quando ha già prodotto danni importanti, cui è più difficile porre rimedio.

In altri termini, se Lei ha il diabete, la Sua vista potrebbe in questo momento essere minacciata dalla retinopatia diabetica senza che Lei abbia modo di rendersene conto.

Cosa deve fare chi ha il diabete per ridurre i rischi di perdita della vista?

E' dimostrato che è possibile ridurre il rischio di perdere la vista agendo a più livelli.

- *controllando la glicemia*: cercando di mantenere valori il più possibile vicini a quelli normali (non superiori a 110 a digiuno e 160 durante il resto del giorno) ed un'emoglobina glicosilata non superiore a 7%¹⁻²;
- *controllando la pressione arteriosa*: cercando di mantenerla entro i valori di 130/85, e comunque non superiori a 145/85, se necessario assumendo i farmaci idonei³;
- *effettuando visite mediche regolari*: in ogni caso, gli obiettivi relativi a glicemia e pressione devono essere concordati e raggiunti in collaborazione con il Suo medico;
- *effettuando visite oculistiche regolari*: facendo controllare periodicamente i Suoi occhi dal medico (di famiglia, diabetologo o altro specialista) che Lei segue per il diabete o dal Suo oculista o dall'oculista presso il quale il Suo medico Lei invierà in consulenza.
- *un controllo annuale*, purchè effettuato con regolarità, è in genere sufficiente, salvo diversa indicazione. In alcuni casi sono raccomandate visite più frequenti, ad esempio in corso di gravidanza o di malattie acute e comunque su consiglio del medico, a cui dovrà far presente qualsiasi cambiamento o disturbo alla vista che Lei abbia notato di recente.

In cosa consiste la visita di screening

Il controllo per la prevenzione dei danni che il diabete può provocare agli occhi deve comprendere l'esame della vista, eseguito impiegando tabelle apposite e l'esame della retina (fondo oculare) dopo aver dilatato la pupilla mediante un apposito collirio.

In aggiunta o in alternativa potranno essere riprese fotografie della retina, che verranno valutate da specialisti.

Sia la fotografia che l'esame della retina sono innocui e non danneggiano l'occhio. La dilatazione delle pupille dura alcune ore, durante le quali Lei può avere qualche problema nella guida e nella lettura.

Ricordi che...

Il Suo medico deve far sì che i Suoi occhi siano controllati regolarmente e Lei potrà aiutarlo rispettando gli appuntamenti e riferendo ogni disturbo della vista.

I punti 1,2 e 3 qui sopra derivano dai risultati dei seguenti studi sperimentali:

¹The 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: 977-986.

²UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 352: 837-853, 1998

³UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Br Med J 317, 703-713, 1998.

Appendice 2.

SCHEDA DI SCREENING DELLA RETINOPATIA DIABETICA

COGNOME E NOME.....DATA DI NASCITA.....
 INDIRIZZO.....CAP.....TEL.....
 AMBULATORIO (Indirizzo e tel).....
 DATA DIAGNOSI DM:..... DIABETE: Tipo 1 ☐ Tipo 2 ☐ Tipo 2 + insulina ☐ Secondario ☐

MEDICO DI MEDICINA GENERALE/	Data dell'esame					
	Trattamento ipoglicemizzante (D/O/I/I+O)					
	Fumatore (S/N/in passato)					
	Iperensione (criteri OMS*) S/N					
	Dislipidemia No/Col/Trigl/Non so					
	Emoglobina glicata HbA1c (vn <)**	____% (<)	____% (<)	____% (<)	____% (<)	____% (<)
	Malattie intercorrenti gravi/ Interventi chirurgici/Gravidanza					

Nome del Diabetologo.....

MEDICO DI MEDICINA GENERALE/ DIABETOLOGO/OCULISTA	Occhio	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S
	Sintomi visivi nell'ultimo anno S/N										
	Glaucoma (dato anamnestico) S/N										
	Acuità visiva (naturale o con lenti in uso)										
	Cataratta S/N										
	Intervento per cataratta S/N										
	Laser dopo l'ultima visita S/N										
	Oftalmoscopia/Fotografia										
	Midriasi S/N										
	Retinopatia diabetica S/N										
	Richiede ulteriori accertamenti S/N										
Cecità/Ipovisione*** già accertate											

Nome del Diabetologo/Oculista.....

OCULISTA	Data dell'esame										
	Occhio	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S
	Acuità visiva corretta										
	Cataratta S/N/Afachia/IOL										
	Glaucoma S/N										
	Fundus non esplorabile										
	Non Retinopatia Diabetica										
	Retinopatia Diabetica Non Proliferante Lieve										
	Retinopatia Diabetica Non Proliferante Moderata										
	Edema Maculare Diabetico										

Edema Maculare Diabetico già trattato											
RD Non Proliferante grave											
Retinopatia Diabetica Proliferante (RDP)											
RDP già fotocoagulata											
Fotocoagulazione per EMCS, Proliferante, EMCS/RDP, Altro											
Oftalmopatia Diabetica Avanzata											
Altre malattie oculari											

Nome dell'Oculista.....

Firma del paziente.....

*Criteri OMS: PA>140/90 in 2 occasioni successive, oppure trattamento anti-ipertensivo in corso.

** Scrivere ogni volta il valore massimo di riferimento del laboratorio che ha eseguito il dosaggio

*** Legge 3 aprile 2001, n. 138

Annotazioni:

Appendice 3.

FIGURE DA COINVOLGERE NELLO SVILUPPO E NELL'IMPLEMENTAZIONE DI PROTOCOLLI LOCALI DERIVATI DA QUESTE LINEE GUIDA NAZIONALI.

- ❑ Medici Ospedalieri e Medici di Famiglia
- ❑ Personale infermieristico specializzato nell'assistenza diabetologica
- ❑ Specialisti in salute pubblica
- ❑ Direttori generali, sanitari e amministrativi
- ❑ Responsabili delle attività di verifica
- ❑ Universitari e rappresentanti di altri organismi deputati alla formazione.
- ❑ Associazioni dei pazienti

Appendice 4.

INDICATORI DI RISULTATO

Indicatori principali di risultato (in base alla Legge 3 aprile 2001, n. 138):

- ipovisione lieve (residuo visivo non superiore a 3/10 nell'occhio migliore)
- ipovisione grave (residuo visivo non superiore a 1/10 nell'occhio migliore)
- cecità parziale (residuo visivo non superiore a 1/20 nell'occhio migliore)
- cecità totale (residuo visivo non superiore al movimento della mano).

In tutti i soggetti con cecità (parziale o totale) o ipovisione i medici dovrebbero, come normale pratica clinica:

- ❑ Accertare se la perdita del visus sia dovuta a retinopatia diabetica.
- ❑ In caso affermativo, stabilire se prima della perdita del visus era stato eseguito uno screening regolare della retinopatia.
- ❑ Verificare se sono stati eseguiti trattamenti, fotocoagulativo e/o chirurgico, per la retinopatia diabetica.
- ❑ Raccogliere un set minimo di informazioni, come suggerito in Appendice 2.
- ❑ Trasferire queste informazioni ai colleghi medici.

In ogni distretto sanitario dovrebbe essere attivato un sistema di verifica per garantire che le summenzionate attività vengano effettivamente svolte.

Appendice 5.

LE TECNICHE DI FOTOCOAGULAZIONE

Edema maculare: tecnica di esecuzione della fotocoagulazione laser convenzionale

Il trattamento dell'edema maculare ha lo scopo di ridurre il rischio di perdita visiva, diminuendo l'accumulo di liquido intraretinico e/o facendo regredire gli essudati duri presenti.

Per un corretto ed efficace trattamento laser mirato è importante avere a disposizione angiogrammi ottenuti nelle fasi precoci e tardive della fluorangiografia; il controllo verrà pianificato a 3 mesi dal trattamento.

Esistono due schemi di trattamento laser: “focale” e “a griglia”.

Il **trattamento focale** – nei casi in cui l'edema sia circoscritto – prevede di fotocoagulare direttamente i microaneurismi che alla fluorangiografia mostrano una diffusione del colorante (*leakage*) in aree localizzate tra 500 e 3000 μm dal centro della macula, mediante: 1. impatti (*spots*) di piccole dimensioni (50-200 μm di diametro); 2. energia sufficiente a produrre un lieve sbiancamento del microaneurisma; 3. tempo di esposizione di 0,05-0,1 sec o maggiore.

Il **trattamento a griglia**, indipendentemente dai microaneurismi, prevede di fotocoagulare tutte le aree di ispessimento retinico localizzate tra 500 e 3000 μm dal centro della macula – ad eccezione di 500 μm dal disco ottico – per mezzo di: 1. *spots* di 50-200 μm di diametro; 2. energia sufficiente a produrre una lieve decolorazione tissutale; 3. *spots* separati da una distanza pari a 2-3 impatti.

Il più importante effetto collaterale del trattamento laser dell'edema maculare è la comparsa di scotomi. Fra le possibili complicanze, benché rare, si segnalano: fibrosi epi- e sottoretinica; allargamento della cicatrice laser nel corso del tempo; *spot* foveolare involontario; rottura della membrana di Bruch; neovascolarizzazione coroideale iatrogena.

Numerosi studi hanno mostrato un'efficacia simile per lunghezze d'onda gialle, verdi, rosse o a infrarossi, successivamente utilizzate nel trattamento dell'edema maculare.

Edema maculare: tecnica di esecuzione della fotocoagulazione con laser micropulsato

Per il trattamento con laser micropulsato delle aree di edema maculare, evidenziate come aree di diffusione alla fluorangiografia retinica pre-trattamento, vengono impiegati impatti della durata di 100-300 μsec (periodo denominato “ON time”) intervallati tra loro da almeno 1.7 msec (periodo denominato “OFF time”). La somma dei tempi ON e OFF, denominata “T”, non dovrebbe essere inferiore ai 2 msec e il rapporto ON time/T non deve eccedere il 15% (rapporto definito “duty cycle”). L'esposizione della retina al laser è di circa 200 msec per un totale quindi di 100 periodi T. L'energia di ognuno degli impatti di laser micropulsato sufficiente a produrre il danno subcellulare desiderato e limitato all'EPR dovrebbe corrispondere al 10-25% dell'energia necessaria a dare lo sbiancamento tissutale con il laser somministrato in modalità continua, cioè non micropulsata. Le dimensioni degli *spots* normalmente sono di 75-125 μm .

Da una metanalisi del 2010 sull'utilizzo del laser micropulsato in varie patologie retiniche è risultato che questa modalità di trattamento è, nel DME, efficace almeno quanto la fotocoagulazione

convenzionale sia in termini di acuità visiva che di sensibilità al contrasto, avvantaggiandosi però di un minor danno tissutale con ricadute positive sul recupero funzionale nei mesi successivi al trattamento (65).

Retinopatia proliferante: tecnica di fotocoagulazione

Il trattamento laser viene effettuato per migliorare la prognosi visiva dei pazienti affetti da retinopatia proliferante. Consiste nel fotocoagulare le aree d'ischemia retinica individuate dalla fluorangiografia, facendo così regredire le neovascolarizzazioni (61).

Il trattamento panfotocoagulativo prevede *spots* con: 1. diametro compreso tra 200 μm in prossimità del polo posteriore e 500 μm nella retina più periferica; 2. tempo di esposizione di 0,05-0,2 sec o maggiore; 3. energia sufficiente a produrre cicatrici retiniche di colore grigio-bianco; 4. distanza tra uno *spot* e l'altro pari ad almeno il diametro di un impatto (1-1,5); in caso di retinopatia proliferante severa, si ricorre ad impatti contigui, ossia metà del diametro di un impatto (0,5).

Il trattamento viene definito panretinico quando interessa i quattro quadranti di retina pre e post equatoriale, al di fuori delle arcate vascolari maculari (almeno 3000 μm dal centro della macula). Il numero degli *spots* (variabile tra 1500-3500) è indicativo. Infatti, in rapporto alla gravità della retinopatia, alla grandezza dello *spot* e alla lente utilizzata, potrebbero rendersene necessari molti di più.

Quando le aree ischemiche non coinvolgono tutti i quadranti retinici, il trattamento può essere meno esteso e risparmiare le aree con buona perfusione ematica evidenziate dalla fluorangiografia.

Il trattamento laser viene eseguito ambulatorialmente in anestesia topica corneale (peribulbare, in caso di importante sintomatologia dolorosa), utilizzando una lente a contatto (3-specchi, Quadraspheric, Wide-field, Super-Quad 160, Trans- Equator, Area Centralis, ecc.), a seconda delle indicazioni e delle preferenze dell'operatore, che terrà altresì presente il grado di ingrandimento retinico determinato da ciascuna di esse.