

-Per studenti del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

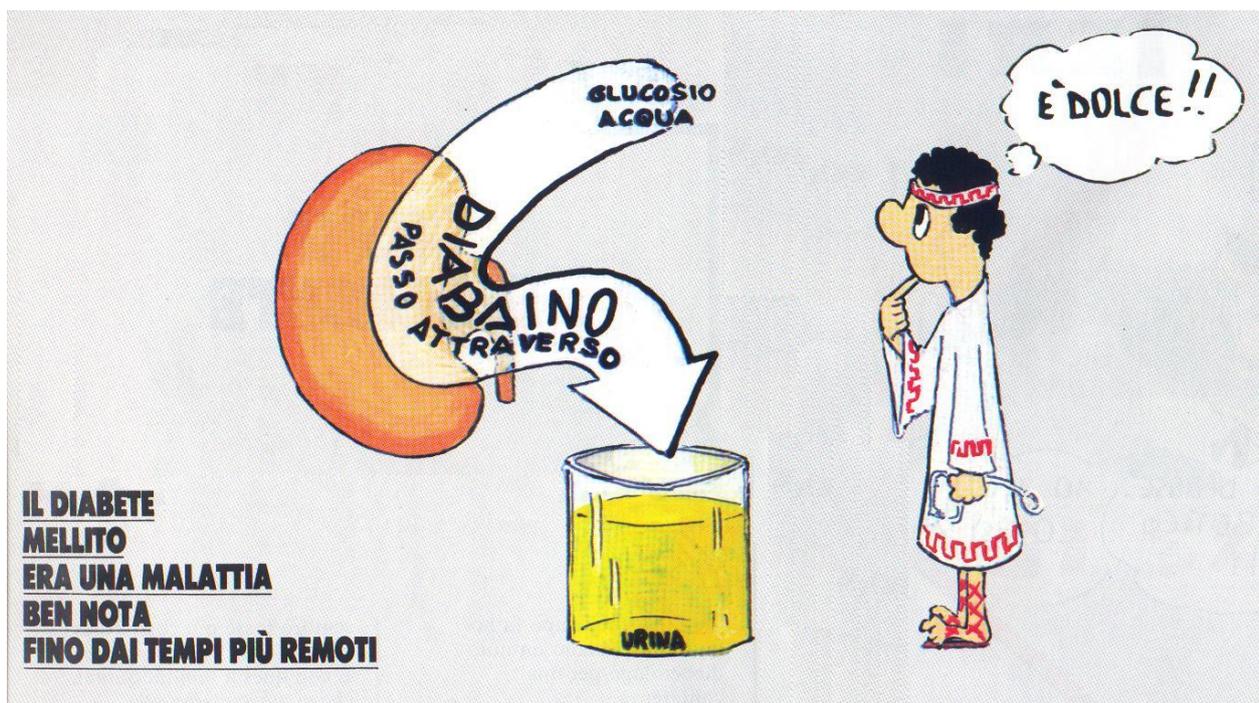
-Per studenti del Corso di Laurea per Ortottista Assistente di Oftalmologia

Anno 2001

RETINOPATIA DIABETICA

Il diabete è una patologia cronica caratterizzata da un alterato metabolismo glucidico e da uno sviluppo tardivo di complicanze vascolari e neuropatiche.

La prima descrizione clinica della malattia si deve ad Areteo di Cappadocia che circa 2000 anni fa coniò il termine diabete dalla parola greca “δίαβαίνω” passare attraverso, cioè rapida eliminazione dei liquidi.



Galeno identificò nel rene la causa della malattia.

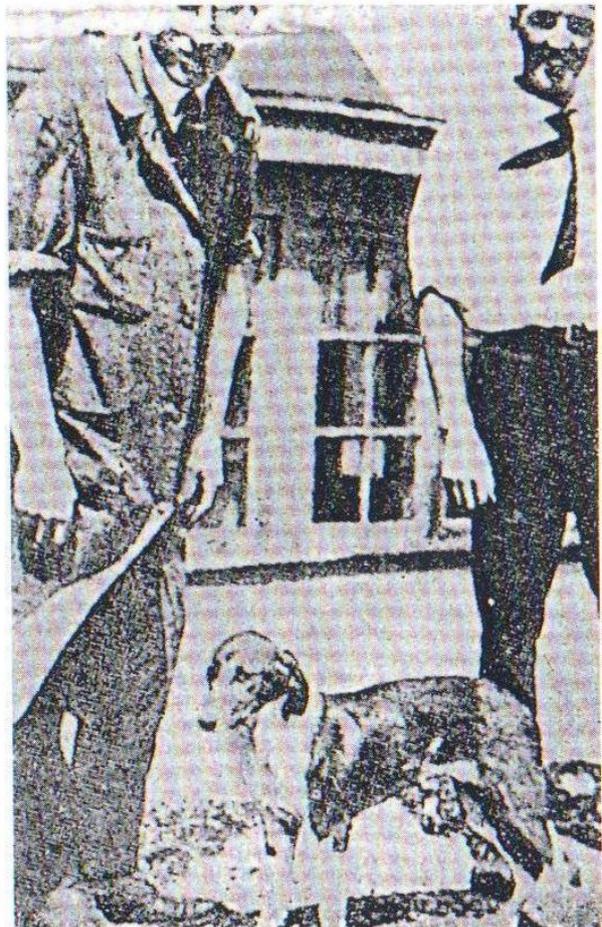
Thomas Millis nel 1674 accettò come elemento fondamentale il sapore dolce delle urine (mellito).

Nel 1815 Chevreul riconobbe il glucosio nelle urine.

Nel 1855 von Jaeger descrisse in un paziente diabetico il primo caso di retinopatia diabetica, che confuse con quella albuminurica.



von Jaeger descrisse per primo l'aspetto oftalmoscopico delle lesioni retiniche in corso di retinopatia diabetica.



Grazie alla scoperta dell'insulina, Banting e Best ottennero nel 1923 il premio Nobel.

Nel 1868 Paul Langerhans riconobbe le cellule poligonali del pancreas.

Nel 1921 Banting e Best per la scoperta dell'insulina, insigniti del Premio Nobel, riuscirono a risolvere i primi casi di diabete mellito.

Nel 1943 Ballantyne identificò i microaneurismi dedicandosi allo studio delle lesioni iniziali della retinopatia diabetica.



Ballantyne si dedicò allo studio delle lesioni iniziali della retinopatia diabetica.

Nel 1960 a Pasadena fu costruito il primo laser (light amplifier by stimulated emission of radiation).

Nel 1961 compare per la prima volta la fluorangiografia per merito di Novotny ed Alvis.

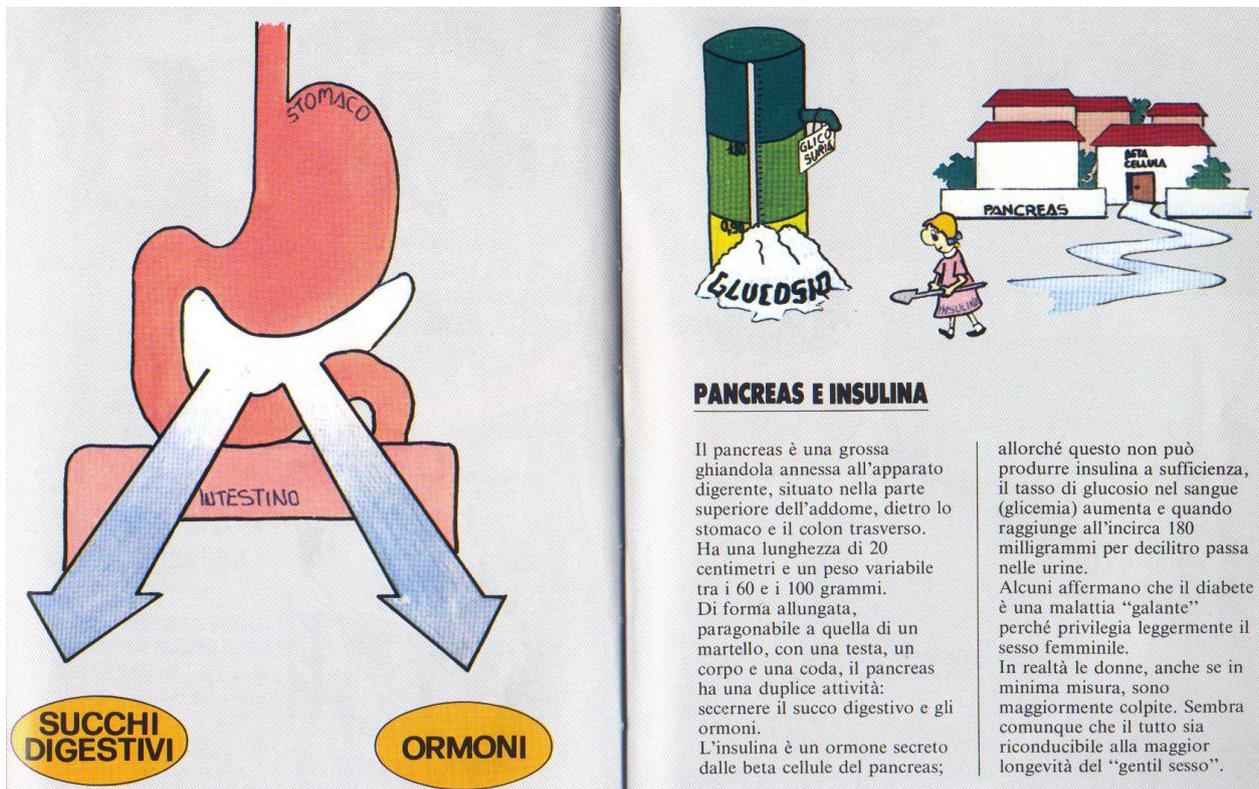
Nel 1968 L'Esperance introduce il laser ad argon nell'oftalmologia.

Dal punto di vista clinico si possono distinguere tre forme:

1. **DIABETE TIPO I** insulino dipendente.

I pazienti con questa patologia hanno una scarsa o nulla capacità secretoria di insulina.

L'insulina è una proteina di piccole dimensioni con un peso molecolare di 5808 daltons (peso di una molecola di idrogeno). Essa è composta da due catene di aminoacidi connesse tra loro da ponti disolfurici. Viene sintetizzata nelle cellule β delle isole di Langerhans del pancreas.



In condizioni di iperglicemia l'insulina svolge:

- | | | |
|-----------------------------------|--|-------------|
| A. ATTIVITÀ ANABOLIZZANTE | Stimolazione della sintesi del glicogeno | nel fegato |
| | Aumento della sintesi degli acidi grassi | |
| | Aumento della sintesi delle proteine | nel muscolo |
| B. ATTIVITÀ ANTICATABOLICA | Diminuita glicogenolisi | |
| | Diminuita gluconeogenesi | |

Diminuita lipolisi

Diminuita proteolisi

L'esordio del diabete mellito di tipo I è di solito improvviso nei bambini e graduale negli adulti; la sintomatologia tipica è data da poliuria, polidipsia, polifagia e calo ponderale.

2. DIABETE DI TIPO II o non insulino dipendente.

Tale patologia non è legata alla carenza d'insulina, bensì ad una condizione di insulino-resistenza che si viene a presentare in maniera improvvisa e persistente.

È la forma più comune di diabete (85-90 % della popolazione diabetica), e compare caratteristicamente dopo i 40 anni con un'alta penetranza non HLA-correlata (HLA: sistema maggiore di istocompatibilità) ed associato ad obesità.

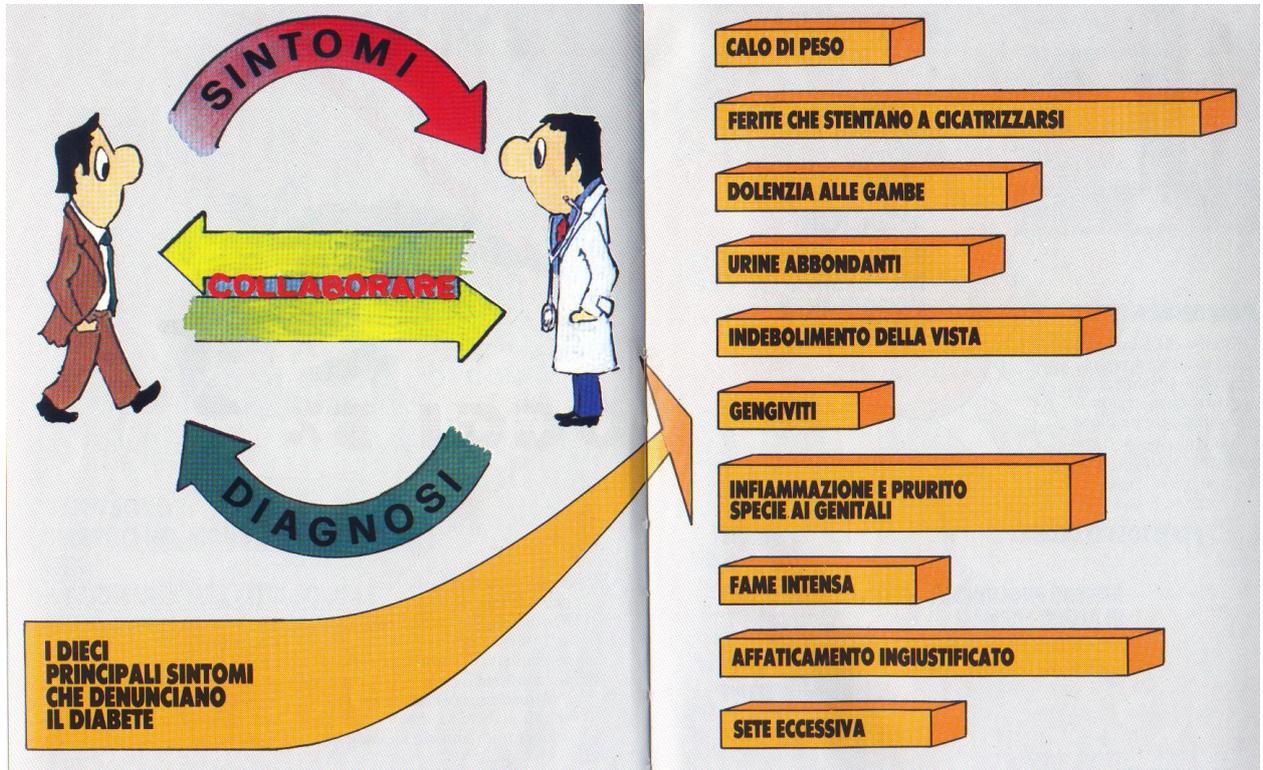
Solitamente i sintomi iniziali sono lievi e tollerati per lungo tempo, prima che il paziente si rivolga ad un medico.

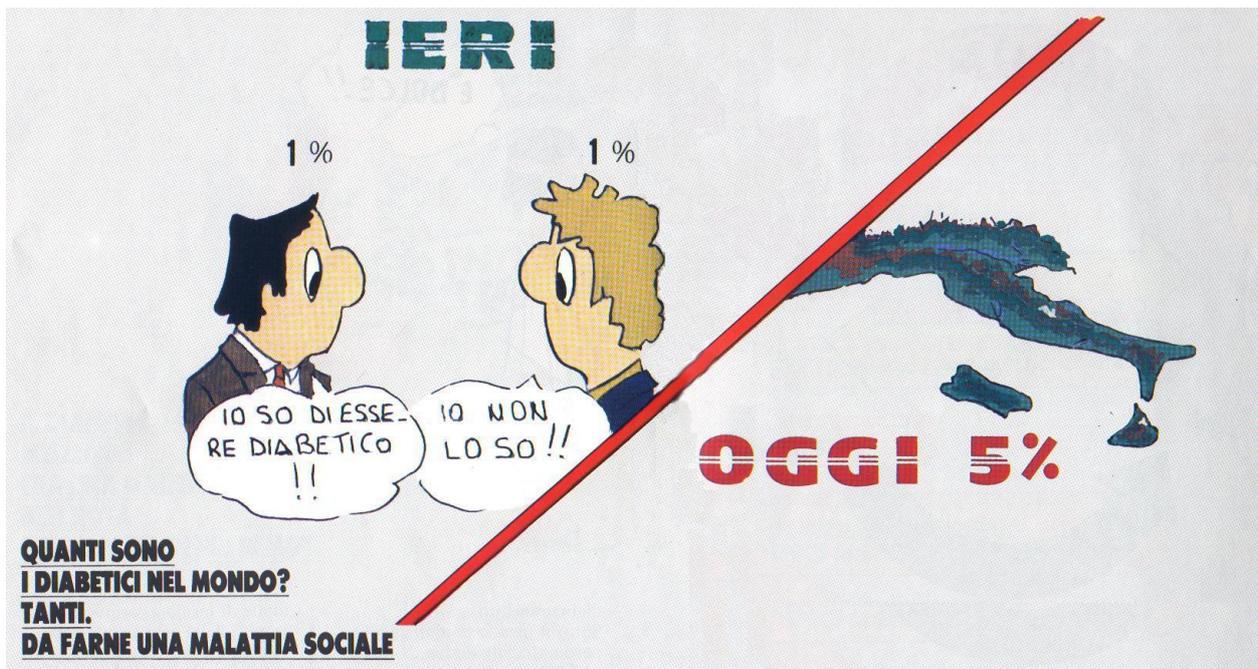
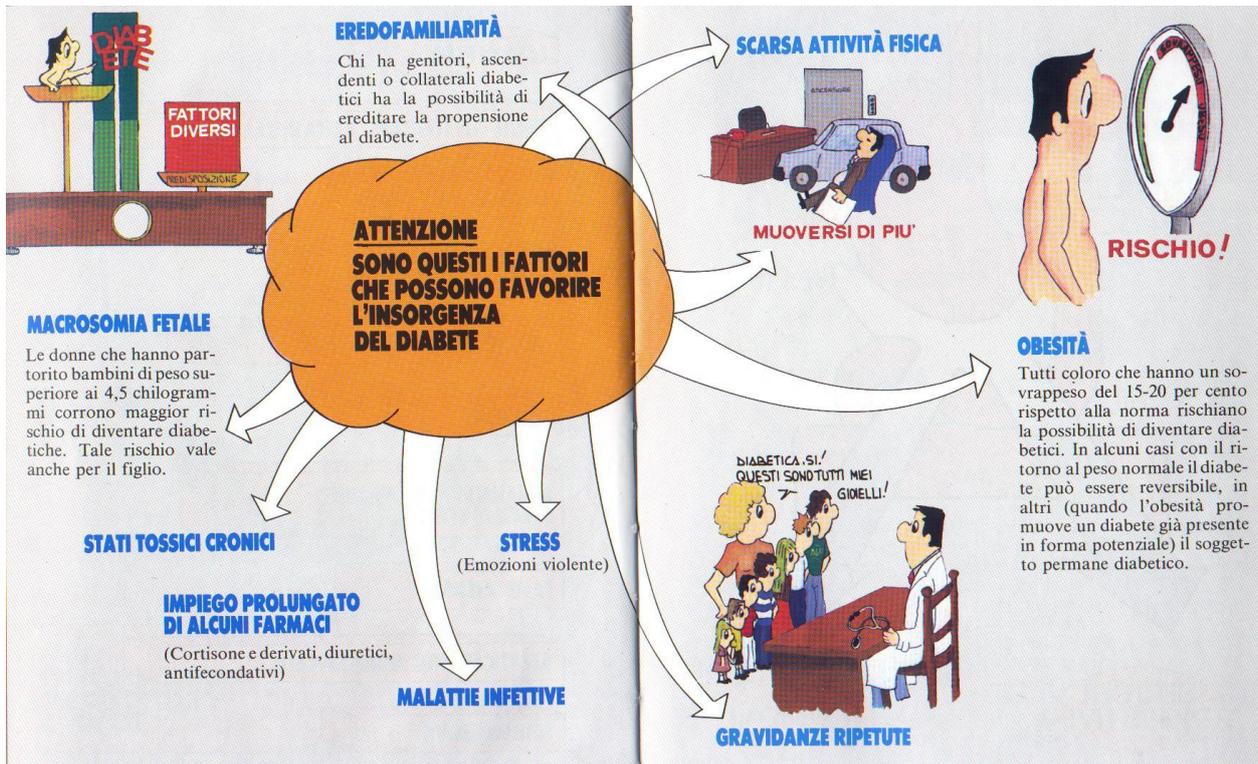
3. DIABETE SECONDARIO

È il tipo di diabete mellito associato ad alcune sindromi o patologie note, quali:

- a) Patologia pancreatica (pancreatite cronica, carcinoma del pancreas)
- b) Patologia endocrina (sindrome di Cushing, feocromocitoma)
- c) Farmaci (beta-bloccanti, contraccettivi orali, glucocorticoidi)
- d) Anomalie dei recettori insulinici (intrinseche o dovute ad Ig anti-recettore)
- e) Malnutrizione

Potremo infine far riferimento al diabete gestazionale, il quale insorge nel 2 % donne gravide ed esordisce nel secondo o terzo trimestre di gravidanza. Nella maggior parte dei casi, la glicemia rientra nei limiti della norma dopo il parto.





INCIDENZA

La proporzione di retinopatia diabetica nei soggetti affetti da diabete mellito è di circa il 20%, dopo 10-12 anni di evoluzione. Questa proporzione aumenta progressivamente con la durata della malattia diabetica.

Di questi soggetti, il 10% ha una retinopatia proliferante che può portare rapidamente alla cecità. Anche la retinopatia non proliferante (che interessa il 90% dei casi) determina un'alta proporzione di preoccupanti diminuzioni della visione. **In Italia vi sono almeno 2.000.000 di diabetici.**

Di questi, almeno un milione presenta attualmente lesioni retiniche di origine diabetica e 80.000 hanno avuto un'evoluzione verso lesioni gravi: una diminuzione marcata della vista e molto spesso **(circa 40.000 casi) la cecità.**

10% dei casi di cecità

Nel resto della popolazione diabetica le lesioni retiniche compariranno durante l'evoluzione della malattia in quasi tutti i soggetti. I diabetici formano, secondo le regioni, dal 4 al 15% dei casi di cecità.

La retinopatia non proliferante si osserva più spesso nel diabete insorto nell'età adulta, mentre la retinopatia proliferante si manifesta generalmente, ma non sempre, nelle forme

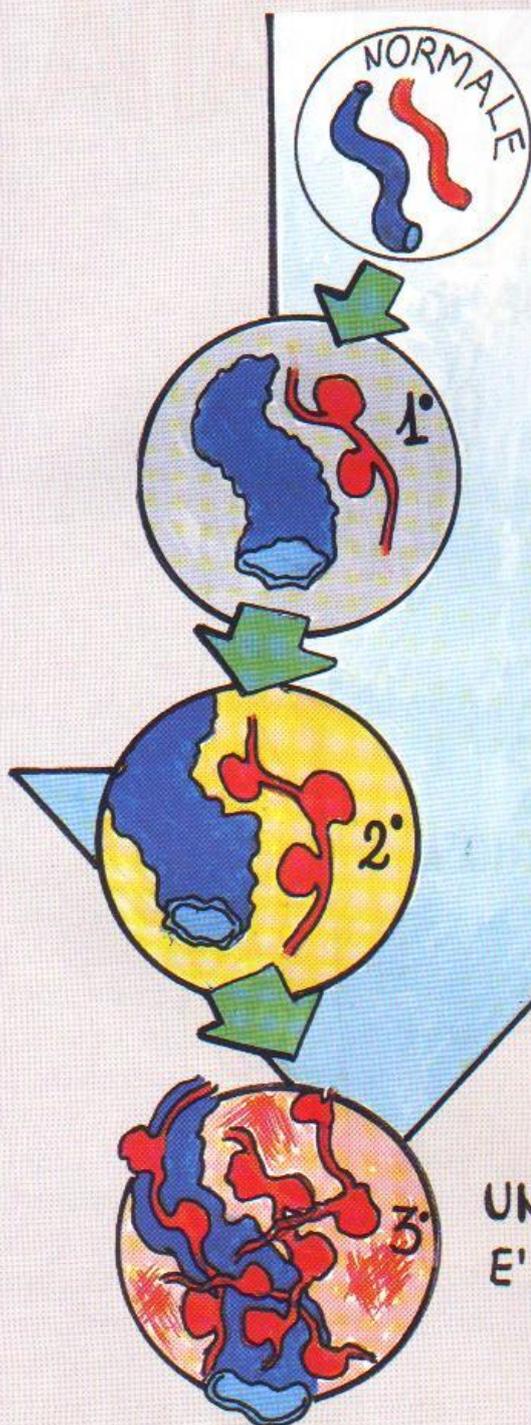
LE COMPLICANZE VASCOLARI

S i pazienti diabetici possono presentare complicanze a carico dei vasi sanguigni di vari distretti del corpo. Queste dipendono fondamentalmente dalla durata della malattia, dal tipo di diabete e dalla qualità del controllo nel tempo.

COMPLICANZE



RETINO PATIA



UN BUON CONTROLLO
E' FONDAMENTALE!

RETINOPATIA

1 RICONOSCERE I PRIMI SINTOMI ED INTERVENIRE SUBITO

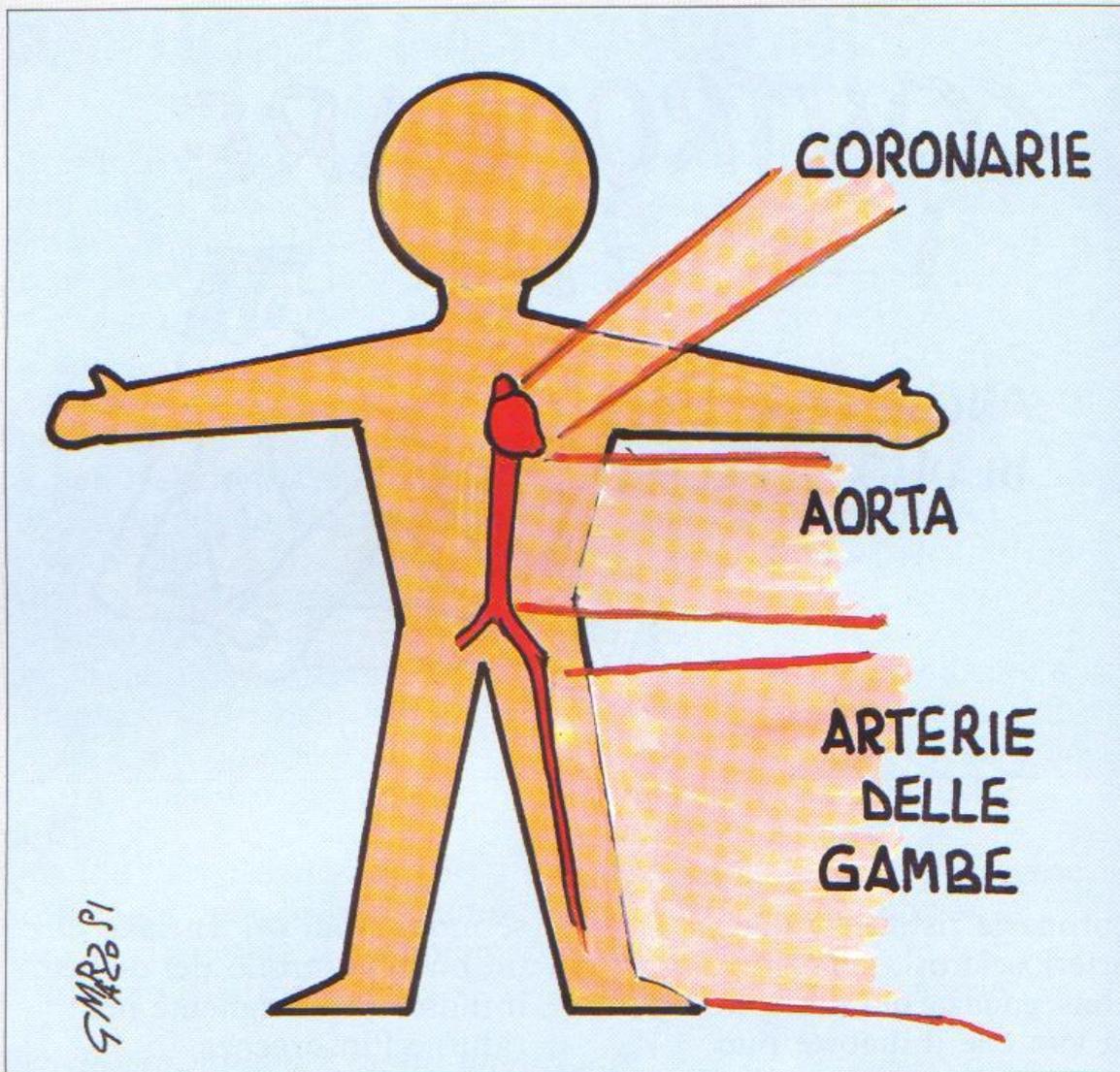
2 CONTROLLARE IL DIABETE

3 TENERE SOTTO CONTROLLO LA PRESSIONE ARTERIOSA

4 NON ABUSARE DELLA VISTA



15/07/05



ischemica nel diabetico. I diabetici hanno un'alta incidenza di questa malattia sia per il frequente interessamento renale sia per una concomitante *ipertensione arteriosa essenziale*, che è molto comune nella

popolazione generale. In ambedue i casi l'ipertensione deve essere trattata; un approccio non adeguato può aggravare l'arteriosclerosi e la malattia renale allo stesso modo del diabete.

PATOGENESI

La retinopatia diabetica entra nell'ambito delle lesioni microcircolatorie della malattia generale. Essa è determinata, soprattutto, dall'iperglicemia prolungata alla quale vengono sottoposti i vasi ma intervengono altri fattori: genetici, dei quali parleremo in seguito, iperlipemia, ipertensione.

Essa deriva da tre fattori principali:

- lesioni della parete vasale;
- modificazioni del flusso ematico;
- alterazione delle piastrine.

Questi fattori, ed altri meno importanti, si associano per provocare le lesioni cliniche di base della retinopatia diabetica: l'**essudazione**, attraverso le pareti capillari alterate e l'**ischemia** dovuta ad alterazioni ed occlusioni dei capillari.

TABELLA I

PATOGENESI DELLA RETINOPATIA DIABETICA

Lesioni della parete vasale

ispessimento membrana basale
alterazioni delle connessioni tra cellule endoteliali
alterazioni dei periciti
alterazioni della barriera emato-retinica interna

Modificazioni del flusso ematico

aumento della viscosità ematica
ridotta deformabilità eritrocitaria
iperaggregabilità eritrocitaria
riduzione fibrinolisi

Alterazione delle piastrine

iperaggregabilità
iperadesività

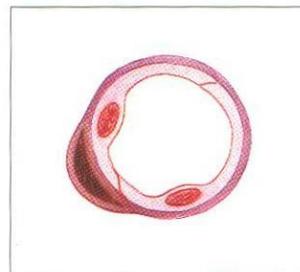
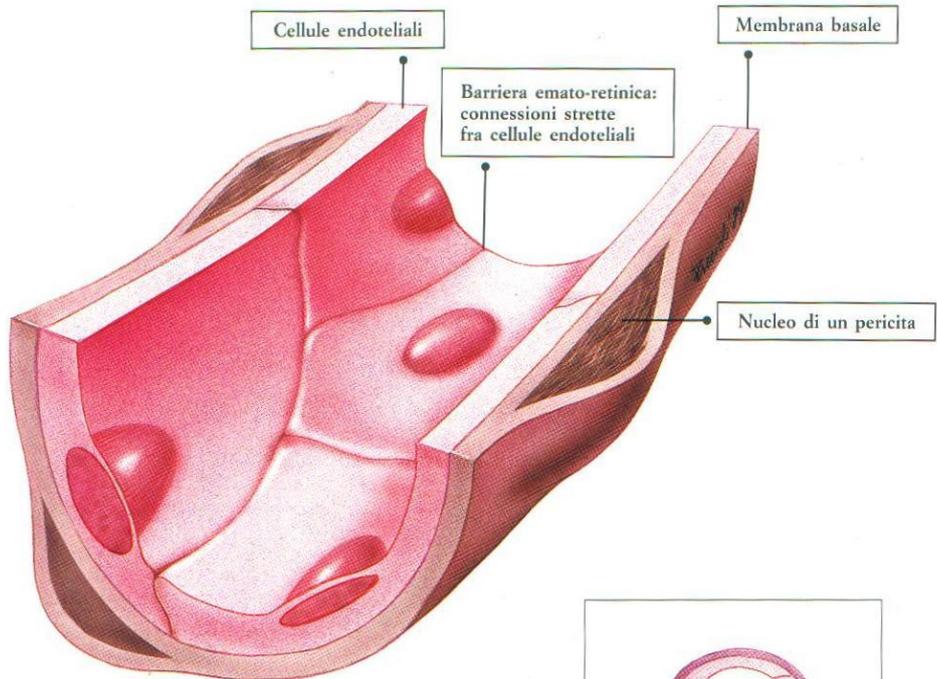
Forma non proliferante

microaneurismi, emorragie, essudati duri, edema maculare

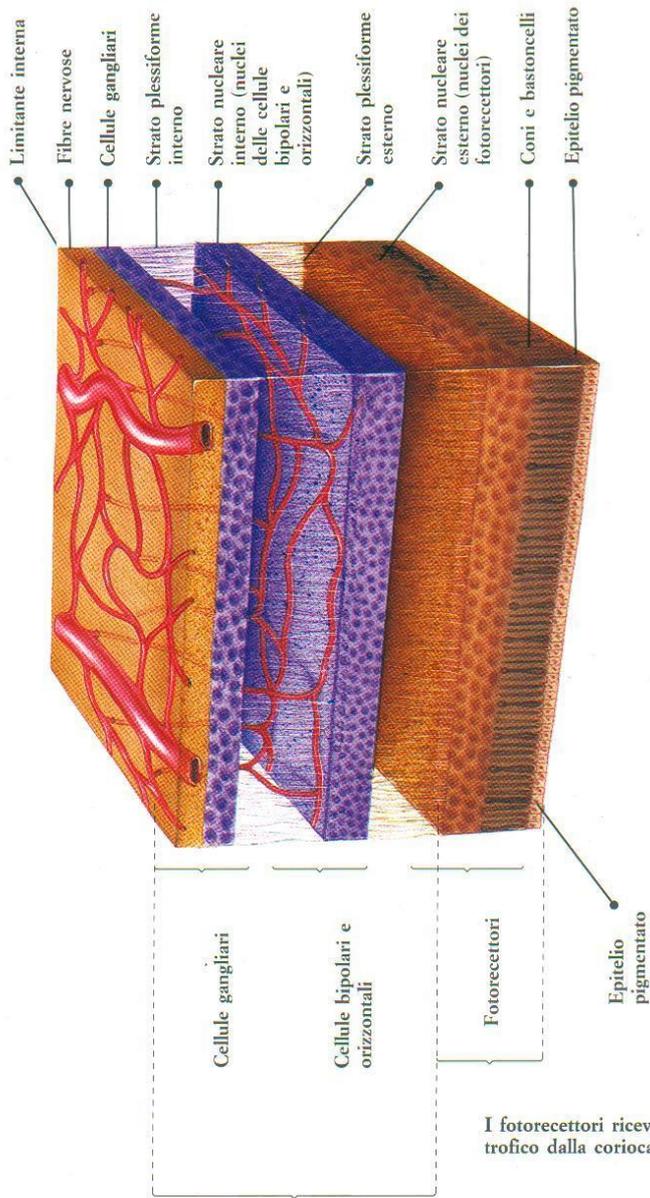
Forma proliferante

neovasi della retina, del disco ottico, proliferazioni fibrovascolari, emorragie vitreali

CAPILLARE NORMALE

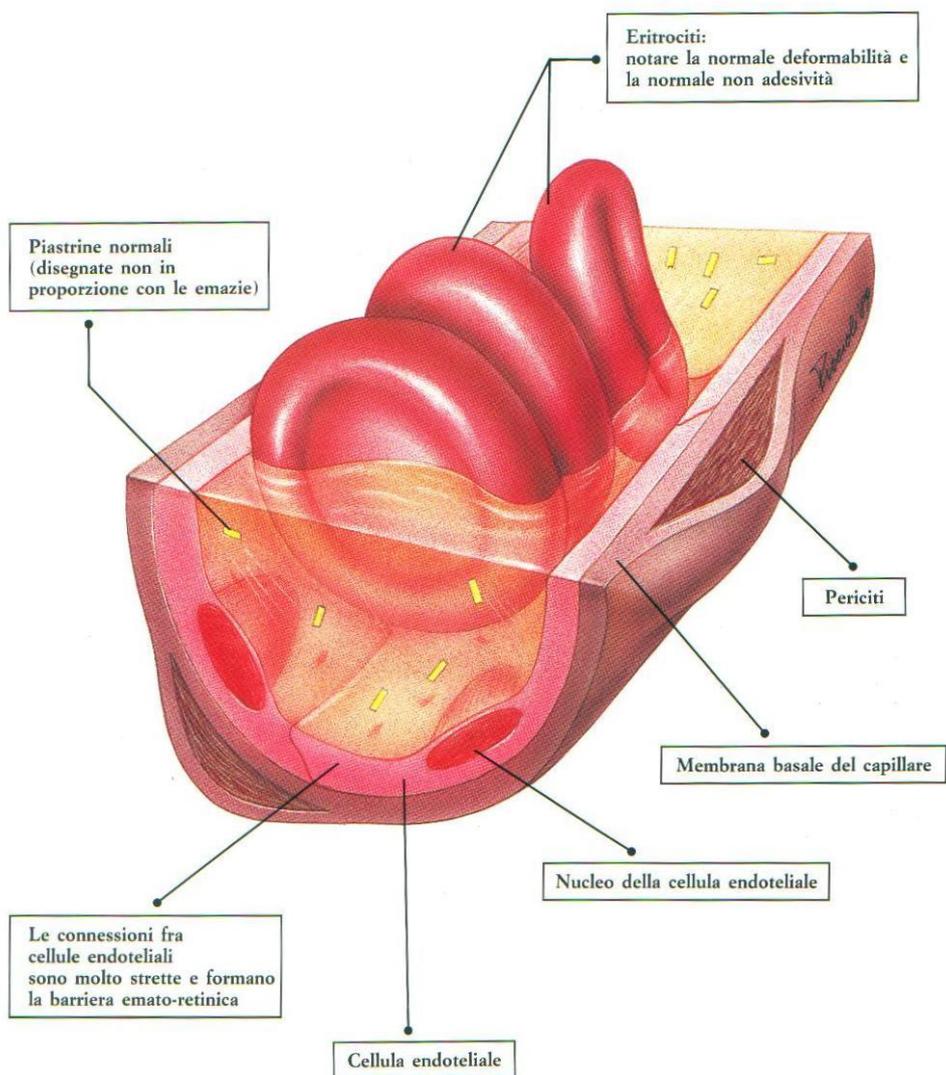


RETINA NORMALE

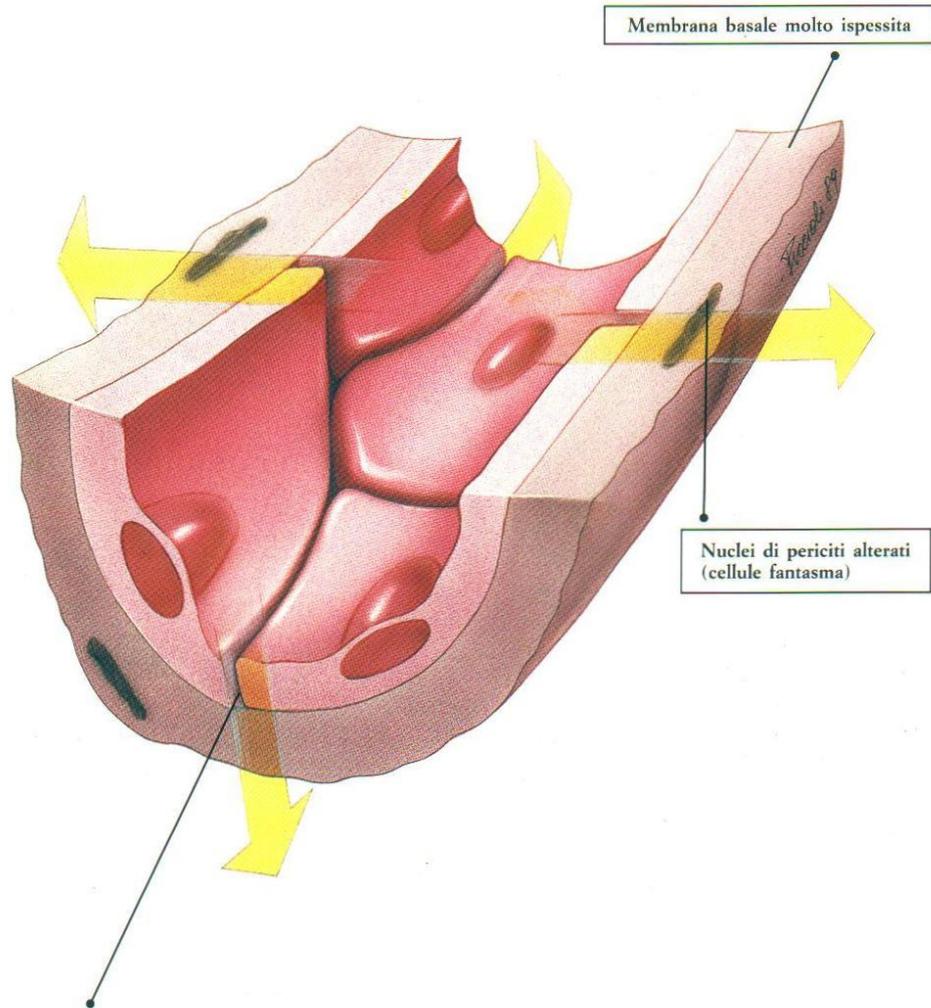


Area irrorata dalle arterie retiniche: i capillari formano due strati, uno superficiale l'altro profondo, strettamente collegati. In periferia retinica la rete vascolare si impoverisce

CAPILLARE NORMALE



RETINOPATIA DIABETICA: CAPILLARE ALTERATO

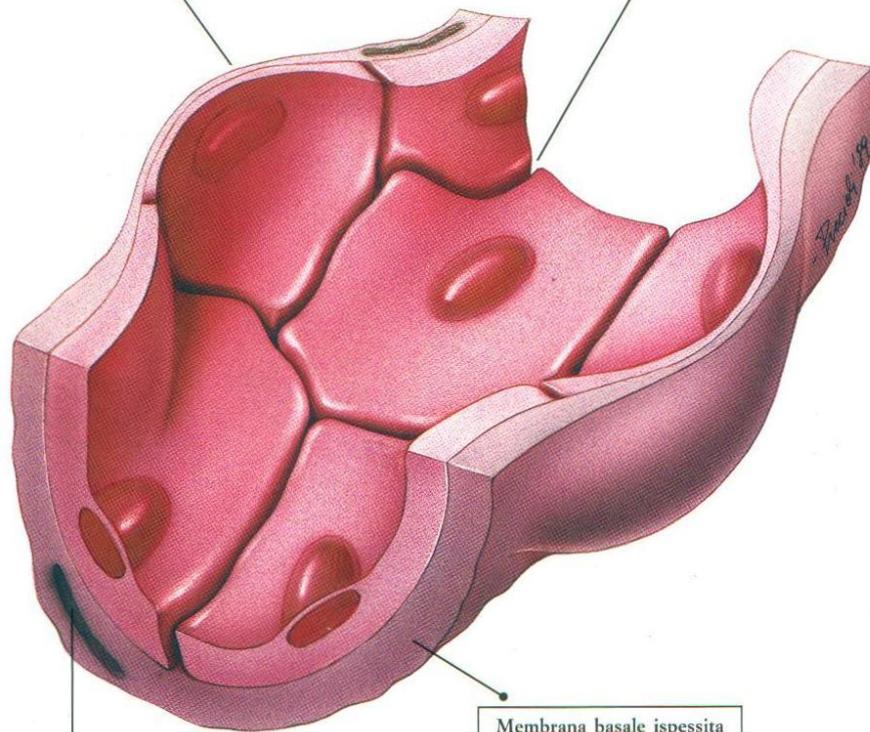


Le alterazioni delle connessioni strette fra le cellule endoteliali determinano un danno alla barriera emato-retinica. I capillari lasciano filtrare fluidi e coloranti (fluoresceina)

RETINOPATIA DIABETICA: CAPILLARE PATOLOGICO

Sfiacamento delle pareti del capillare con formazione di alterazioni microvascolari intraretiniche (IRMA)

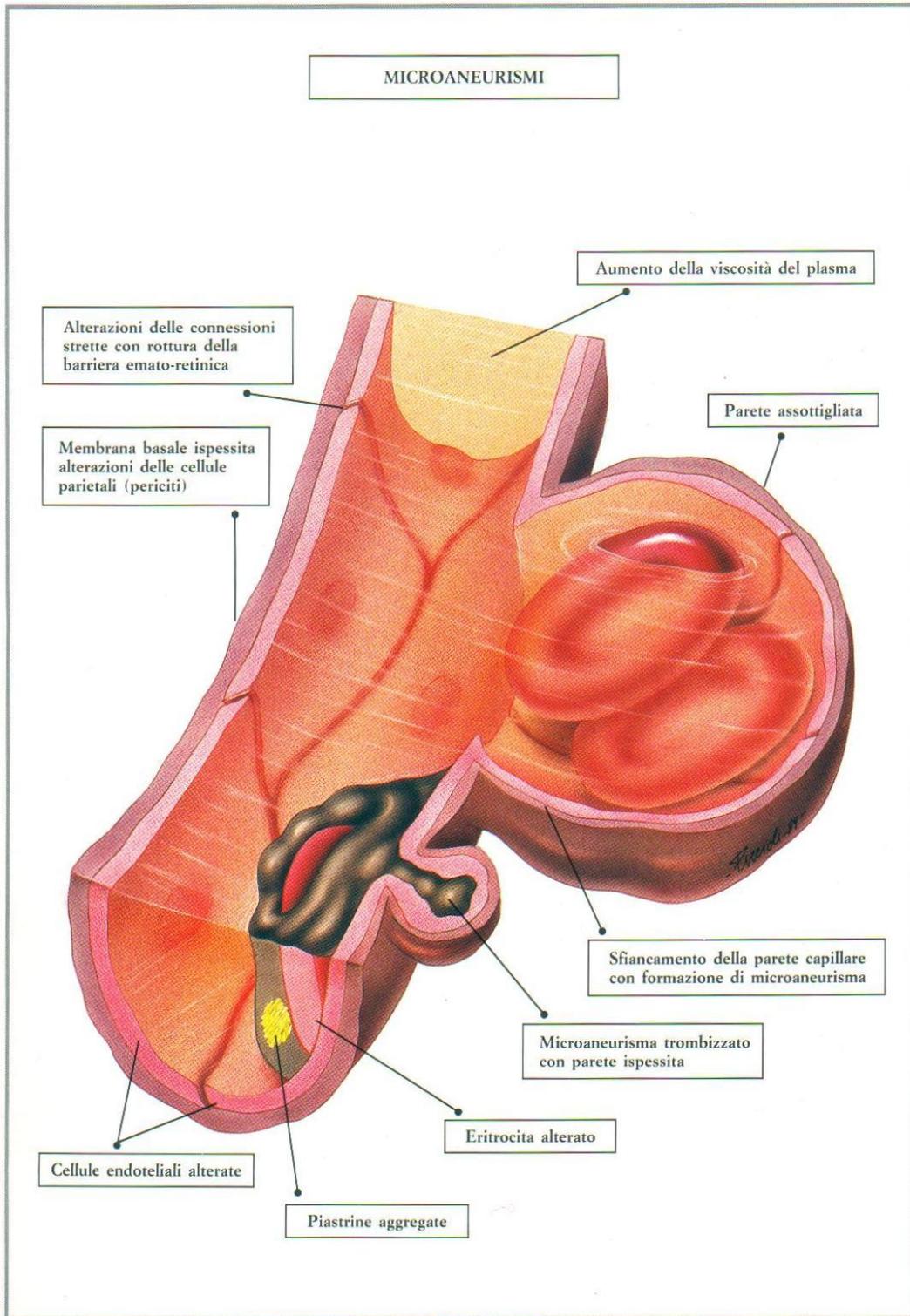
Alterazioni delle connessioni fra le cellule endoteliali con danni della barriera emato-retinica



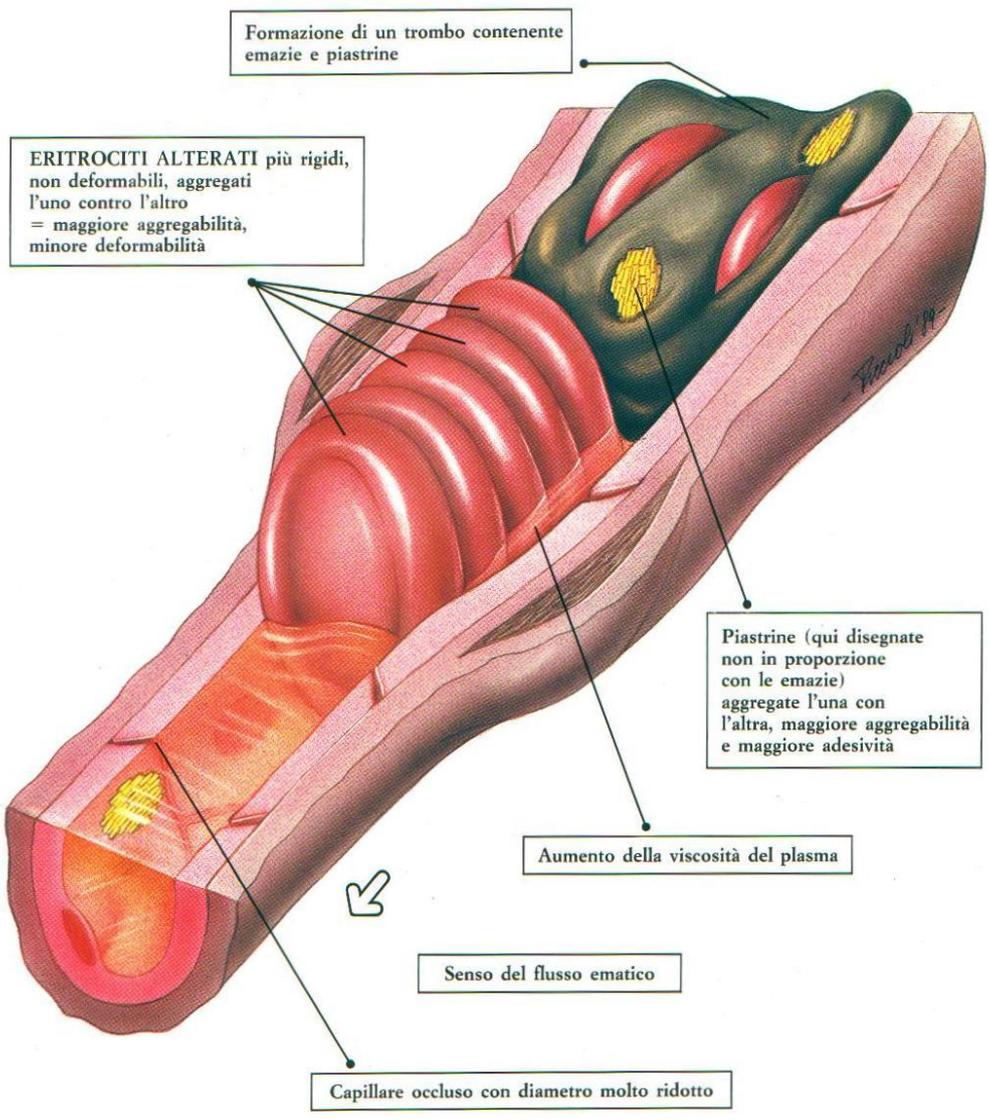
Nuclei alterati

Membrana basale ispessita

MICROANEURISMI



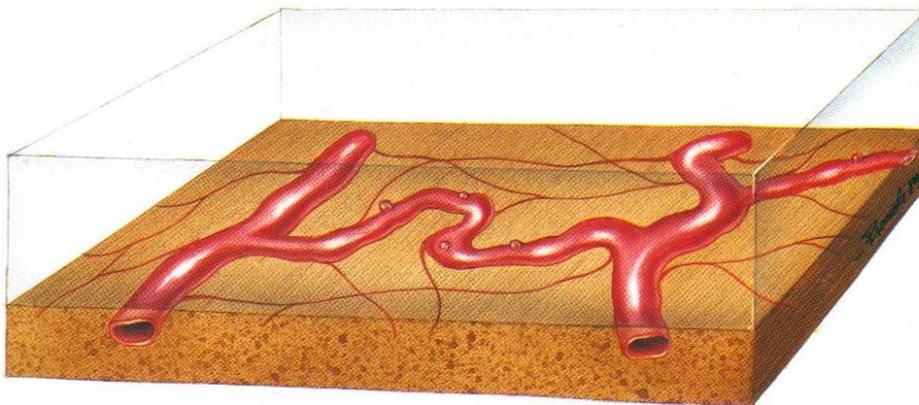
OCCLUSIONE CAPILLARE



ANASTOMOSI ARTERIO-VENOSA



Rappresentazione schematica del letto capillare retinico normale

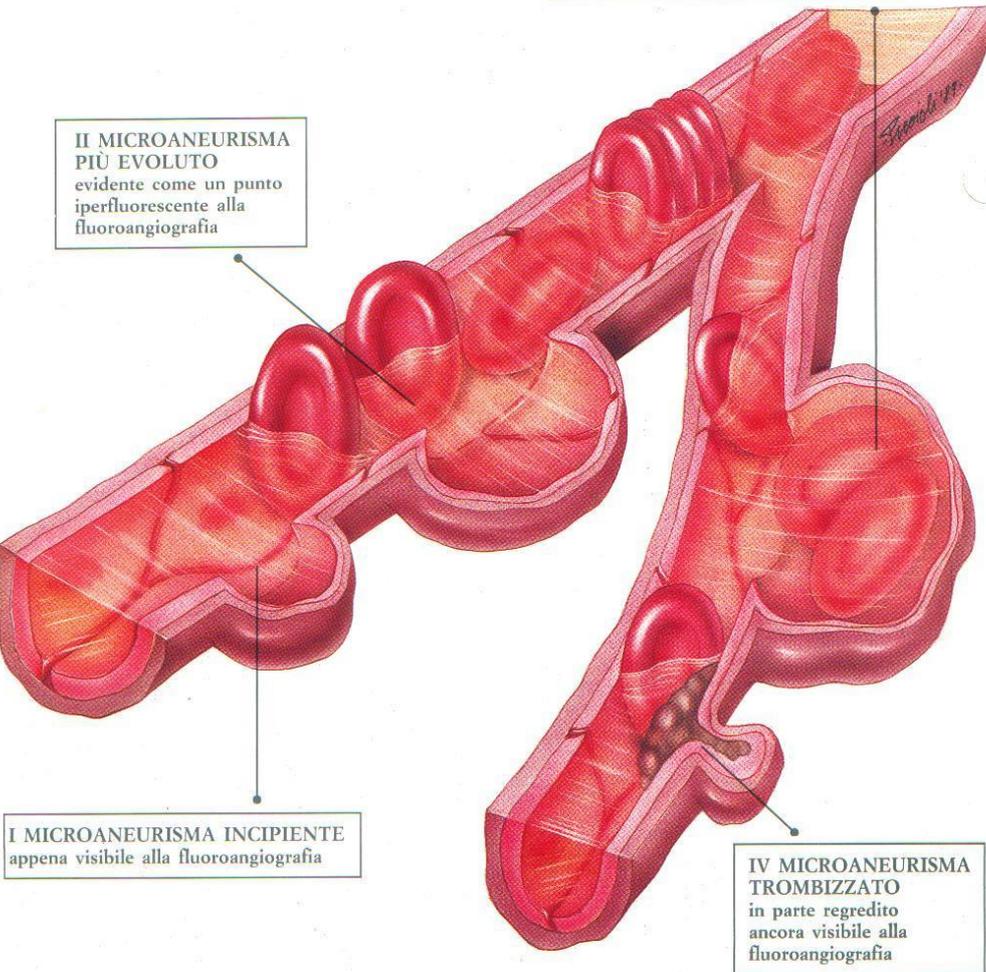


Formazione di una anastomosi arterio-venosa (shunt) a partire da capillari precedentemente normali; gli altri capillari sono chiusi. La comunicazione diretta fra arteriola e venula ha provocato l'aumento di diametro di segmenti di capillari che prima erano di diametro normale.

EVOLUZIONE DEI MICROANEURISMI

III MICROANEURISMA EVOLUTO
CON ALTERAZIONI PARIETALI
marcata diffusione
della fluoresceina. Intorno ad
esso si forma un'area di edema
retinico

II MICROANEURISMA
PIÙ EVOLUTO
evidente come un punto
iperfluorescente alla
fluoroangiografia



I MICROANEURISMA INCIPIENTE
appena visibile alla fluoroangiografia

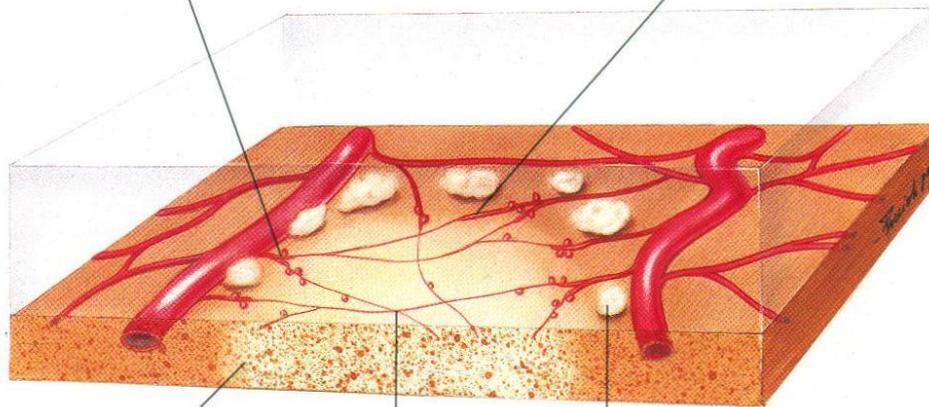
IV MICROANEURISMA
TROMBIZZATO
in parte regredito
ancora visibile alla
fluoroangiografia

*Essi compaiono generalmente a grappoli alla periferia delle aree di ischemia retinica
e si sviluppano a carico del tratto venoso dei capillari. L'esame del fondo evidenzia
dei puntini rossi difficili da distinguere dalle microemorragie.
La fluoroangiografia li evidenzia come punti fluorescenti*

ISCHEMIA RETINICA

Grappoli di microaneurismi si formano alla periferia dell'area di ischemia. Certi Autori suppongono che si tratti di un tentativo di rivascularizzazione

Capillari tronchi al limite con l'area di ischemia



Area di ischemia retinica

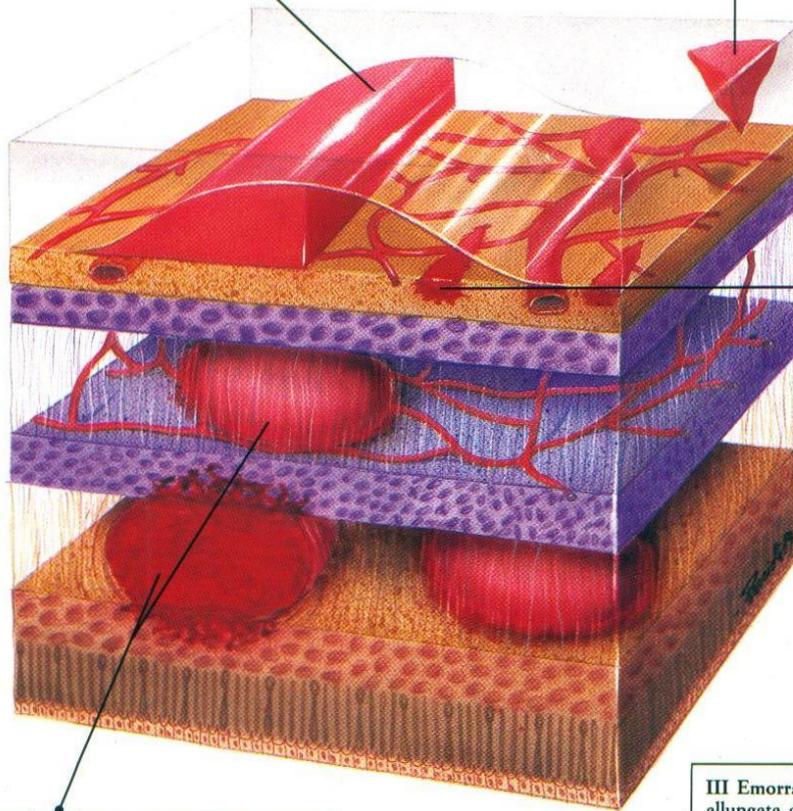
Gli essudati cationosi sono superficiali. Si formano a fronte di lesione delle fibre nervose, non lontano dalle aree di ischemia

Capillari chiusi

EMORRAGIE RETINICHE

II Emorragia preretinica con livello superiore orizzontale

I Emorragia vitreale

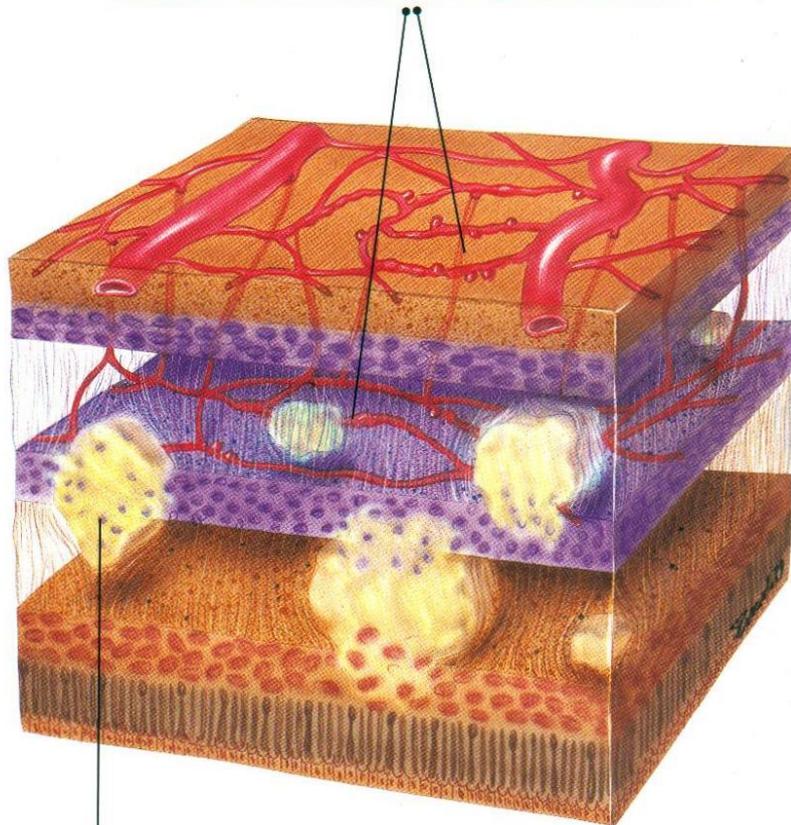


IV Emorragie profonde, rotondeggianti

III Emorragia superficiale allungata a fiamma lungo le fibre nervose

ESSUDATI DURI

Microaneurismi e alterazioni microvascolari intraretiniche (IRMA)

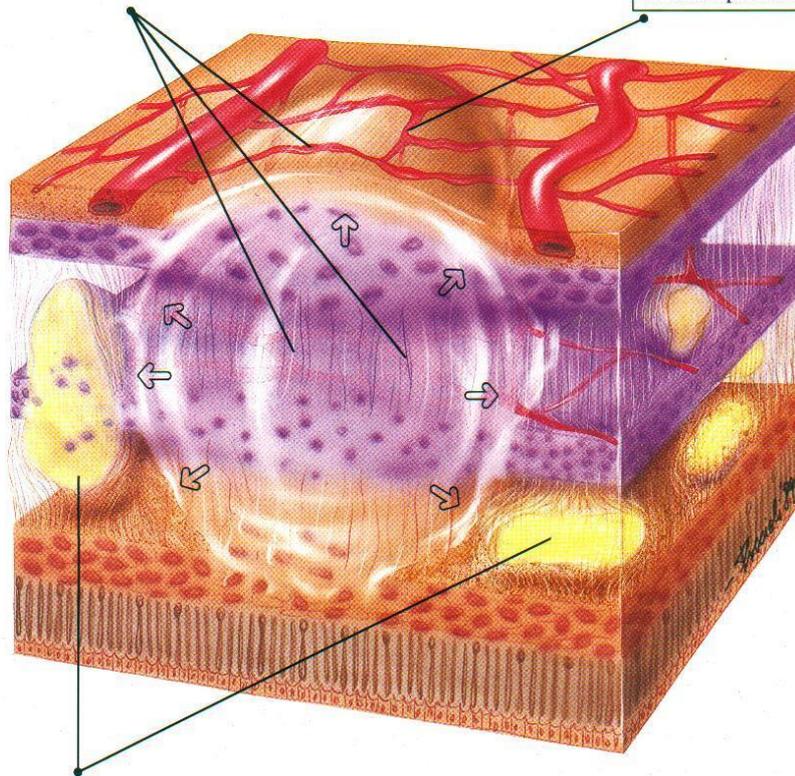


Essudati duri di colorito bianco giallastro, generalmente negli strati profondi (soprattutto plessiforme esterno). Questi essudati interessano strati nucleari e plessiformi e possono distruggere gli elementi cellulari conglobati. Hanno i margini netti ed irregolari e sono formati da depositi lipoproteici

EDEMA RETINICO
Oftalmoscopicamente la retina è pallida ed ispessita

Microaneurismi e alterazioni microvascolari intraretiniche (IRMA).
Queste alterazioni lasciano diffondere i fluidi

Retina ispessita dall'edema



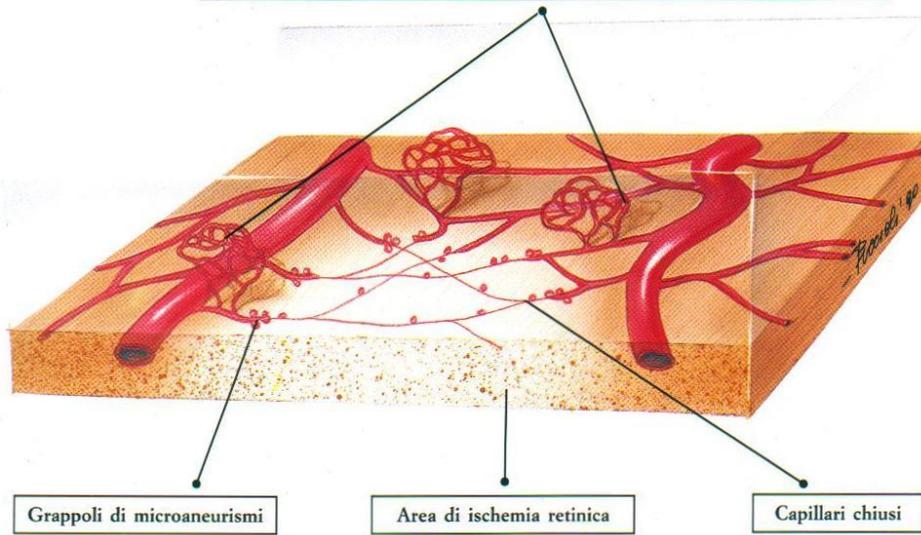
Gli essudati duri si formano al limite fra retina edematosa e retina normale
e possono formare un cerchio di circinnata a distanza dalle IRMA all'origine
dell'edema

Edema retinico: l'ispessimento della retina è dovuto alla diffusione di macromolecole dai capillari della retina. Con la perdita di nuclei delle cellule murali, le connessioni fra cellule endoteliali perdono la loro coesione e larghe molecole come le lipoproteine penetrano nello spazio extra-cellulare e per osmosi provocano l'edema.

La diffusione a partire da lesioni microvascolari provoca, alla periferia dell'area edematosa, al limite con la retina normale, depositi di essudati lipoproteici che precipitano là dove la retina normale riassorbe i liquidi

NEOVASI PRERETINICI
Membrane neovascolari prereticiniche

I neovasi si formano spesso in prossimità delle aree di ischemia, ma possono anche comparire a distanza (papilla, iride, angolo irido-corneale).
Si ipotizza che a livello delle aree di ischemia si formi un fattore neovascolare che stimola la formazione di neovasi

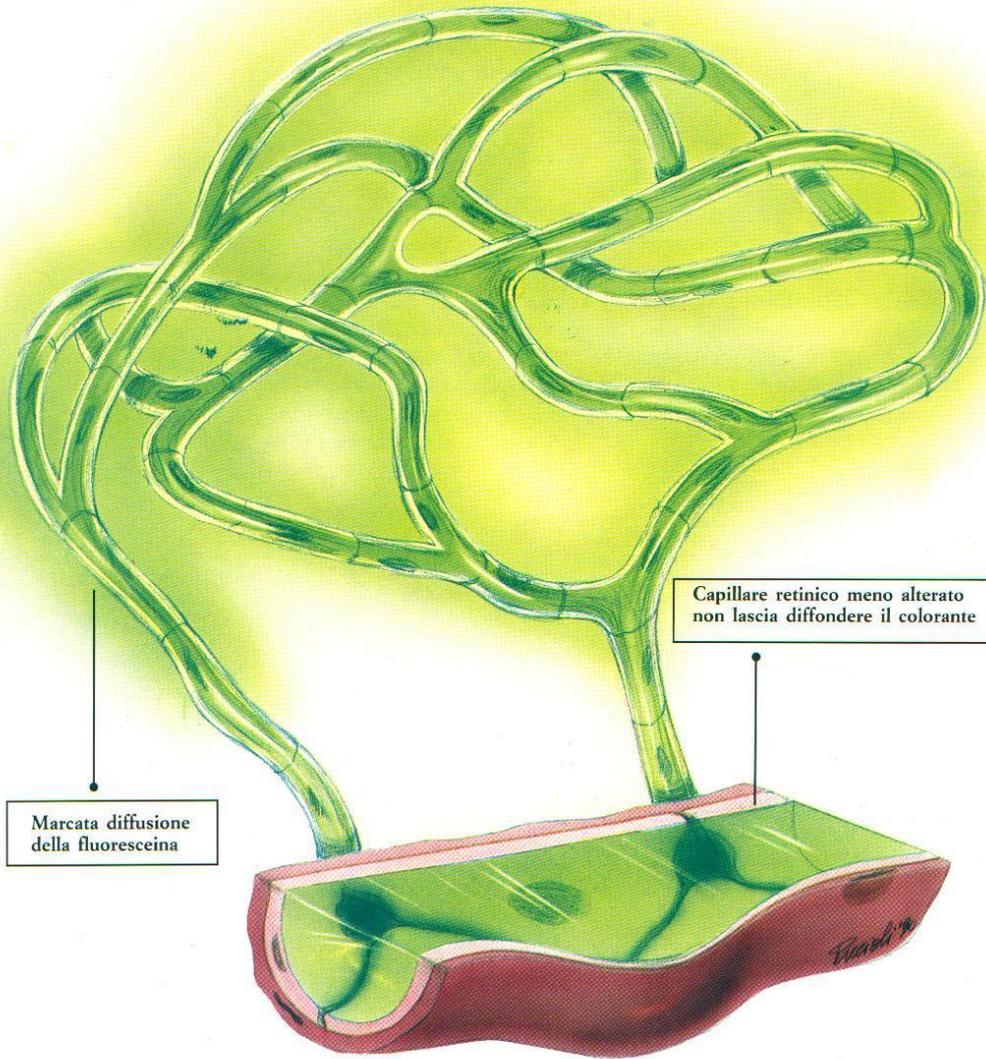


NEOVASI



*Membrana neovascolare preretinica.
I neovasi sono formati da un solo strato cellulare e sono molto fragili.
Danno spesso origine a gravi emorragie.*

DIFFUSIONE DAI NEOVASI

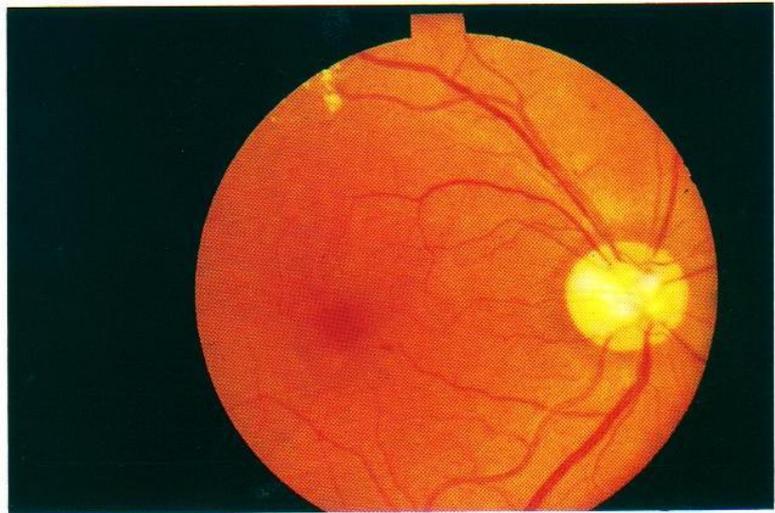


Membrana neovascolare.

Le pareti dei neovasi lasciano diffondere molto precocemente e molto intensamente la fluoresceina. In certi casi la fluoroangiografia permette di evidenziare i vasi afferenti ed i vasi efferenti

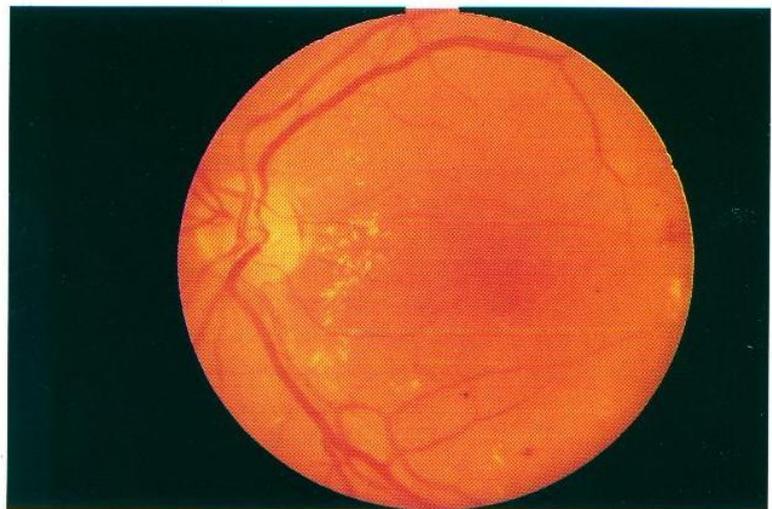
**Retinopatia diabetica
incipiente**

*Rari microaneurismi, rari
essudati, rare microemorragie*



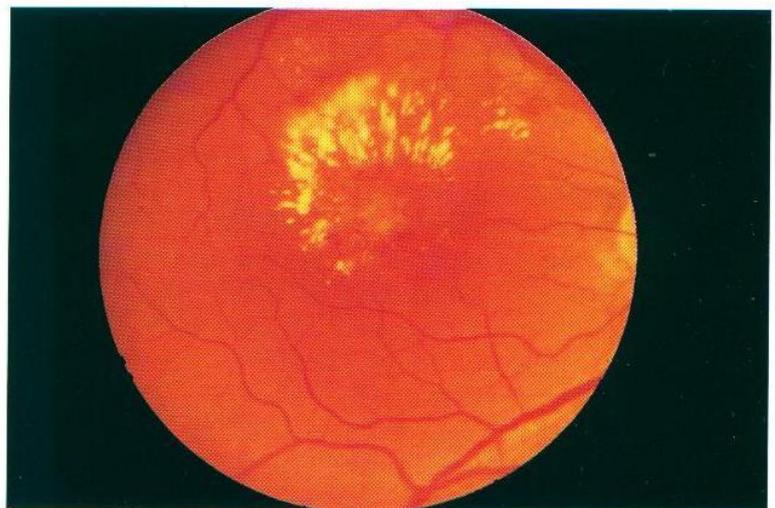
**Retinopatia diabetica non
proliferante**

*Microemorragie,
microaneurismi, essudati. Edema
maculare cistoide*



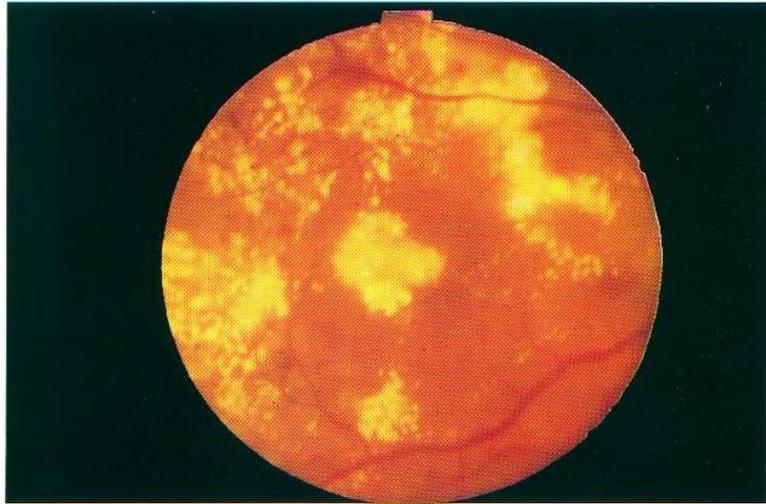
**Retinopatia diabetica non
proliferante**

*Essudati duri lipoproteici
precipitati a distanza di un area
maculare edematosa con
anomalie microvascolari
intraretiniche*



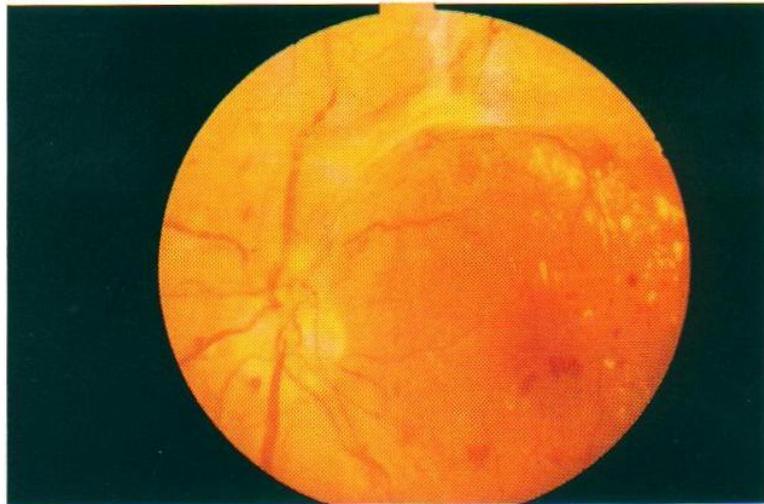
Retinopatia diabetica non proliferante

*Presenza di estesi essudati duri.
L'area maculare è occupata da
una placca fibrosa che determina
una grave alterazione funzionale:
cecità legale*



Retinopatia diabetica proliferante

Gliosi e neovasi lungo l'arcata vascolare superiore, neovasi prepapillari, emorragie ed essudati al polo posteriore



RETINOPATIA DIABETICA NON PROLIFERANTE

Ansa venosa determinata da una piccola trazione vitreale localizzata

Anastomosi artero-venosa

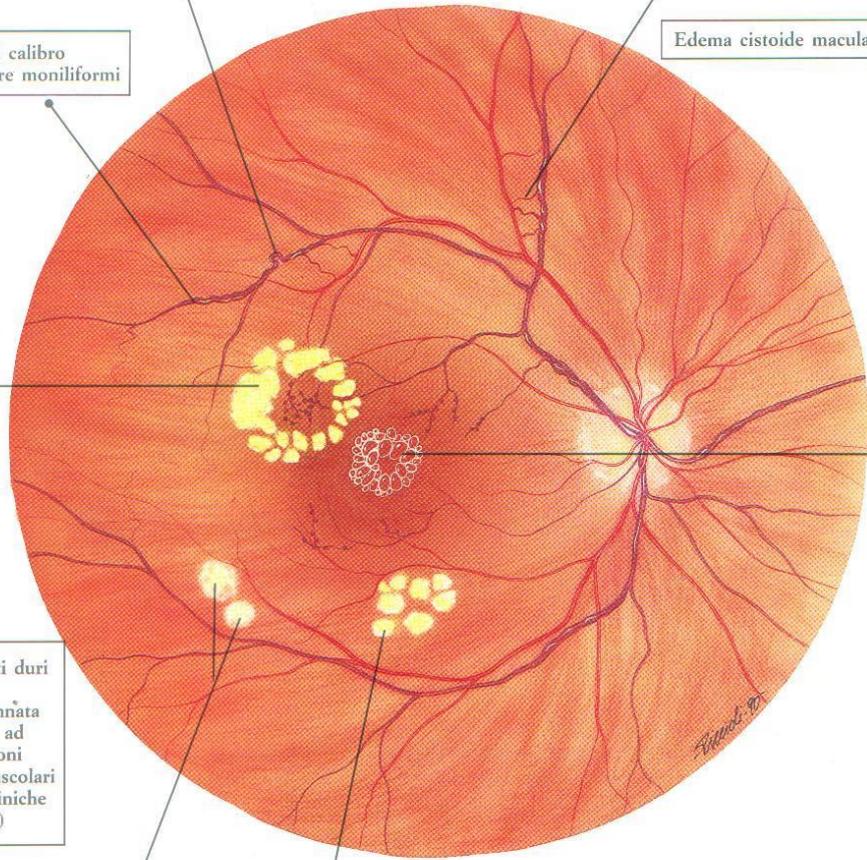
Vene di calibro irregolare moniliformi

Edema cistoide maculare

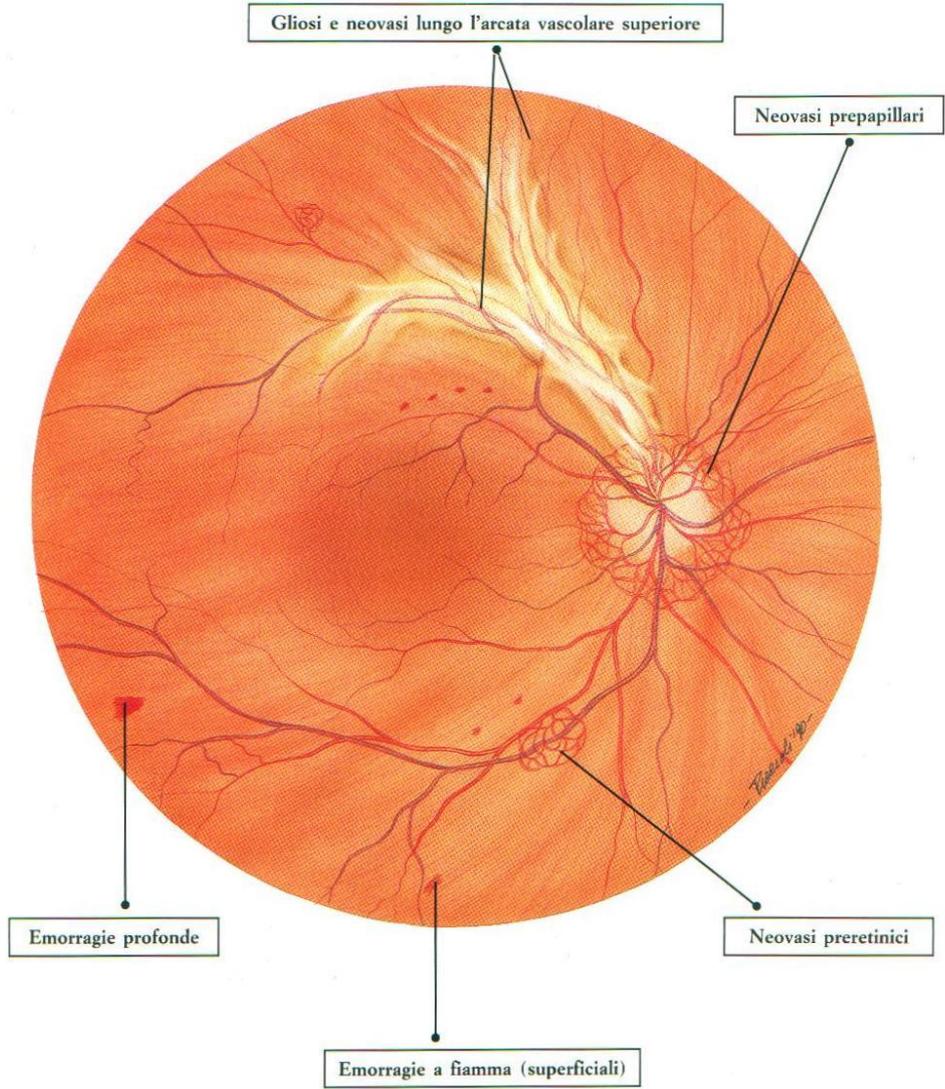
Essudati duri anello di circinnata intorno ad alterazioni microvascolari intraretiniche (IRMA)

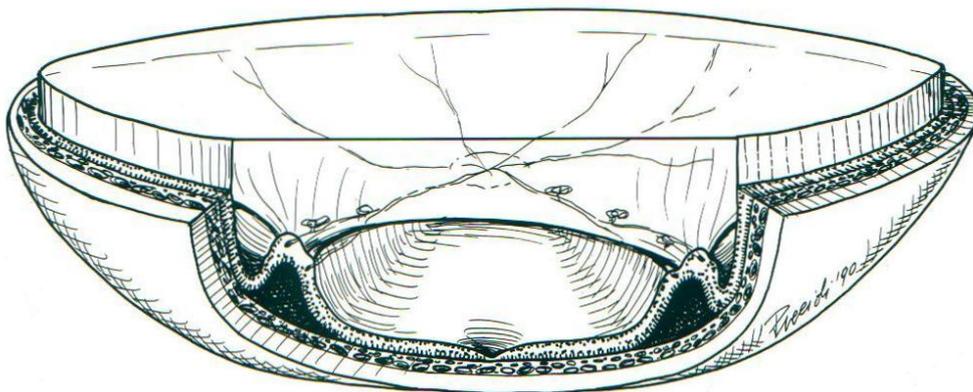
Essudati cotonosi

Essudati duri



RETINOPATIA DIABETICA PROLIFERANTE





Distacco retinico anulare.

Presenza di trazioni vitreo-retiniche a livello delle arcate vascolari. I distacchi retinici sono prima localizzati in media periferia, ma si estendono in seguito diventando anulari. Solo la vitrectomia può risolvere questi casi

CONCLUSIONI

Non è attualmente possibile una prevenzione efficace della retinopatia diabetica in ragione dell'insufficienza delle nostre conoscenze sulla patogenesi della microangiopatia. Il compito dell'oculista è dunque di seguire l'evoluzione delle alterazioni retiniche e di tentare di migliorare la prognosi.

Nei soggetti con buon equilibrio della malattia diabetica, l'evoluzione della retinopatia sembra migliore; il soggetto diabetico deve pertanto tentare, in collaborazione con il diabetologo, il medico di famiglia e l'oculista, di ottenere l'equilibrio metabolico migliore possibile.

Il diabetologo predispone la terapia e chiede la visita oculistica.

Il medico di famiglia segue la terapia e il controllo metabolico del diabete.

L'oculista, che controlla ogni sei mesi il fondo oculare, esegue ogni due anni la fluoroangiografia e decide di un eventuale trattamento fotocoagulativo.

Il trattamento fotocoagulativo ha migliorato la prognosi della retinopatia diabetica, modificando totalmente l'evoluzione spontanea dell'affezione. In attesa di un trattamento medico che permetterà in futuro un'efficace prevenzione della retinopatia, è indispensabile che il paziente diabetico possa usufruire di una terapia Laser tempestiva.