

# L'Edema Maculare Diabetico

Terapia Medica (sartani - rosiglitazone)

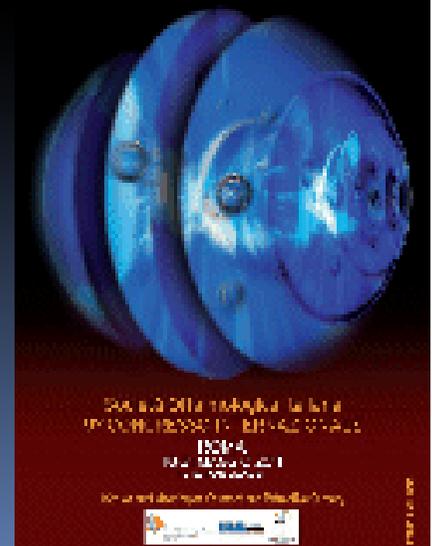
Fabrizio I. Camesasca

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:  
Glioxalase-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**

