

L'Edema Maculare Diabetico

Terapia Medica (sartani - rosiglitazone)

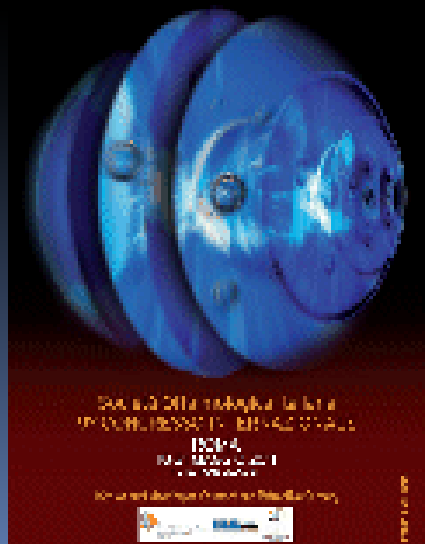
Fabrizio I. Camesasca

Istituto Clinico Humanitas

*Non ho interessi finanziari
nel materiale discusso*

ISTITUTO CLINICO
HUMANITAS

Istituto di Ricovero e Cura
a Carattere Scientifico



Terapia Medica dell'Edema Maculare Diabetico

Razionale

- La retinopatia diabetica è una importante complicazione a livello microvascolare del diabete, ed è la **principale** causa di **cecità** nell'età **lavorativa** nei Paesi Occidentali
- Sono stati dimostrati gli effetti benefici di un accurato controllo della **glicemia**, dell'**ipertensione**, e della dislipidemia

(DO DV, Am J Ophthalmol, 2005)

(Mohamed Q, JAMA, 2007)

(Raskin P, Diabetes Care, 2008)

Terapia Medica dell'Edema Maculare Diabetico

Razionale

- Quasi tutti I pz con Diabete di Tipo I sviluppano retinopatia diabetica dopo 15-20 aa di malattia, ed il 20-30% progredirà sino alla cecità legale
- Più del 60% dei pz con Diabete di Tipo II svilupperanno retinopatia
- Nel 2030 potremmo avere 360 milioni di diabetici
- L'edema maculare è la principale causa di perdita del visus legata al diabete

(Wilkinson-Berka JL, ScientificWorldJournal, 2008)

Terapia Medica dell'Edema Maculare Diabetico

Razionale

- Il trattamento laser **DISTRUGGE** il tessuto retinico
- L'aver a disposizione una efficace terapia medica dell'edema maculare rimane un obiettivo importante

(DO DV, Am J Ophthalmol, 2005)

Sartani ? Spartani ?



Sartani: controllo dell'ipertensione

- **Candesartan**: angiotensin type I receptor blocker
- I prodotti terminali della glicosilazione (AGE) ed il sistema **renina-angiotensina** (RAS) giocano un ruolo importante nello sviluppo della retinopatia diabetica
- Meccanismo non ancora chiarito
- Enzima critico per la detossificazione degli AGE:
Glioalase-I (GLO-I)
- GLO-I viene inibito dall'angiotensina II
- Candesartan sblocca questo squilibrio

(Miller Ag, Diabetes, 2010)

Sartani

- Studio **DIRECT**: DIabetic Retinopathy Candesartan Trials – 2005
- Razionale: il blocco del sistema RAS si è dimostrato superiore ad altre terapie antipertensive nel ridurre la progressione della nefropatia, ma per la retinopatia ?
- Un blocco precoce del sistema renina angiotensina (RAS) non rallenta la progressione della nefropatia diabetica, ma rallenta quello della retinopatia

(Sjoilie AK, J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2005)

(Mauer M, N Engl J Med, 2009)

(Clermont A, J Hypertens Suppl, 2006)

Sartani - DIRECT

- Diabetici tipo I

Candesartan appariva (2008) prevenire l'insorgenza della retinopatia, ma non ne migliorava il decorso una volta che si era instaurata

Dopo 5 aa:

- la riduce di incidenza (1-2 livelli di severità(ETDRS) nel 18%) (3 livelli di progressione nel 35%)

(Chaturvedi N, Lancet, 2008)

(Wright AD, Eye, 2010)

Sartani - DIRECT

- Diabetici Tipo II
 - Candesartan migliora la retinopatia lieve o moderata
- Dopo 5 aa:
 - veniva indotta la regressione nel 34% dei casi

(Chaturvedi N, Lancet, 2008)

(Wright AD, Eye, 2010)

Tiazolidindioni (TZD) - Glitazoni

Cosa ci sta sotto ??



Glitazoni (Tiazolidindioni)

- Troglitazone, **Pioglitazone**, Rosiglitazone maleato
- Agonisti del **PPARgamma** introdotti negli aa **2000**.
 - Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
 - Recettore nucleare che funge da fattore di trascrizione, legato da:
 - 15-deoxy-Delta 12, 14-prostaglandin J2 (in natura)
 - Attivano una molecola che attiva geni che regolano molecole che inducono l'azione insulino-mediata
 - inducono differenziazione adipociti, regolano l'omeostasi del glucosio, inibiscono macrofagi e monociti, inibiscono la proliferazione di cellule tumorali

Glitazoni: controllo della glicemia

- Classe di antidiabetici orali
- Potenziano selettivamente o mimano in parte alcune azioni dell'insulina
- Riducono la resistenza all'insulina
- Inducono un lento effetto

antiiperglicemico

(Shen LQ, Arch Ophthalmol 2008)

(Day C, Diabet Med, 1999)

(Lebovitz HE, recent Prog Horm Res, 2001)

Glitazoni (Tiazolidindioni)

- Riducono la concentrazione in circolo di insulina, trigliceridi, acidi grassi non esterificati
- Possibile azione antiangiogenica
- Utilizzati nella terapia del diabete di II Tipo, e della sindrome dismetabolica
- Possibile l'associazione con metformina

(Shen LQ, Arch Ophthalmol 2008)

(Day C, Diabet Med, 1999)

(Derosa G, J Clin Pharm Ther, 2006)

Glitazoni e Retinopatia

- Il Rosiglitazone può ritardare l'insorgenza della retinopatia diabetica proliferante
- Può aumentare la sopravvivenza delle cellule retiniche
- Inibisce la proliferazione delle cellule micro- e macrovascolari
- Può rientrare nella cascata degli antiVEGF

(Shen LQ, Arch Ophthalmol 2008)

(Doonan F, J Neurochem, 2009)

(Artwohl M, Diabetologia, 2005)

(Murata T, Arch Ophthalmol, 2001)

Glitazoni (Tiazolidindioni)

- Ogni glitazonide ha la propria struttura chimica peculiare
- Ognuno ha i propri effetti collaterali
- Il Troglitazone è stato ritirato dal commercio per il suo effetto epatotossico

(Lebovitz HE, Diabetes Metab Res Rev, 2002)

Glitazoni (Tiazolidindioni)

- Effetti collaterali **sistemici**
 - **Ritenzione idrica** nel 5-10% dei casi
 - Aumento di peso
 - Regredisce con interruzione della terapia
 - Possibile scompenso cardiaco
 - ipoglicemia in combinazione con altri ipoglicemizzanti
 - aumentano LDL e colesterolo
 - rischio di fratture ossee

(Nyssen V, Bull Soc Belge Ophtalmol 2009)

(Tatti P, Clin Drug Investig 2008)

(Ryan EH, Retina 2006)

(Liazos E, Diabet Med, 2008)

(Rizos CV, Expert Opin Drug Saf, 2009)

Glitazoni (Tiazolidindioni)

- Effetti collaterali **oculari**
 - **Inducono** edema maculare – regredisce dopo l'interruzione
 - Associazione controversa
 - Bene non trattare con glitazoni pz con edema maculare
 - Recente smentita dallo studio ACCORD, eye substudy
 - (Ryan EH, Retina 2006)
 - (Liazos E, Diabet Med, 2008)
 - (Fong DS, Am J Ophthalmol, 2009)
 - (Ambrosius WT, Arch Ophthalmol, 2010)

Conclusioni

- E' dimostrato che un livello di Hb glicata del 7% è associato a minor incidenza di retinopatia
- L'Oculista deve porre delle domande al paziente diabetico con retinopatia:
 - Chi la segue per il diabete ?
 - Com'è la sua glicemia ?
 - Con quale frequenza controlla la sua glicemia ?
 - Com'è la sua emoglobina glicata ?

Conclusioni

- Il **Rosiglitazone** può ritardare l'insorgenza della retinopatia diabetica proliferante, ma va utilizzato con cautela nei pz con edema maculare
- **Candesartan** previene l'insorgenza della retinopatia nel Diabete di Tipo I e può essere utilizzato per curare gli stadi iniziali nel Diabete di Tipo II

(DO DV, Am J Ophthalmol, 2005)

(Wright AD, Eye, 2010)

Grazie per l'Attenzione !!

UOC Oculistica
Istituto Clinico Humanitas
Milano

