



Roma, 8-11 novembre 2018

# 17° Congresso Nazionale AME Joint Meeting with ACE Italian Chapter Minicorso Metabolico 6



ITALIAN CHAPTER



## Patologie oculari nel diabete: l'ABC per l'endocrinologo

### *Moderatori:*

*A. Blatto, L. Gagliardi*

### *Relatori:*

*S. Amodeo  
E. Gabellieri  
V. Novizio  
M. Vitale*



Roma, 8-11 novembre 2018

# Patologie oculari nel diabete: l'ABC per l'endocrinologo



ITALIAN CHAPTER



## Real Clinical Practice



Associazione Medici Endocrinologi

## 17° Congresso Nazionale AME Joint Meeting with AAACE Italian Chapter

### Update in Endocrinologia Clinica

ROMA 8 - 11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

**Enrico Gabellieri**

***SC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo***

***ASO Alessandria***





Roma, 8-11 novembre 2018

# Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

ASTRAZENECA, BOEHRINGER INGELHEIM, MSD, NOVO NORDISK  
SANOFI, SERVIER, TAKEDA



Roma, 8-11 novembre 2018

# Signora Anna:

## Prima visita diabetologica maggio 2016



ITALIAN CHAPTER



### Anamnesi

- 64 anni
- Vive con il marito
- Non fumatrice
- Menopausa 52 anni
- **Obesa/Sovrappeso**
- **Alimentazione irregolare**
- **Scarsa attività fisica**
- Segretaria in pensione

- **DM in precedenza**
- **Storica familiarità per DM tipo2 (padre)**
- **Nessuna terapia farmacologica**
- **Sintomi lamentati: poliuria, polidipsia, calo ponderale di 10 Kg in 6 mesi, calo visus**

### Esame obiettivo

Altezza 162 cm, peso 72 kg, BMI 27.5 kg/m<sup>2</sup>,  
 Circonferenza vita 106 cm.  
 P.A. 130/80 mmHg, F.C. 96 bpm, SatO2 96% in  
 ambiente.  
 Mucose rosate, lingua disidratata; addome globoso  
 e adiposo, trattabile; MV presente su tutto  
 l'ambito, non rumori aggiunti; toni cardiaci validi  
 tachicardici, pause libere; non edemi declivi,  
 polsi periferici validi

### Esami biochimici

- **Glicemia 355 mg/dl\***, HbA1c 14.3%\*
- Na 148 mEq/l, K 3.4 mEq/l
- Hb 14 g/dl, MCV 88 fl
- AST 39 UI/l, ALT 55\* UI/l, gammaGT 58\* UI/l
- Creatinina 0.95 mg/dl
- Col. totale 250\* mg/dl, HDL 40 mg/dl, **trigliceridi 280\* mg/dl**, LDL calc. 154\* mg/dl
- TSH 2.5 microUI/ml
- **Esame urine: glicosuria +++++, proteinuria +**

**NON ESEGUIVA ESAMI EMATOCHIMICI DA 5 ANNI**  
**Glicemia del 2011: 118 mg/dl**





Roma, 8-11 novembre 2018

# Signora Anna:

## Prima visita diabetologica Maggio 2016



ITALIAN CHAPTER



### Terapia impostata:

Terapia insulinica multi-iniettiva basal-bolus:

- Insulina lispro 4 UI a colazione, 6 UI a pranzo, 4 UI a cena
- Insulina glargine 12 UI alle ore 21

Consigliato il monitoraggio dei valori pressori: se PA non a target (< 140/90mmHg), consigliato al curante l'avvio di ramipril 5 mg/die

### Esami richiesti

ECG, Ecografia addome, Fundus oculi, Ab anti-GAD

In seconda battuta Ecodoppler TSA ed Ecocardiografia

### Esito di alcuni esami richiesti

ECG: RS, tracciato nei limiti di norma

ETG addome: steatosi epatica

Ab anti-GAD: negativi

Ecodoppler TSA: ispessimento intimale

Ecocardiografia: FE 67%, minimo prolasso mitralico





Roma, 8-11 novembre 2018

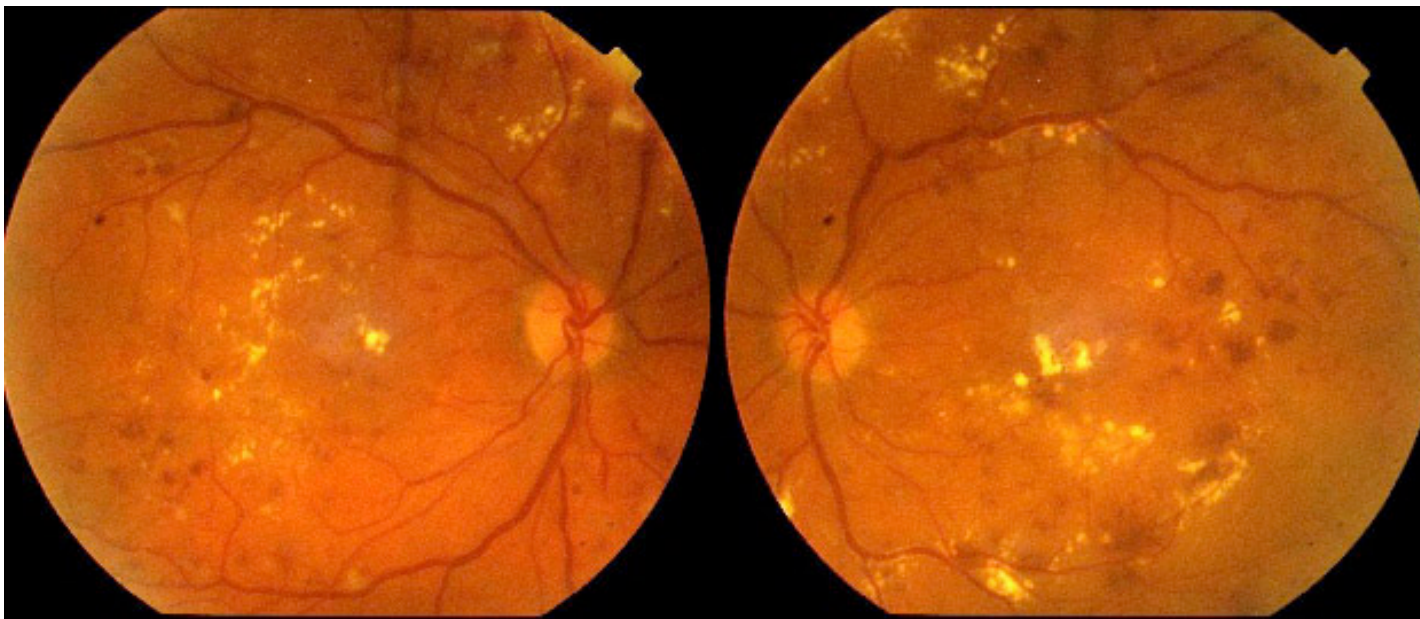
# Esito fundus oculi giugno 2016



ITALIAN CHAPTER



## Fundus oculi





Roma, 8-11 novembre 2018

# OD FLUORANGIOGRAFIA

LUGLIO 2016



ITALIAN CHAPTER



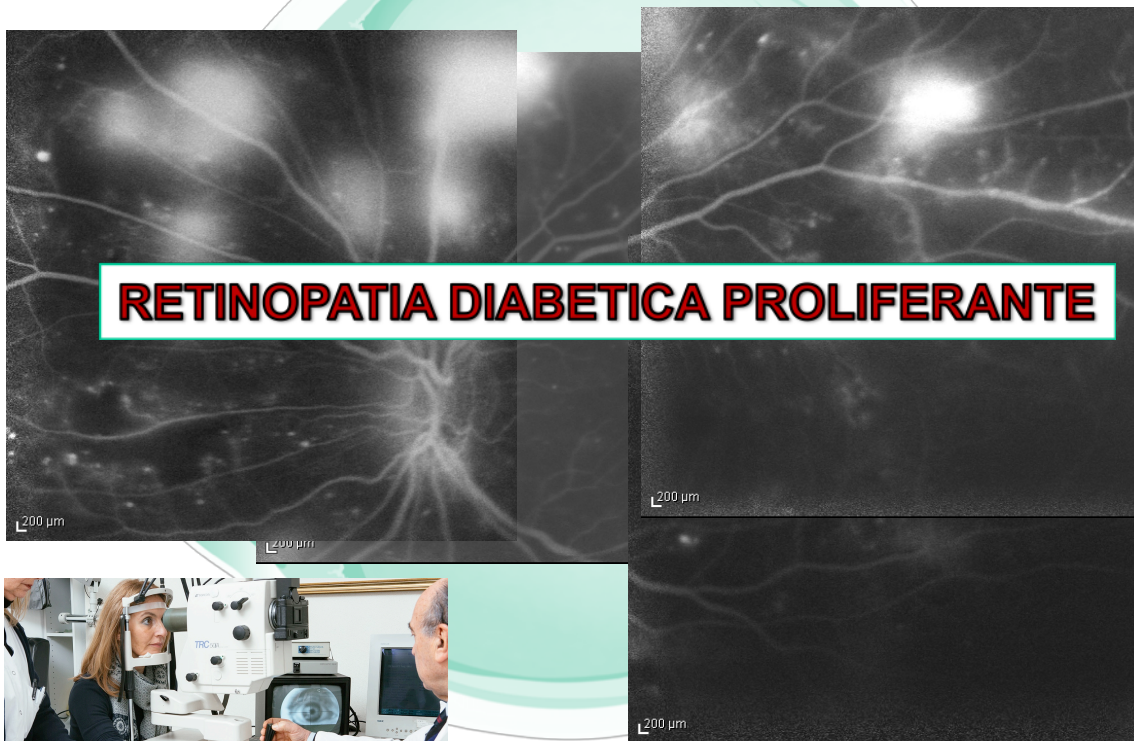




Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER





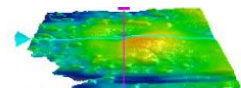
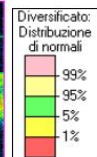
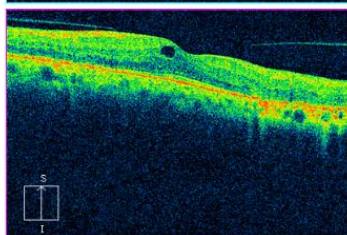
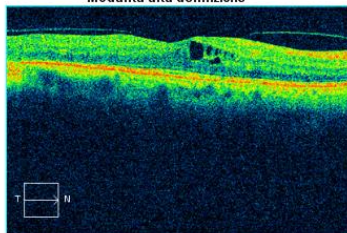
Roma, 8-11 novembre 2018

ITALIAN CHAPTER

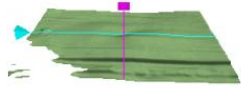
OD

Sovrapposizione: ILM - RPE Trasparenza: 50 %

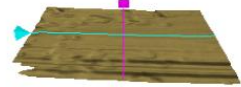
Modalità alta definizione



ILM - RPE



ILM

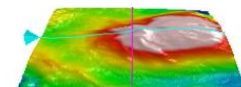
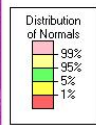
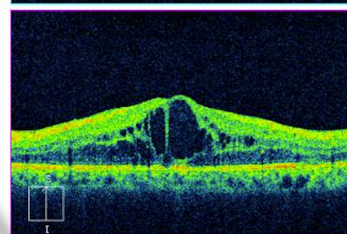
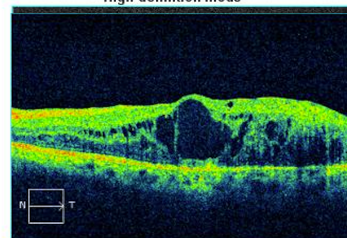


RPE

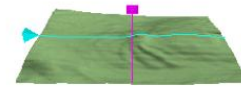
	Spessore del campo secondario centrale (µm)	Volume del cubo (mm³)	Spessore medio cubo
ILM - RPE	325	10,1	

OS

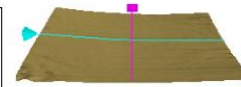
High-definition mode



ILM - RPE



ILM



RPE

	Central Subfield Thickness (µm)	Cube Volume (mm³)	Cube Average Thickness (µm)
ILM - RPE	567	14.5	402

Commenti

Firma del medico

SW Ver. 6.5  
Copyright 2011  
Carl Zeiss Med  
All Rights Reserved  
Pagina 1 di 1

Comments

Doctor's Signature

SW Ver. 4.5.1.11  
Copyright 2009  
Carl Zeiss Medtec, Inc  
All Rights Reserved  
Page 1 of 1



## EDEMA MACULARE FOCALE

## EDEMA MACULARE DIFFUSO



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



**Nel caso della Signora Anna alla diagnosi di Diabete Mellito è già presente una RDP, con edema maculare focale in OD ed edema maculare diffuso in OS**

## **QUESITI:**

**QUANDO FARE LO SCREENING PER RETINOPATIA DIABETICA?**

**QUALI TIPI DI ACCERTAMENTI FARE?**





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



## **17° Congresso Nazionale AME**

Joint Meeting with AAACE Italian Chapter

Update in Endocrinologia Clinica

**Roma, Ergife Palace Hotel**  
**8-11 Novembre 2018**

# MINICORSO METABOLICO 6: LA RETINOPATIA DIABETICA

## QUALI ACCERTAMENTI E QUANDO

V. NOVIZIO



Roma, 8-11 novembre 2018

# Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni NON ho avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario



## Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy

<b>35 studi (1980-2008): 22.896 pazienti diabetici</b>		
Prevalenza	%	IC 95%
RD	34,6	34,5-34,8
RD proliferante	6,96	6,87-7,04
Edema maculare diabetico	6,81	6,74-6,89
RD ad alto rischio	10,2	10,1-10,3

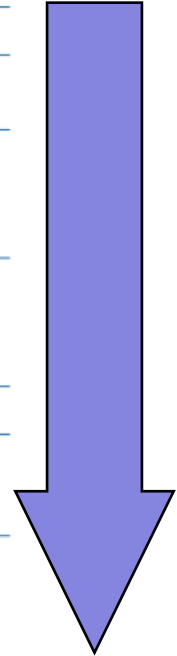
«1 paziente diabetico  
su 3 è affetto da una  
forma più o meno  
grave di RD»



# Scala di gravità della RD (da Wilkinson et al, 2003, mod.)



Stadio clinico	Lesioni retiniche
Non RD	Nessuna lesione
RD non proliferante lieve	Solo microaneurismi
RD non proliferante moderata	Qualsiasi o tutti i seguenti segni: microaneurismi, emorragie retiniche, essudati duri, noduli cotonosi; non associati ad altre lesioni della RD non proliferante grave
RD non proliferante grave (regola 4-2-1)* Definizione U.S.	Qualsiasi fra i seguenti segni e nessun segno di retinopatia proliferativa: gravi emorragie intraretiniche e microaneurismi in tutti e 4 i quadranti beading venoso** significativo in 2 o più quadranti IRMA moderata in 1 o più quadranti
RD non proliferante grave (regola 4-2-1)* Definizione internazionale	Qualsiasi fra i seguenti segni e nessun segno di retinopatia proliferativa: più di 20 emorragie intraretiniche in tutti e 4 i quadranti beading venoso** significativo in 2 o più quadranti IRMA prominente in 1 o più quadranti
RD non proliferante molto grave	Due o più criteri di RD non proliferante grave
RD proliferante	Uno o più fra i seguenti: neovascolarizzazione emorragie vitreali/pre-retiniche
RD proliferante ad alto rischio	Uno o più fra i seguenti: neovasi sul disco in numero maggiore o uguale a 1/3 dell'area del disco neovasi retinici di dimensione di almeno 1/2 dell'area del disco emovitreo





Roma, 8-11 novembre 2018

## Scala internazionale di severità dell'Edema maculare diabetico (EMD) (da Wilkinson et al, 2003, mod.)



ITALIAN CHAPTER



### Livello di severità dell'edema maculare

### Segni oftalmoscopici

EMD lieve	Ispessimento retinico o essudati duri a livello del polo posteriore, ma distanti dal centro della macula
EMD moderato	Ispessimento retinico o essudati duri che si avvicinano al centro della macula, ma non coinvolgono il centro
EMD severo	Ispessimento retinico o essudati duri che coinvolgono il centro della macula

GIORNALE ITALIANO DI DIABETOLOGIA E METABOLISMO 2018;38:76-82



# RD IN ITALIA



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

## Senato della Repubblica

Legislatura 17 Atto di Sindacato Ispettivo n° 1-00759

Atto n. 1-00759

Pubblicato il 4 aprile 2017, nella seduta n. 799

### SOCIETÀ OFTALMOLOGICA ITALIANA:

La Retinopatia Diabetica è responsabile del 13% dei casi di grave handicap visivo (soggetti con cecità parziale e con cecità totale) comportando un aggravio di spese sanitarie e di impegno sociale rilevante, oltre ai danni morali ed economici, a carico del paziente e della sua famiglia.



Da fonti ISTAT



Roma, 8-11 novembre 2018

# PER UNA CORRETTA GESTIONE



ITALIAN CHAPTER



Prevenzione  
primaria

- Controllo dei fattori di rischio
- Glicemia. Ipertensione arteriosa. Dislipidemia

Prevenzione  
secondaria

- Identificazione precoce della RD

Prevenzione  
terziaria

- Evitare la cecità nei pazienti con RD

La prevenzione attraverso lo screening è irrinunciabile dal punto di vista sia etico che economico



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Prestazione	N. Pazienti	% (N=548.735)	Femmine	Maschi
			N=270.021	N=278.714
Almeno una prestazione qualsiasi	511.272	93,2	93,9	92,5
Glicemia	400.706	73,0	73,2	72,9
Emoglobina glicata	361.465	65,9	64,9	66,8
Creatininemia	343.178	62,5	63,4	61,7
Colesterolo Totale	339.491	61,9	60,9	62,8
Trigliceridemia	332.434	60,6	59,5	61,7
Colesterolo HDL	315.266	57,5	55,9	58,9
Visita specialistica di controllo	216.868	39,5	38,2	40,8
Prima visita specialistica	165.607	30,2	30,6	29,8
Microalbuminuria	169.947	31,0	28,6	33,2
Elettrocardiogramma	141.871	25,9	24,1	27,5
Ecodoppler carotidi	72.796	13,3	11,6	14,9
Visita Oculistica	61.035	11,1	11,2	11,0
Ecodoppler arterioso gambe	40.412	7,4	6,8	7,9

Solo il 25% dei soggetti diabetici viene sottoposto a screening annuale per la retinopatia.

Dati AMD Ottobre 2018

Nel 2010 era del 10%

Frequenza di alcuni indicatori di processo e cura del diabete, da Osservatorio ARNO Diabete Rapporto 2015





Roma, 8-11 novembre 2018

# QUALI ACCERTAMENTI



ITALIAN CHAPTER



- I pazienti con DM devono essere esaminati da un oculista con esperienza specifica per l'esame del fundus oculi in midriasi
  - Grado C; MLE 3
- È possibile l'esame del fondo oculare con il retinografo senza midriasi
  - Raccomandazione AAACE-CHAPTER ITALIA



Roma, 8-11 novembre 2018

# QUALI ACCERTAMENTI



ITALIAN CHAPTER



OFTALMOSCOPIA  
(DIRETTA E/O INDIRECTA)

BIOMICROSCOPIA CON  
PUPILLE DILATATE

RETINOGRAFIA DIGITALE

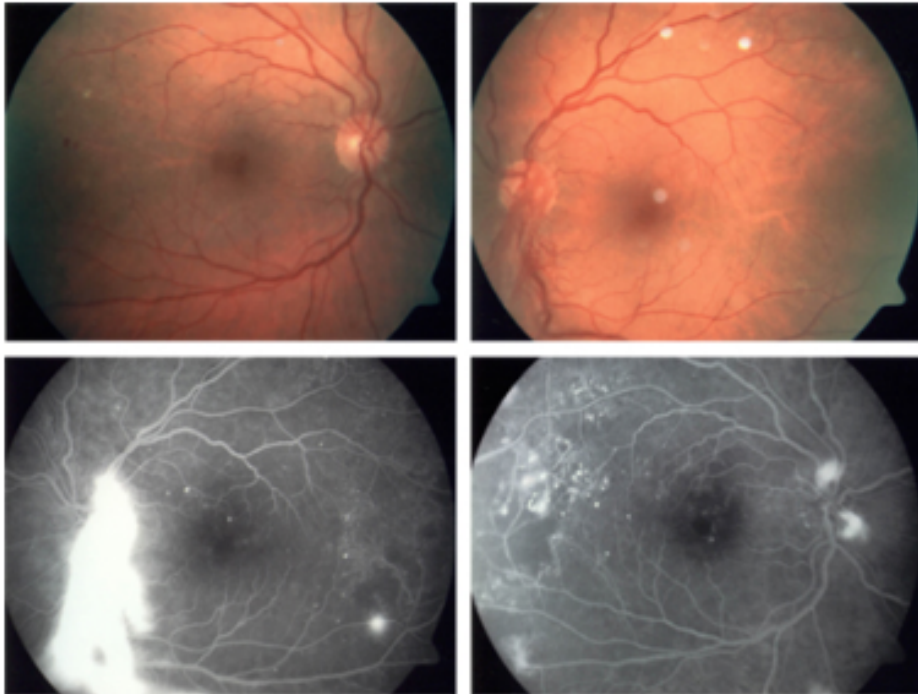


Roma, 8-11 novembre 2018

# FLUORANGIOGRAFIA



ITALIAN CHAPTER



- Non indicata come strumento per la diagnosi della retinopatia diabetica.
- Utile per valutare :
  - alterazioni barriera emato-retinica
  - presenza di aree non perfuse
  - leakage di fluido dai vasi
  - anomalie micro-vascolari
  - presenza di neovasi
- Fondamentale per guidare il trattamento laser nella RDP.
- Sconsigliata in gravidanza.



Tomografia a coerenza ottica (OCT)

Ruolo chiave nella diagnosi e monitoraggio dell'EMD.

Imaging retinico ultra-widefield

Di grandissimo aiuto nella diagnosi e monitoraggio della RD.  
Permette di visualizzare il 90% della superficie retinica in un unico fotogramma.

Angiografia OCT (OCT-A)

Utilizza gli strumenti OCT SENZA INIEZIONE MEZZI DI CONTRASTO.  
Informazioni sia diagnostiche che prognostiche.



# QUANDO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

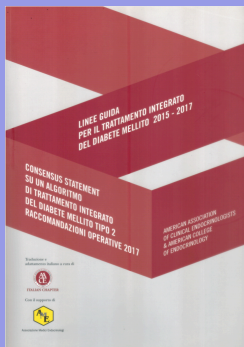


## DMT2

- **Al momento della diagnosi**
  - *Raccomandazione VI A*

## DMT1

- **Entro 5 anni dalla diagnosi**
  - *Raccomandazione VI A*



- DMT2
  - Al momento della diagnosi (da un oculista con esperienza specifica per l'esame del fundus oculi in midriasi):
    - *GRADO C; MLE 3*
- DMT1
  - entro 5 anni dalla diagnosi
    - *Grado C; MLE 3*



Roma, 8-11 novembre 2018

# FREQUENZA CONTROLLI



ITALIAN CHAPTER



- Cadenza annuale; in caso di negatività, il controllo può essere effettuato ogni due anni [Grado B; MLE 2]
- In caso di RD proliferante o in progressione e nei casi trattati con VEGF, il follow-up deve essere condotto ad intervalli minori di 1 anno [Grado C; MLE 3]



Roma, 8-11 novembre 2018

# Classificazione delle lesioni e urgenza della consulenza oculistica



ITALIAN CHAPTER



Sintomi e segni	Diagnosi presuntiva	Azione
<ul style="list-style-type: none"> <li>Assenza di disturbi visivi</li> <li>Nessuna lesione</li> </ul>	Assenza di RD	<i>Rivedere in sede di screening a 12-24 mesi</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Assenza di disturbi visivi</li> <li>Microaneurismi isolati</li> </ul>	RD non proliferante lieve	<i>Rivedere in sede di screening a 12 mesi</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Assenza di disturbi visivi</li> <li>Emorragie isolate e/o microaneurismi e/o essudati duri isolati e a più di un terzo di diametro papillare dal centro della macula</li> <li>Noduli cotonosi non associati ad altri segni di retinopatia non proliferante grave</li> </ul>	RD non proliferante moderata	<i>Rivedere in sede di screening a 6-12 mesi</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Assenza o presenza di disturbi visivi</li> <li>Essudati duri a circinnata o a placca, all'interno delle arcate vascolari temporali</li> <li>Qualsiasi altro reperto che l'osservatore non si senta in grado di interpretare con sicurezza</li> <li>Segni di progressa fotocoagulazione se il paziente non risulta seguito regolarmente da un oculista</li> </ul>	RD non proliferante moderata con possibile DME	<i>Approfondire entro 3-6 mesi in ambiente specialistico</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Assenza o presenza di disturbi visivi</li> <li>Irregolarità venose (a corona di rosario, formazione di anse, sdoppiamenti) e/o</li> <li>Emorragie multiple e/o</li> <li>Noduli cotonosi multipli e/o</li> <li>Anomalie microvascolari intraretiniche (IRMA)</li> </ul>	RD non proliferante grave (preproliferante)	<i>Approfondire entro 3 mesi in ambiente specialistico</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Riduzione dell'acuità visiva non correggibile mediante foro stenopeico</li> <li>Emorragie e/o essudati duri entro un terzo di diametro papillare dalla macula</li> </ul>	Edema maculare clinicamente significativo o Maculopatia ischemica	<i>Approfondire con urgenza in ambiente specialistico</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Neovasi della papilla ottica e/o della retina</li> <li>Emorragie preretiniche</li> </ul>	RD proliferante	<i>Approfondire con urgenza in ambiente specialistico</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Neovasi di grandi dimensioni (&gt;1/3 dell'area papillare) o neovasi associati a emorragie preretiniche</li> </ul>	RD proliferante ad alto rischio	<i>Approfondire con urgenza in ambiente specialistico</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tessuto fibrovascolare retino-vitreale o papillo-vitreale</li> <li>Distacco di retina</li> <li>Rubeosi dell'iride</li> </ul>	Oftalmopatia diabetica avanzata	<i>Approfondire con urgenza in ambiente specialistico</i>



Roma, 8-11 novembre 2018

# GRAVIDANZA

## FATTORE DI SVILUPPO O PROGRESSIONE



ITALIAN CHAPTER

**Le donne con diabete che pianificano una gravidanza dovrebbero essere sottoposte ad un esame completo dell'occhio ed essere informate sui rischi dello sviluppo o della progressione della retinopatia diabetica.**

**VIA**

**Le donne con diabete in gravidanza dovrebbero essere sottoposte ad un esame completo alla conferma della gravidanza e seguite fino al parto (in assenza di lesioni, almeno ogni 3 mesi; in presenza di retinopatia di qualsiasi gravità, a giudizio dell'oculista).**

**VIA**







Roma, 8-11 novembre 2018

# GRAVIDANZA

## FATTORE DI SVILUPPO O PROGRESSIONE



ITALIAN CHAPTER

- Le gestanti diabetiche devono effettuare controlli oculistici più frequenti, sia durante la gravidanza sia nel primo anno post-partum
- È necessario informare la gravida circa la possibilità di progressione della RD





Roma, 8-11 novembre 2018

# GRAVIDANZA

FATTORE DI SVILUPPO O PROGRESSIONE



ITALIAN CHAPTER



IL DIABETE GESTAZIONALE È UN FATTORE DI RISCHIO PER R.D. ?

NO



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**



Roma, 8-11 novembre 2018

# Trattamento oculistico intrapreso ?



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



# ARGON LASER RETINICO

LUGLIO- AGOSTO  
2016



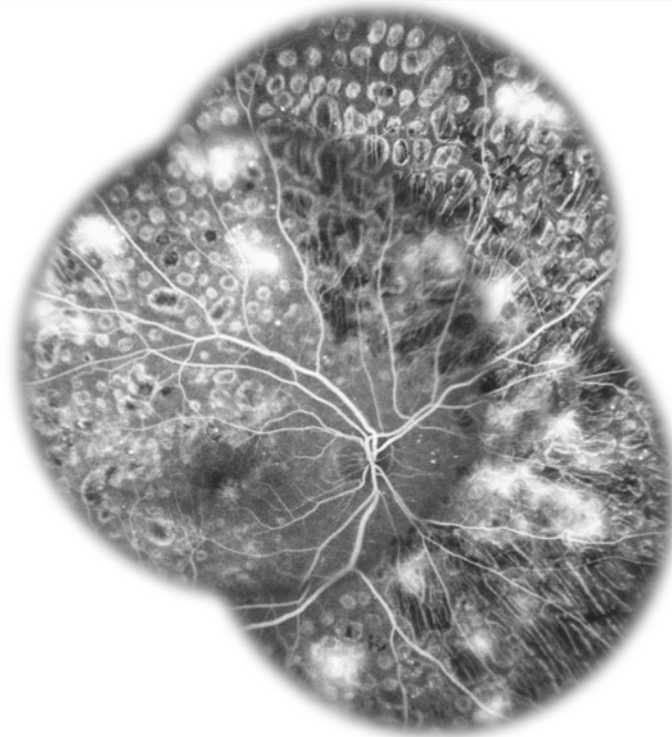


Roma, 8-11 novembre 2018

# OCCHIO DESTRO



ITALIAN CHAPTER



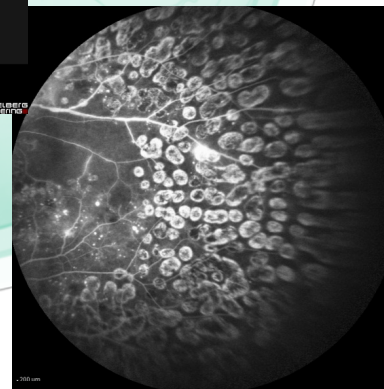
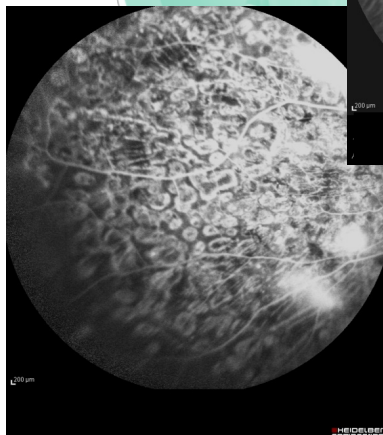
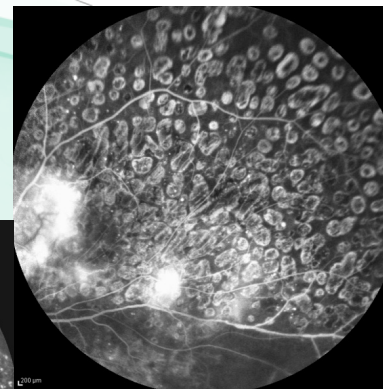
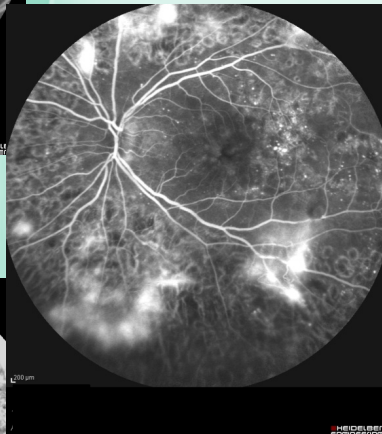
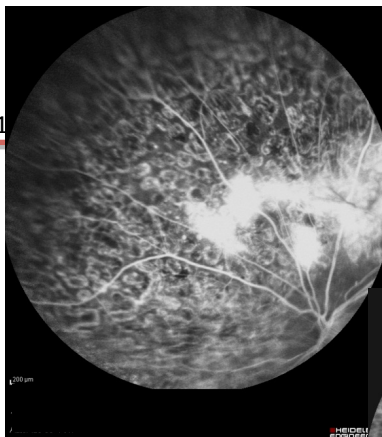


Roma, 8-11 novembre 201

# OCCHIO SINISTRO



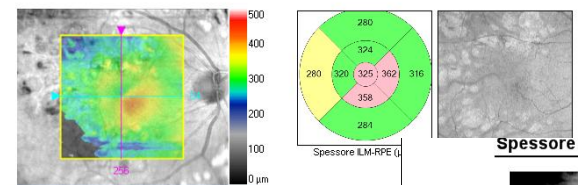
ITALIAN CHAPTER



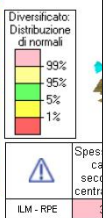
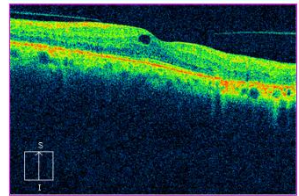
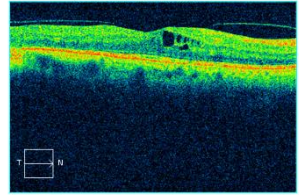


# OCCHIO DESTRO

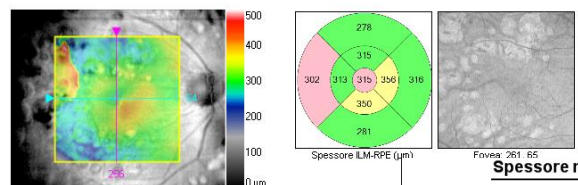
Spessore maculare : Macular Cube 512x128 OD   OS



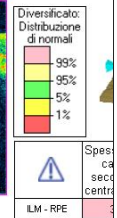
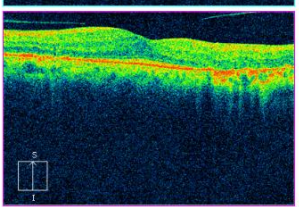
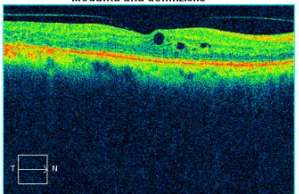
Sovrapposizione: ILM - RPE Trasparenza: 50 %



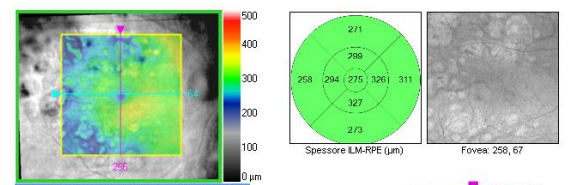
Spessore maculare : Macular Cube 512x128 OD   OS



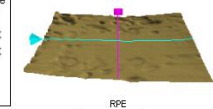
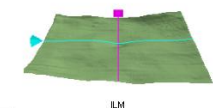
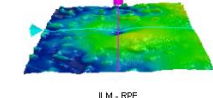
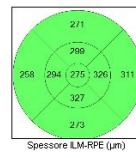
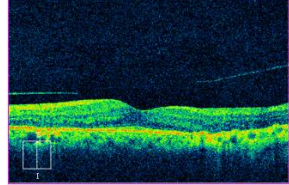
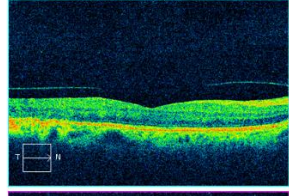
Sovrapposizione: ILM - RPE Trasparenza: 50 %



Spessore maculare : Macular Cube 512x128 OD   OS



Sovrapposizione: ILM - RPE Trasparenza: 50 %



Spessore del campo secondario centrale (μm)	Volume del cubo (mm <sup>3</sup> )	Spessore medio del cubo (μm)
ILM - RPE 275	10,2	284

Roma,

AGOSTO-OTTOBRE 2016

3 IV RANIBIZUMAB CON SCOMPARSA DELL' EDEMA FOCALE



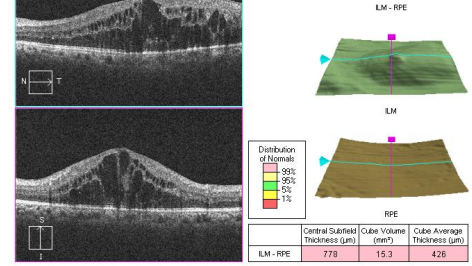
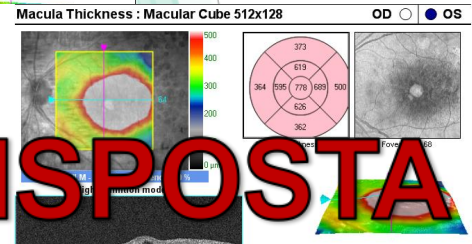
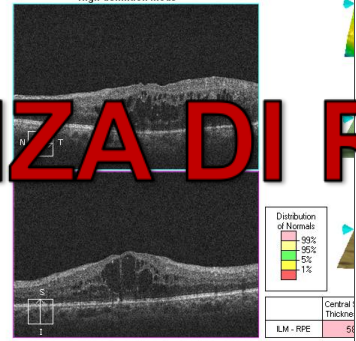
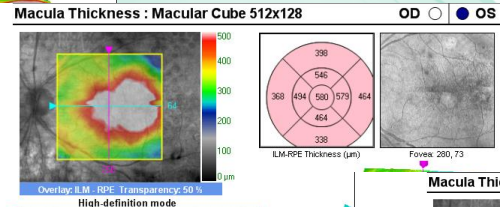
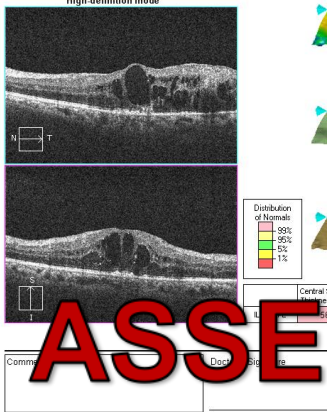
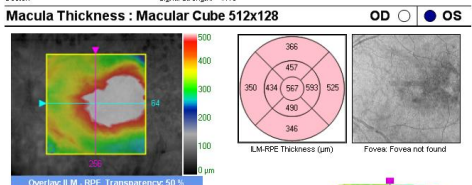


Roma, 8-11 novembre

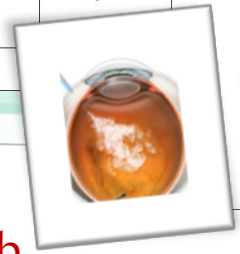


ITALIAN CHAPTER

OCCHIO SINISTRO



ASSENZA DI RISPOSTA



AGOSTO 2016- GENNAIO 2017  
6 IV Ranibizumab

SW-Ver 4.5.1.11  
Copyright 2009  
Carl Zeiss Medtec, Inc  
All Rights Reserved  
Page 1 of 1

igo



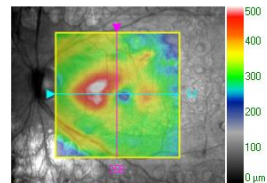
# Switch terapeutico: impianto desametasone febbraio 2017



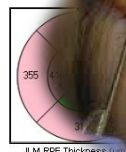
ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

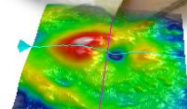
Macula Thickness : Macular Cube 512x128



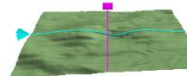
Overlay: ILM - RPE Transparency: 50 %  
High-definition mode



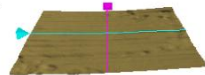
ILM-RPE Thickness (µm)



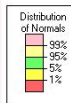
ILM - RPE



ILM



RPE



	Central Subfield Thickness (µm)	Cube Volume (mm <sup>3</sup> )	Cube Average Thickness (µm)
ILM - RPE	282	11.7	324

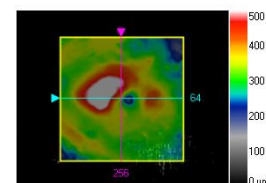


6 MESI DOPO

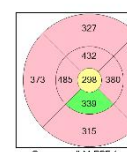


Spessore maculare : Macular Cube 512x128

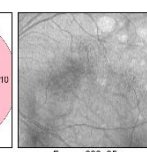
OD  OS



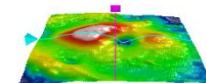
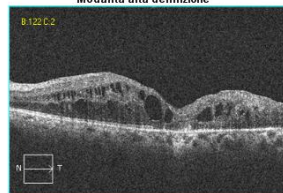
Sovrapposizione: ILM - RPE Trasparenza: 50 %  
Modalità alta definizione



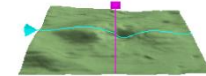
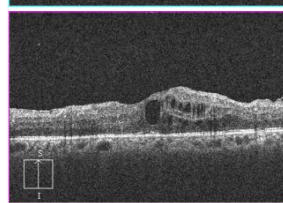
Spessore ILM-RPE (µm)



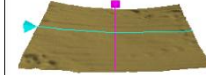
Fovea: 280, 65



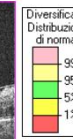
ILM - RPE



ILM



RPE



	Spessore del campo secondario centrale (µm)	Volume del cubo (mm <sup>3</sup> )	Spessore medio del cubo (µm)
ILM - RPE	298	12,1	337

Comments

Doctor's Signature

1 MESE DOPO

MARZO 2017

SW Ver 4.5.1.11  
Copyright 2009  
Carl Zeiss Medtec, Inc.  
All Rights Reserved  
Page 1 of 1

Comments

Firma del medico

Analisi modificata: 18/07/2012 12.25

SW Ver 6.5.0.772  
Copyright 2012  
Carl Zeiss Medtec, Inc.  
All Rights Reserved  
Pagina 1 di 1

AGOSTO 2017



Roma, 8-11 novembre 2018

# RITRATTAMENTO: impianto desametasone settembre 2017

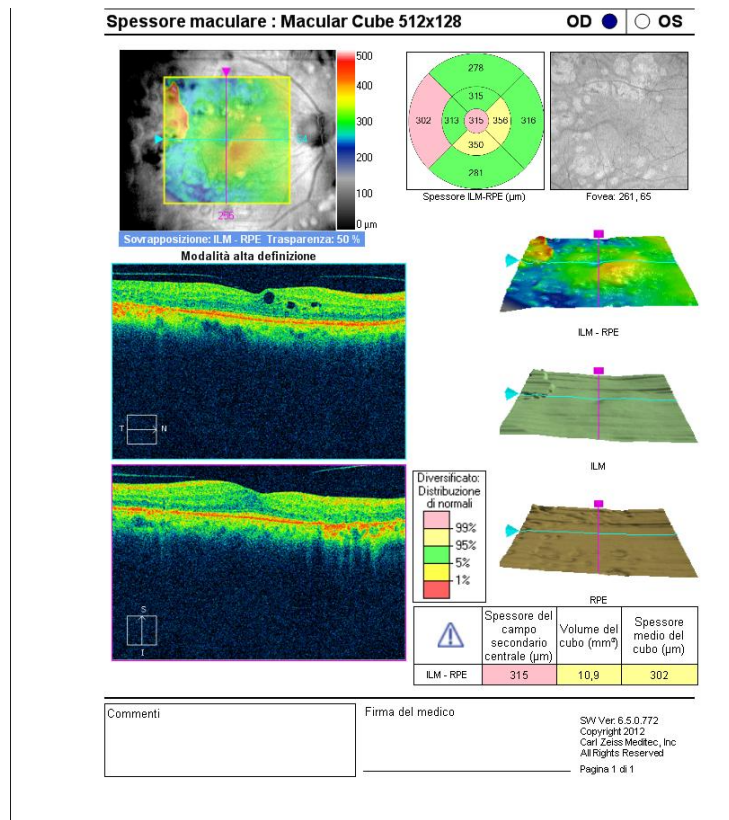


ITALIAN CHAPTER

6 MESI DOPO



MARZO 2018





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Nel caso della Signora Anna è stato eseguito trattamento di panfotocoagulazione laser OO e trattamento con iniezioni intravitreali con risoluzione edema focale in OD (dopo 3 iniezioni) e persistenza edema in OS (dopo 6 iniezioni), switch terapeutico in OS con impianto di desametasone fosfato

## QUESITI:

- COME VIENE CLASSIFICATA LA RD?
- QUANDO E' INDICATO IL TRATTAMENTO CON INIEZIONI INTRAVITREALI?
- CON QUALI FARMACI?
- QUANTE INIEZIONI o TRATTAMENTI?



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



**“Sapienza” Università di Roma  
Facoltà di Medicina e Psicologia**



**Azienda Ospedaliera Sant'Andrea**

## **La Terapia Medica della RD**

**Dott. Stefano Amodeo**

UOC di Oftalmologia

Dirigente medico I livello

Resp. Servizio di Ortottica ed Oftalmologia Pediatrica

Dir.: Prof. Gl. Scuderi





Roma, 8-11 novembre 2018

# Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario: Nessuno



Roma, 8-11 novembre 2018

# Retinopatia diabetica



ITALIAN CHAPTER



Il calo visivo PUO' ESSERE un sintomo tardivo della retinopatia diabetica







Roma, 8-11 novembre 2018

# Cosa è la retinopatia diabetica?



ITALIAN CHAPTER



È una grave complicanza del diabete: colpisce la retina.

In età lavorativa è la prima causa d'ipovisione e di cecità nei Paesi sviluppati.

Si calcola che circa 1/3 dei pazienti diabetici ne sia affetto.



- Pazienti con  $HbA_{1c} > 12\%$  hanno un **alto** rischio di progressione della RD
- Pazienti con  $HbA_{1c} < 8.3\%$  hanno un **basso** rischio di progressione della RD

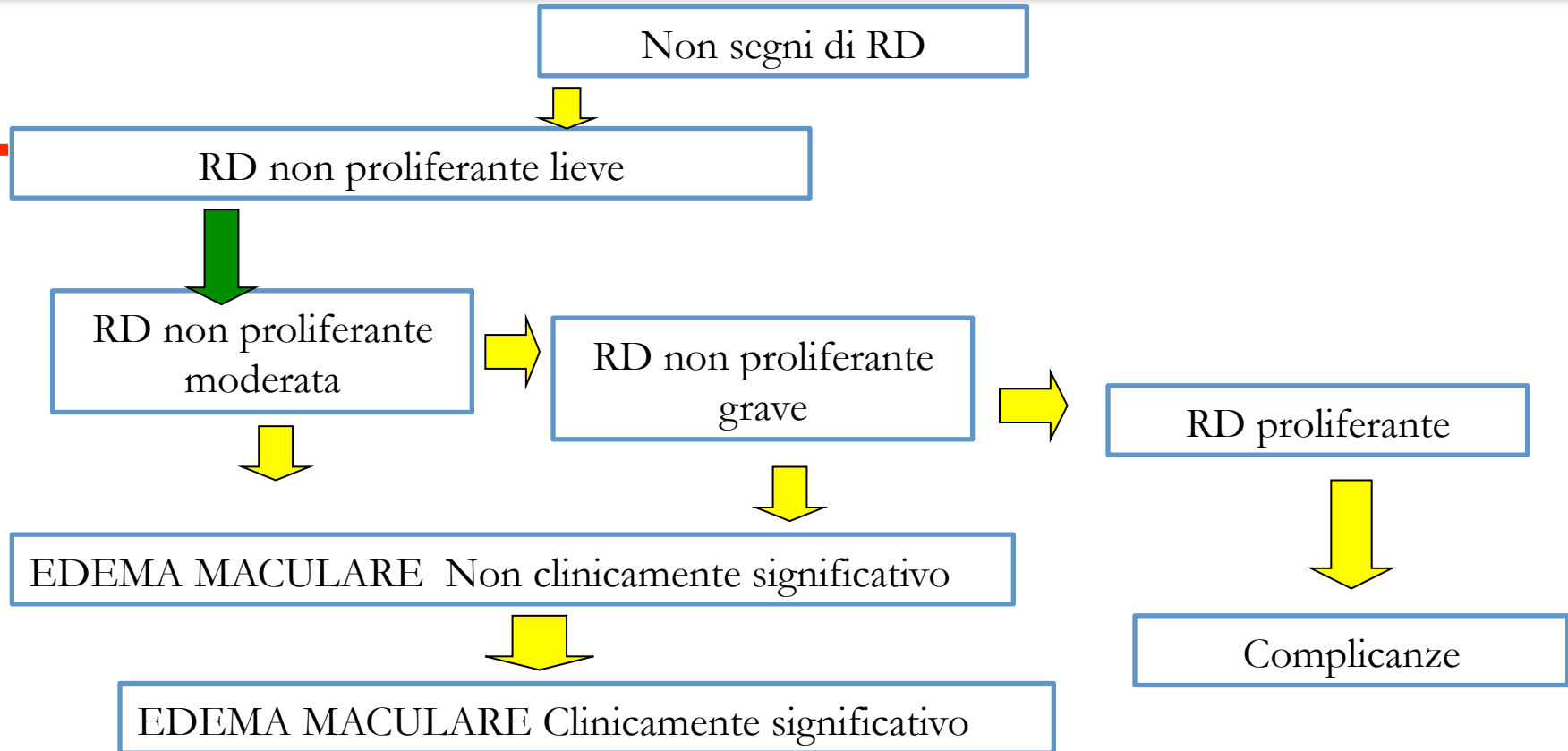


# Classificazione della Retinopatia diabetica RD



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

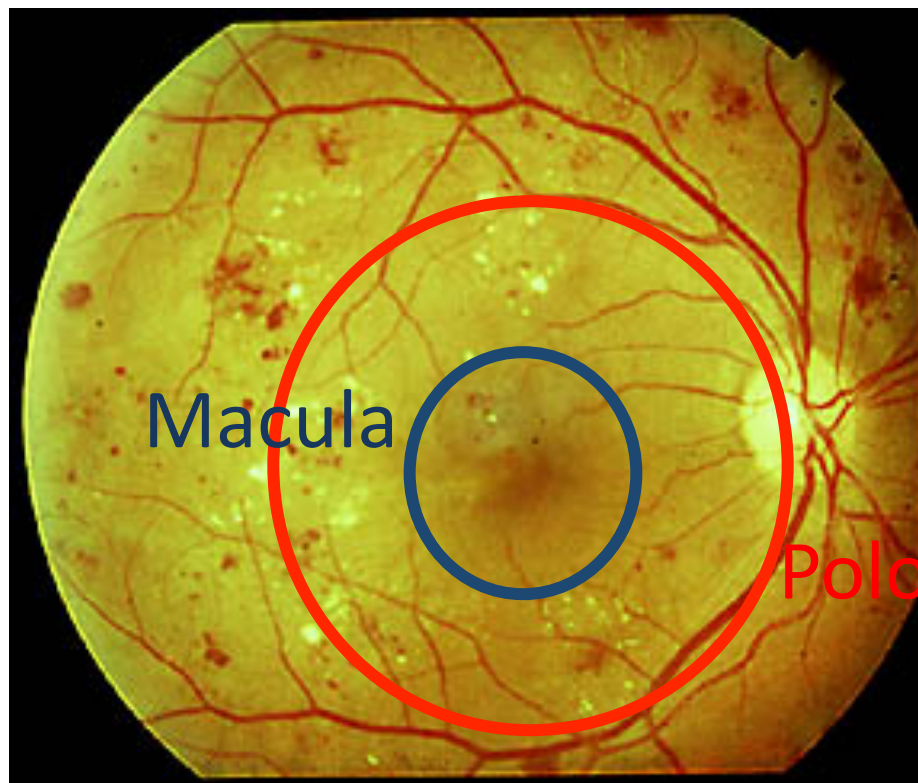




Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Macula

Polo posteriore



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER





# EDEMA MACULARE



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Durata del diabete  $\leq 5$  anni = 5%
- Durata del diabete  $\geq 5$  anni = 15%
  
- 3% dei casi nella retinopatia diabetica **non proliferante “lieve”**
- 38% dei casi nella retinopatia diabetica **non proliferante “grave”**
- 71% dei casi nella retinopatia diabetica **proliferante**
  
- Insorge più precocemente nei pazienti con diabete di tipo 2
- Nel diabete di tipo 1 raramente insorge prima degli 8 anni di malattia diabetica



## EDEMA MACULARE DIABETICO

- Il coinvolgimento della macula con essudati e edema determina il calo del visus
- Lo studio con OCT ed esame fluorangiografico permette di stadiare e monitorare nel tempo l'evoluzione







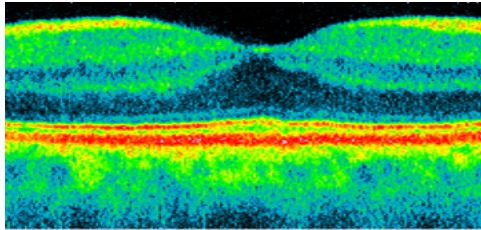
Roma, 8-11 novembre 2018



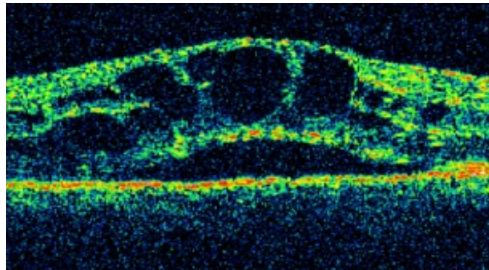
ITALIAN CHAPTER

# EDEMA MACULARE DIABETICO

- L'angiografia con fluoresceina mostra la fuoriuscita di colorante

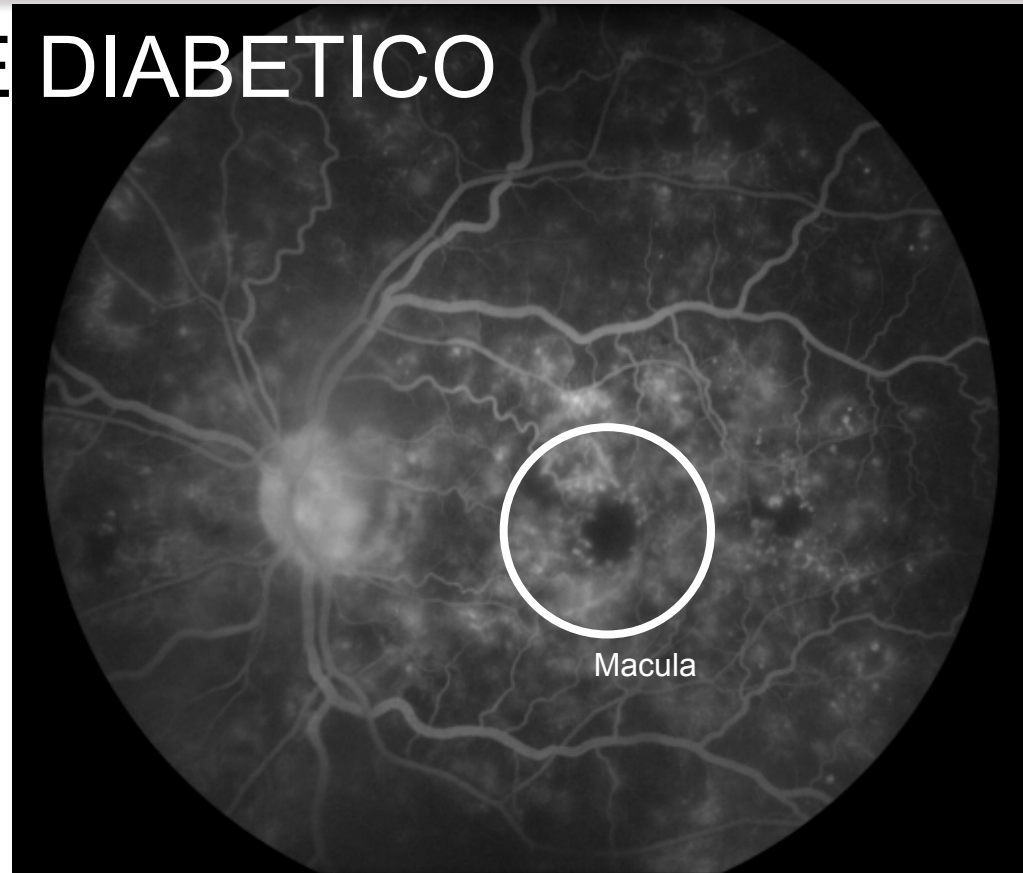


Normal OCT



OCT of CSME

OCT, Optical coherence tomography; CSME, clinically significant macular oedema.

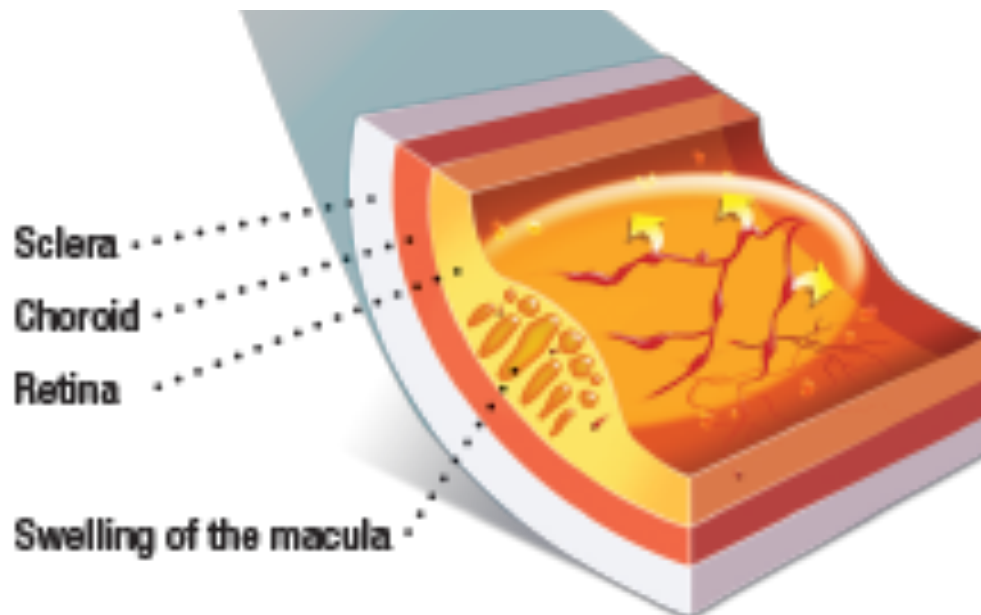
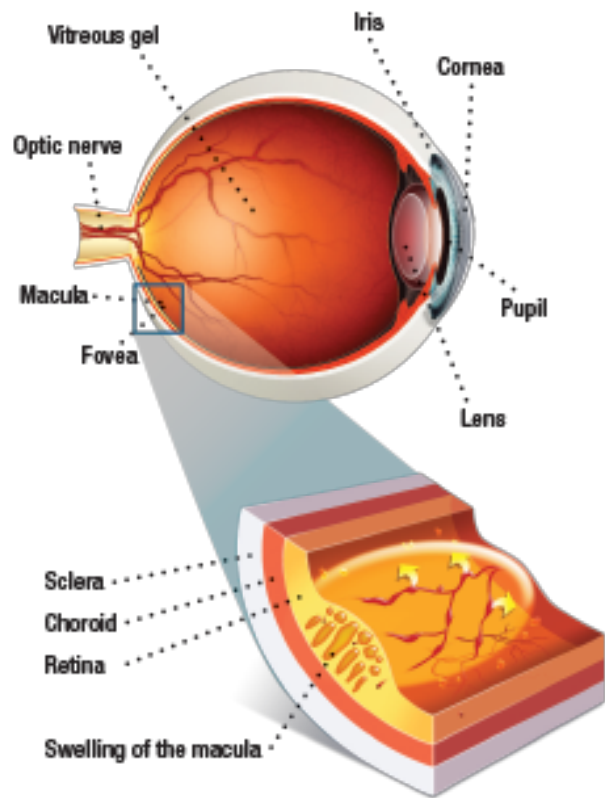




Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018

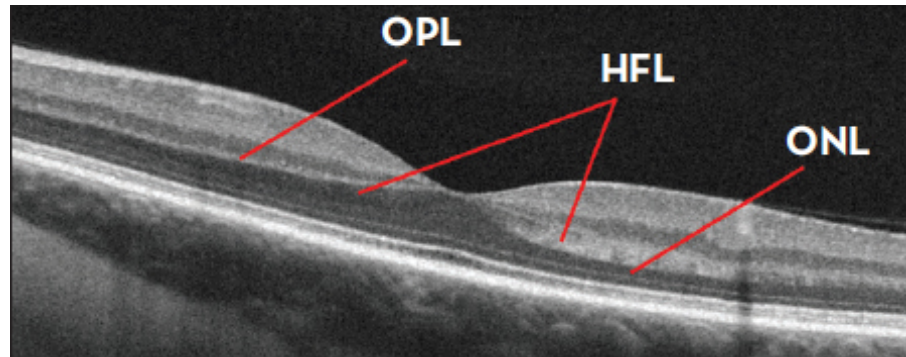


ITALIAN CHAPTER



La predilezione della regione maculare all'edema è la conseguenza dei **deboli legami della fibre di connessione interna nello strato di Henle**, che consente l'accumulo del fluido che fuoriesce dai capillari retinici perifoveali.

Lo strato plessiforme esterno della retina contiene i peduncoli sinaptici e le sferule che collegano i fotorecettori alle cellule orizzontali e bipolari; di solito è rappresentato come uno strato iper-riflettente tra le bande iperlettive degli strati nucleari interni ed esterni. All'interno dello strato plessiforme esterno, gli assoni fotorecettori sono noti come lo **strato di fibre di Henle (HFL)**.





Roma, 8-11 novembre 2018

# Ruolo fondamentale delle cellule di Müller nella retina

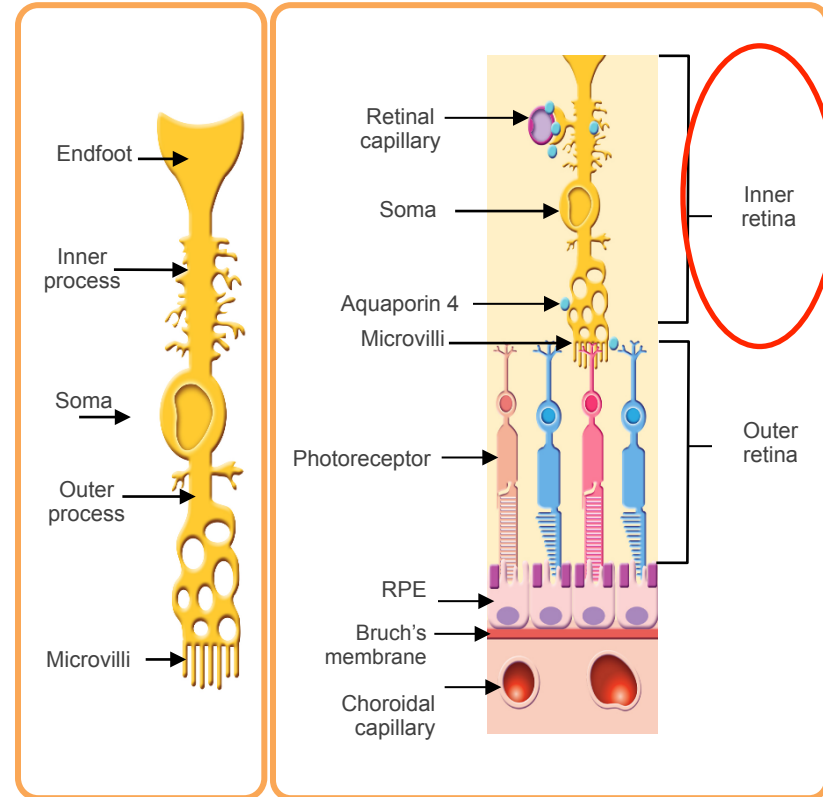


ITALIAN CHAPTER



- Contribuisce inoltre il fatto che in corrispondenza della fovea non sono presenti le cellule del Müller.

- Le cellule gliali di Müller coprono l'intera larghezza della retina
- Forniscono supporto strutturale
- Regolano i meccanismi metabolici
- Facilitano le interazioni cellula-cellula che sono importanti per l'elaborazione visiva
- Producono citochine e fattori di crescita in risposta alla flogosi





# Patofisiologia



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Perdita di periciti
- Presenza dei microaneurismi
- Ispessimento della membrana basale
- Chiusura focale del letto capillare
- Rottura della barriera emato-retinica con aumentata permeabilità vascolare

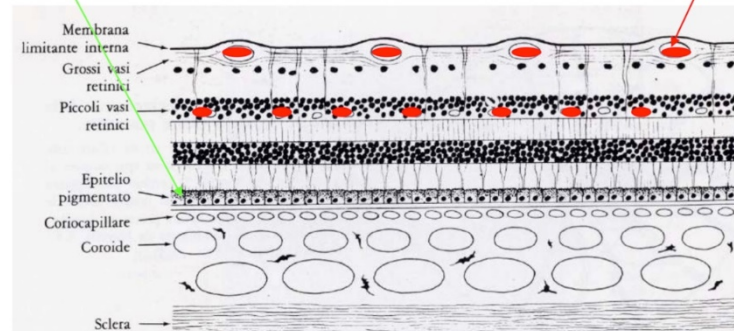
**Diabetic Macular Edema**



## Barriera emato-tissutale

Barriera emoretinica interna: giunzioni fra le cellule endoteliali vascolari retiniche

Barriera emoretinica esterna : giunzioni fra le cellule dell'Epitelio Pigmentato retinico



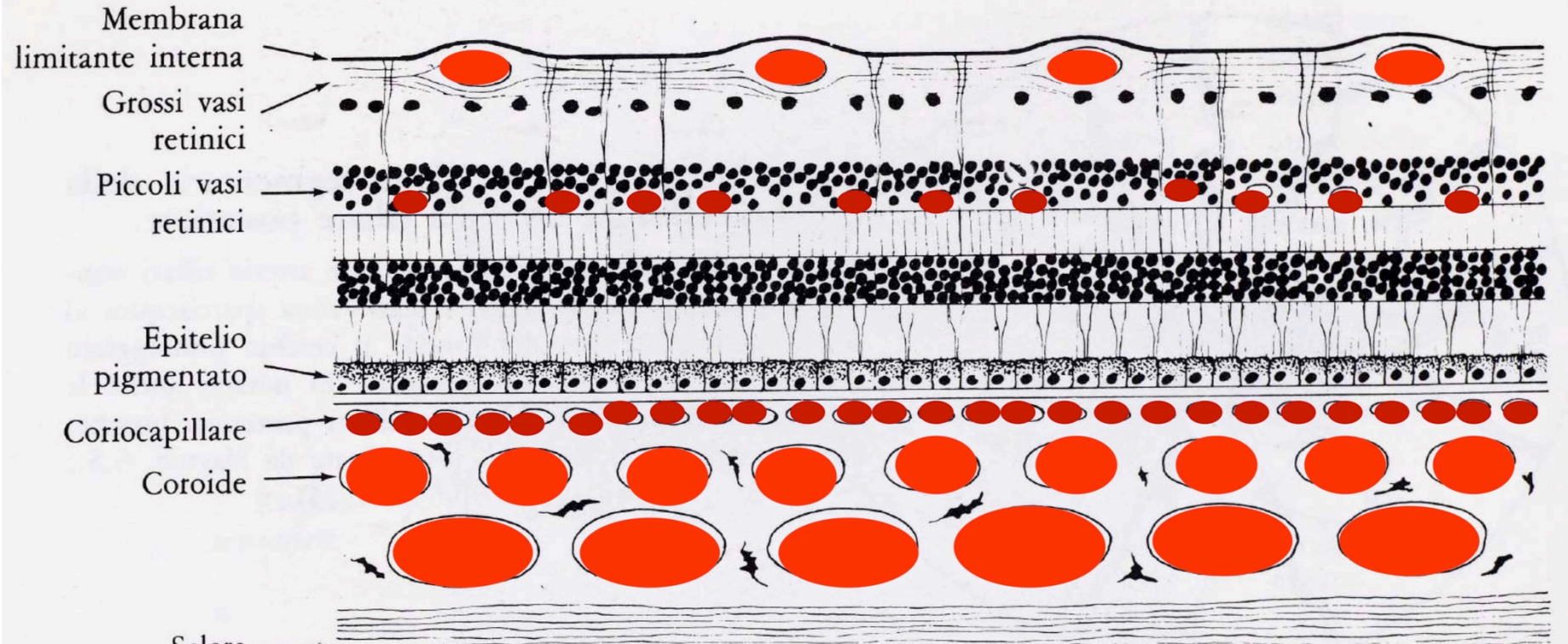




Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER







- **SCALA DI SEVERITA' INTERNAZIONALE DELL'EDEMA MACULARE DIABETICO**

Livello di gravità	Esama oftalmoscopico del fondo oculare
Lieve	Qualche ispessimento della retina o essudato duro nel polo posteriore ma distante dal centro della macula
Moderato	Ispessimento della retina o essudato duro che si avvicina al centro della macula ma non coinvolge il centro
Severo	Ispessimento della retina o essudato duro che coinvolgono il centro della macula

- Wilkinson CP *et al.* *Ophthalmology* 2003;110:1677–82.



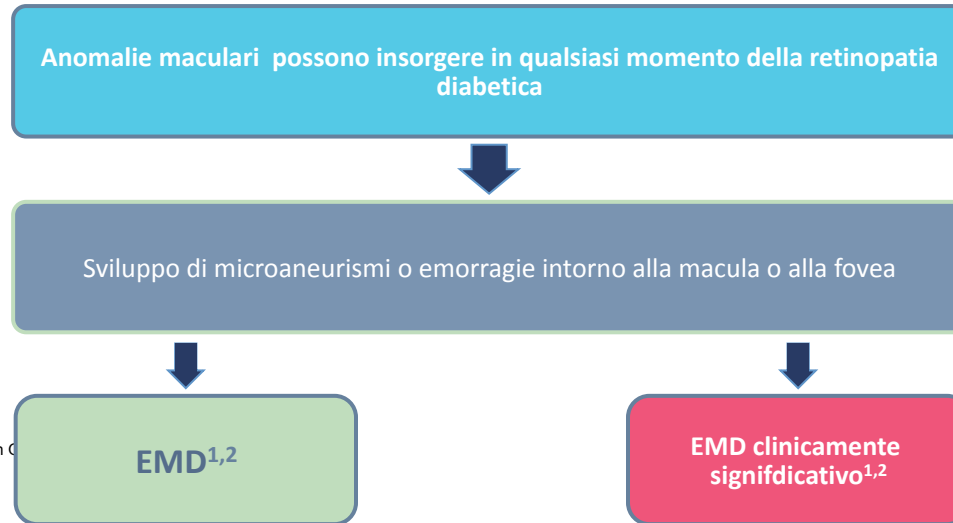
# L' EDEMA MACULARE DIABETICO è UNA COMUNE COMPLICANZA DELLA RETINOPATIA DIABETICA



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- La maculopatia diabetica può essere classificata in due forme distinte: l'edema maculare (DME) e l'edema maculare diabetico clinicamente significativo (CSME)<sup>1,2</sup>
- DME è una conseguenza comune della retinopatia diabetica e può insorgere in qualsiasi stadio<sup>3,4</sup>
- È la più comune causa di riduzione del visus nel paziente diabetico<sup>3,4</sup>
  - Globalmente 6.8–7.5% dei pazienti diabetici presentano DME<sup>5</sup>



Fong DS, et al. *Arch Ophthalmol* 1997;115:873–37.  
Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Research Group.  
Mohamed Q, et al. *JAMA* 2007;298:902–16.  
Johnson MW. *Am J Ophthalmol* 2009;47:11–21.  
Yau JW, et al. *Diabetes Care* 2012;35:556–64.



## Edema maculare diabetico



**Clinicamente significativo**

- **Edema intra-retinico** localizzato entro i 500  $\mu\text{m}$  dalla fovea
- **Essudati duri** localizzati entro i 500  $\mu\text{m}$  ed associati ad edema
- **Ispessimento foveale** di almeno 1 diametro papillare al centro della fovea.



Roma, 8-11 novembre 2018

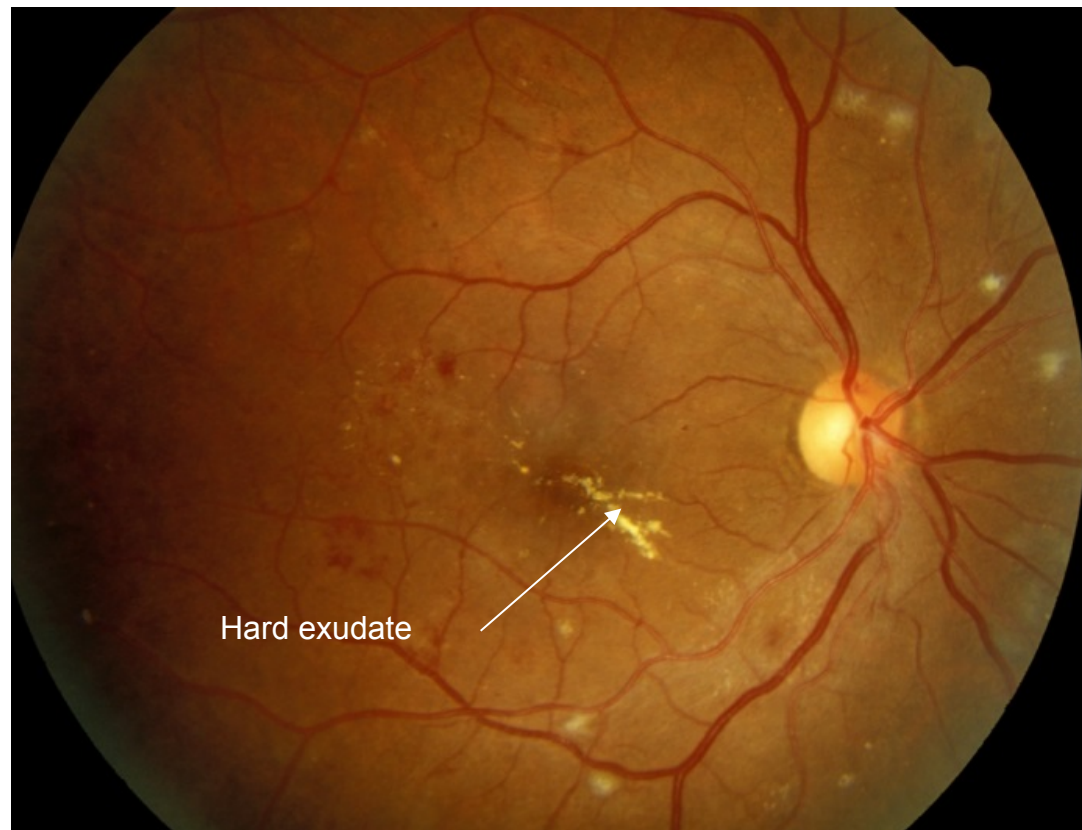


ITALIAN CHAPTER

## Essudati Duri

lipoproteine plasmatiche precipitate  
nello strato plessifome esterno

- Materiale giallastro a margini netti
- Accumuli para-vascolari
- Associato ad edema intra-retinico



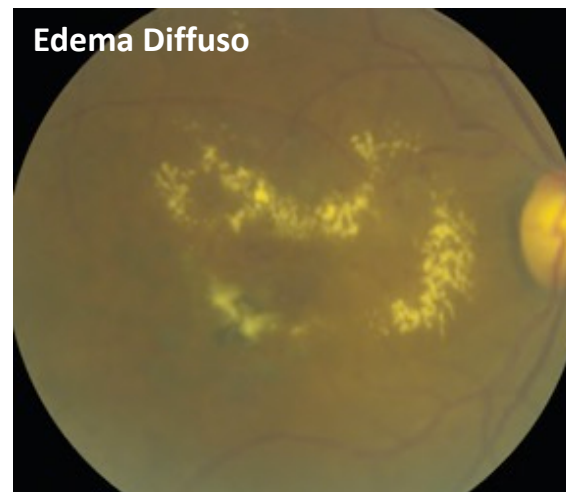


Roma, 8-11 novembre 2018

# DME: caratteristiche cliniche



ITALIAN CHAPTER



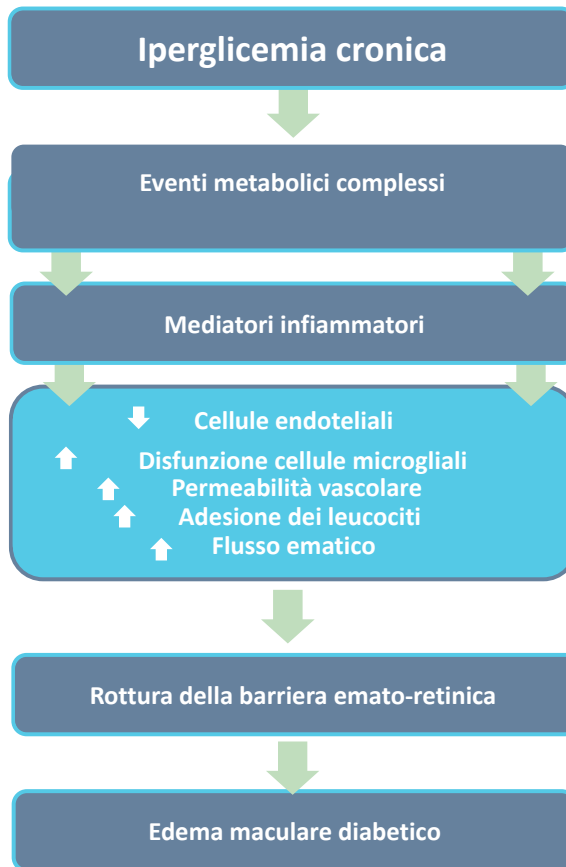


# La flogosi gioca un ruolo importante nel determinare l'Edema Maculare Diabetico



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018





Roma, 8-11 novembre 2018

# Trattamento della retinopatia diabetica



ITALIAN CHAPTER



- **Terapia intra-vitreal**e
- Trattamento laser
- Chirurgia vitreo-retinica





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

**Fotocoagulazione laser per anni trattamento di riferimento dell'EMD clinicamente significativo, sia per i suoi limiti sia per l'intensa ricerca clinica dell'ultimo decennio, oggi «superato» (come monotrattamento) dalla **terapia intra-vitreal**, divenuta il **trattamento di prima scelta** nei casi di perdita visiva moderato-severa correlate all'EMD.<sup>3</sup>**

1. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998;105: 99-1003.

2. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556-64.

3. Mitchell P, Wong TW. Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group. Management paradigms for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2014;157:505-13.



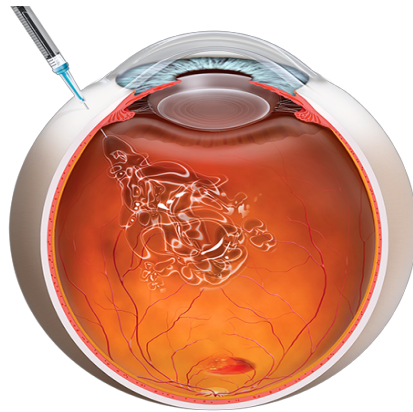
Roma, 8-11 novembre 2018

# Terapia intra-vitreal



ITALIAN CHAPTER

I farmaci intra-vitreali consentono di somministrare una quantità efficace di farmaco nella camera vitrea ,garantendone un'azione mirata e la riduzione della dose circolante, limitando il rischio di eventi avversi sistemici





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



# Farmaci intra- vitreali

Corticosteroidi

Anti-VEGF



# Corticosteroidi



Roma, 8-11 novembre 2018

ITALIAN CHAPTER

## Meccanismo d'azione dei corticosteroidi nell'EMD

- Inibizione sintesi leucotrieni e prostaglandine
- Inibizione espressione molecole d'adesione
- Inibizione espressione VEGF
- Blocco induzione del VEGF da parte del PDGF e del PAF (tempo- e dose-dipendente)



I corticosteroidi svolgono un'azione anti-infiammatoria ed anti-edemigena oltre che anti-angiogenetica.

**Triamcinolone acetone (KENACORT)**, prima molecola ad essere stata testata in grandi trials clinici, non formulata ad uso oftalmico e ad elevato rischio di cataratta e ipertensione oculare. <sup>6, 13-15</sup>

13. Elman MJ, Bressler NM, et al. Expanded 2-year Follow-up of Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):609-614.

14. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A Randomized Trial Comparing Intravitreal Triamcinolone Acetonide and Focal/Grid Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1447-9, 1449.e1-10.1

15. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Three-year Follow Up of a Randomized Trial Comparing Focal/Grid Photocoagulation and Intravitreal Triamcinolone for Diabetic Macular Edema. *Archives of ophthalmology*. 2009;127(3):245-251.



Roma, 8-11 novembre 2018

# Corticosteroidi



ITALIAN CHAPTER



Triamcinolone acetonide (TA) è stato ampiamente utilizzato off-label, per via intra-vitreal e o peri-oculare, nel trattamento di diversi disturbi del vitreo e della retina.

(Kenalog®-40/Kenacort®, Bristol-Myers Squibb)

La formulazione, usata più comunemente, contiene **alcool benzilico** come conservante nel veicolo.

È stato “suggerito” che questo conservante sia responsabile di potenziali effetti tossici sulla retina e di eventi avversi.



# Corticosteroidi



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Corticosteroidi somministrati per via intra-vitreal: la sospensione iniettabile di **triamcinolone acetone**

Negli ultimi anni, per *prolungarne* gli effetti e per *limitare* il numero di somministrazioni, sono stati autorizzati impianti intra-vitreali a rilascio prolungato controllato:

Iluvien® (fluocinolone acetone) (FDA 2014) e Ozurdex® (desametasone) (FDA 2009)



Roma, 8-11 novembre 2018

# Corticosteroidi



ITALIAN CHAPTER



Gli eventi avversi più comuni associati alla somministrazione intravitreale di TA sono **l'aumento della pressione intra-oculare** e la progressione della **cataratta**.

Un evento avverso meno frequente è l'endoftalmite. Questa condizione è stata descritta in tre forme: **endoftalmite infettiva**, **endoftalmite non infettiva** o **sterile** e **pseudo-endoftalmite**.

L'incidenza di endoftalmite associata alla somministrazione intravitreale di TA è molto variabile.





# Corticosteroidi



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- L'impianto di **desametasone** (DEX) Ozurdex® (Allergan), approvato dalla FDA nel 2009 e dall'EMA nel 2010, è un polimero biodegradabile composto di una matrice di acido polilattico acido-glicolico, che si dissolve completamente in vivo, diventando diossido di carbonio e acqua. L'impianto contiene 700 µg di desametasone, che vengono rilasciati nella cavità vitrea nel corso di un periodo di 6 mesi.
- L'impianto di **fluocinolone acetone** Iluvien® (Alimera Sciences), è un dispositivo iniettabile di uso intra-vitreal, contenente 180 µg di fluocinolone acetone, che viene iniettato nell'occhio utilizzando un inseritore con un ago calibro 25. Iluvien è un piccolo tubo cilindrico di poliammide, di 3.5 mm di lunghezza e 0.37 millimetri di diametro, che rilascia fluocinolone acetone a basso dosaggio (inizialmente 0.25 µg/die) per un periodo di 36 mesi. Il dispositivo non è erodibile, pertanto rimane nella cavità vitreal anche dopo l'esaurimento del farmaco.



Roma, 8-11 novembre 2018

# Corticosteroidi



ITALIAN CHAPTER





Iniezioni intra-vitreali di molecole inibenti il fattore di crescita dell'endotelio vascolare A (VEGF-A), **espresso a concentrazioni elevate a livello retinico e intra-vitreali nella RD<sup>4</sup>**, si sono rivelate efficaci nel trattamento dell'EMD, grazie ad una serie di trials clinici randomizzati di fase 2 e 3. Bevacizumab, Ranibizumab e Aflibercept hanno dimostrato miglioramenti dell'acuità visiva superiori a quelli ottenuti mediante fotocoagulazione laser focale e/o a griglia, con riduzione dei tassi di complicanze.<sup>5-10</sup>

4. Hofman P, Blaauwgeers HG, Tolentino MJ, Adamis AP, Nunes Cardozo BJ, Vrensen GF, Schlingemann RO. VEGF-A induced hyperpermeability of blood-retinal barrier endothelium in vivo is predominantly associated with pinocytotic vesicular transport and not with formation of fenestrations. *Vascular endothelial growth factor-A*. *Curr Eye Res*. 2000 Aug;21(2):637-45.

5. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *The New England journal of medicine*. 2015;372(13):1193-1203.

6. Elman MJ, Aiello LP, et al. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-1077.e35.

7. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):615-25.

8. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, Boos CJ, Xing W, Egan C, Peto T, Bunce C, Leslie RD, Hykin PG. 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*. 2010 Jun;117(6):1078-1086.e2.

9. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Gibson A, Sy J, Rundle AC, Hopkins JJ, Rubio RG, Ehrlich JS. RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):789-801.

10. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, Midena E, Kaiser PK, Terasaki H, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelzer T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Zeitz O, Metzger C, Brown DM. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2247-54.



# Anti-VEGF



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

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



# Anti-VEGF



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

**Bevacizumab (AVASTIN)**, anticorpo monoclonale murino umanizzato legante il VEGF-A, off-label nel trattamento dell'EMD.

**Ranibizumab (LUCENTIS)**, anticorpo monoclonale murino umanizzato legante il VEGF-A; approvato nel 2012 dalla FDA per somministrazione a cadenza mensile alla concentrazione di 0.3 mg.<sup>11</sup>

**Pegaptinib (MACUGEN)**, oligonucleotide peghilato modificato che si lega all'isoforma 165 del VEGF-A.

**Aflibercept (EYLEA)**, proteina di fusione formata da porzioni dei domini extracellulari dei recettori umani 1 e 2 per il VEGF, fuse con la porzione Fc dell'IgG1 umana; approvata nel 2014 dalla FDA per somministrazione a cadenza mensile per i primi cinque mesi alla concentrazione di 2 mg, seguita da somministrazioni mensili/bimestrali.<sup>12</sup>



11. LUCENTIS – ranibizumab injection, solution (Genentech, Inc). Full prescribing information. Package insert. Updated 2/2015.

12. EYLEA– aflibercept injection, solution (Regeneron Pharmaceuticals, Inc). Full prescribing information. Package insert. Updated 8/2015.



# Anti-VEGF



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Nel 2015, il DRCCR.net ha confrontato Bevacizumab, Ranibizumab e Aflibercept nel trattamento dell'EMD clinicamente significativo, dimostrando superiorità significativa nel miglioramento dell'acuità visiva dell'ultimo farmaco rispetto ai primi due, nei pazienti che all'inizio dello studio mostravano una perdita visiva da moderata a severa.<sup>5</sup>



Roma, 8-11 novembre 2018

# Anti-VEGF vs corticosteroidi



ITALIAN CHAPTER



Entrambi determinano una riduzione dell'edema maculare e un miglioramento dell'acuità visiva a breve termine.

Tra i **vantaggi** degli **anti-VEGF**, questi non causano cataratta o ipertensione intra-oculare.

Tra gli **svantaggi**, maggiore frequenza di somministrazione (ogni quattro/sei settimane), associazione a lieve aumento del rischio di stroke o infarto del miocardio (controindicati in caso di accidente cerebro/cardiovascolare nei tre mesi precedenti), sospetto effetto retinotossico legato alla soppressione cronica del VEGF.<sup>20</sup> *Controindicati in corso di gravidanza.*

20. van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Inhibitors of ocular neovascularization: promises and potential problems. JAMA 2005;293:1509-13.





Roma, 8-11 novembre 2018

# Anti-VEGF vs corticosteroidi



ITALIAN CHAPTER



Tra gli **effetti positivi** dei **corticosteroidi**, la minimizzazione degli effetti sistemici, il mantenimento di concentrazioni ottimali nel vitreo per periodi di tempo più lunghi rispetto agli anti-VEGF e quindi la riduzione della frequenza di iniezioni (e di complicanze quali endoftalmiti), la durata degli effetti terapeutici.

Non sono esenti da **complicanze** locali, quali l'insorgenza di cataratta, traumatica o legata agli effetti del farmaco, il cui rischio aumenta a partire dal secondo anno di terapia, e l'aumento della pressione intra-oculare. Rispetto ad altri corticosteroidi, il *desametasone* presenta alcuni vantaggi, come quello di essere *più potente del triamcinolone acetonide* e di necessitare quindi di quantità inferiori di farmaco a parità di effetti.



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



In conclusione, vi è ampia evidenza sull'efficacia dei corticosteroidi intra-vitreali, ma nessuna che dimostri la superiorità di questi sugli anti-VEGF o sulla fotocoagulazione laser focale/a griglia quando usata come «monoterapia»



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



I farmaci intra-vitreali possono essere considerati come trattamento di seconda linea in occhi con cristallino naturale (fachici) e come **prima linea** in occhi pseudo-fachici (operati di cataratta) e/o in pazienti «avversi» a frequenti iniezioni o scarsamente complianti

*Grazie*



Roma, 8-11 novembre 2018

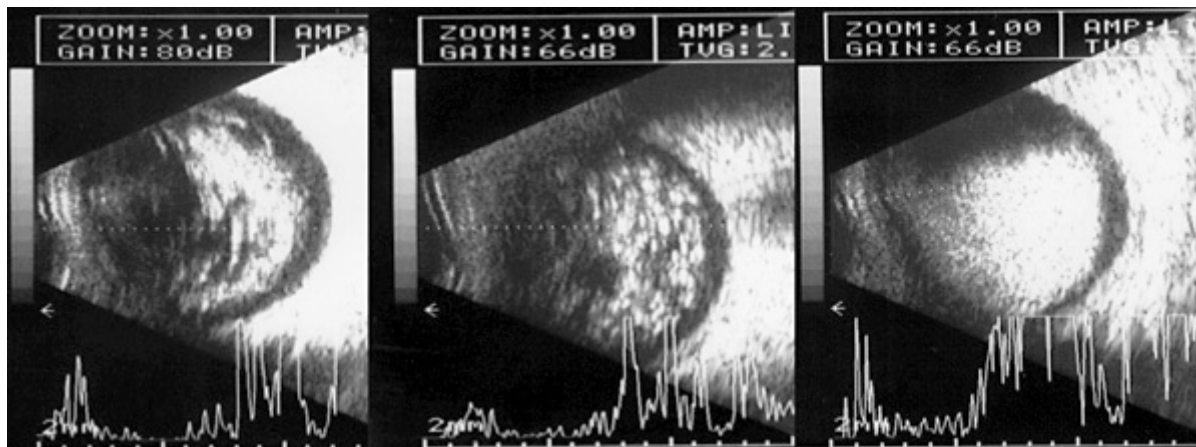
# Evoluzione del caso clinico?



ITALIAN CHAPTER



## COMPARSA DI EMOVITREO OCCHIO SINISTRO



MAGGIO 2018

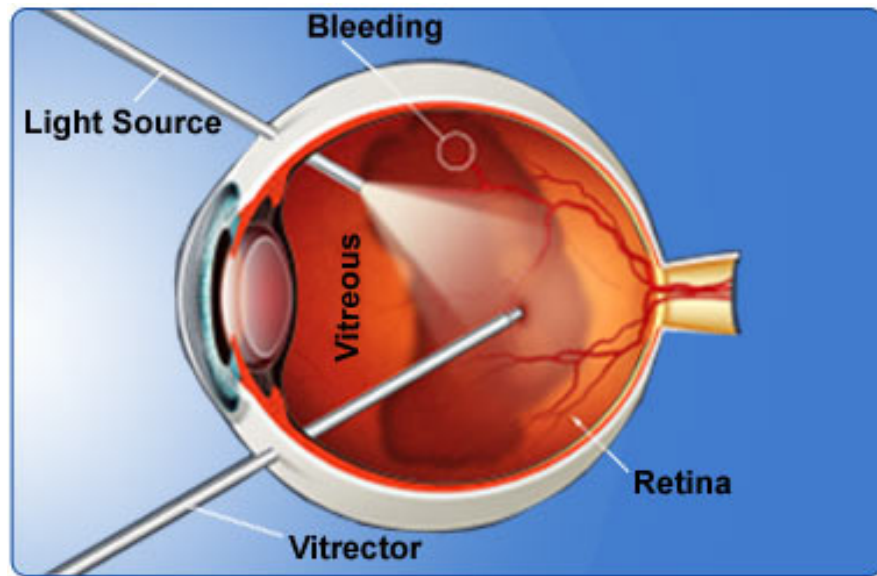


Roma, 8-11 novembre 2018

# VITRECTOMIA VIA PARS PLANA 25G



ITALIAN CHAPTER

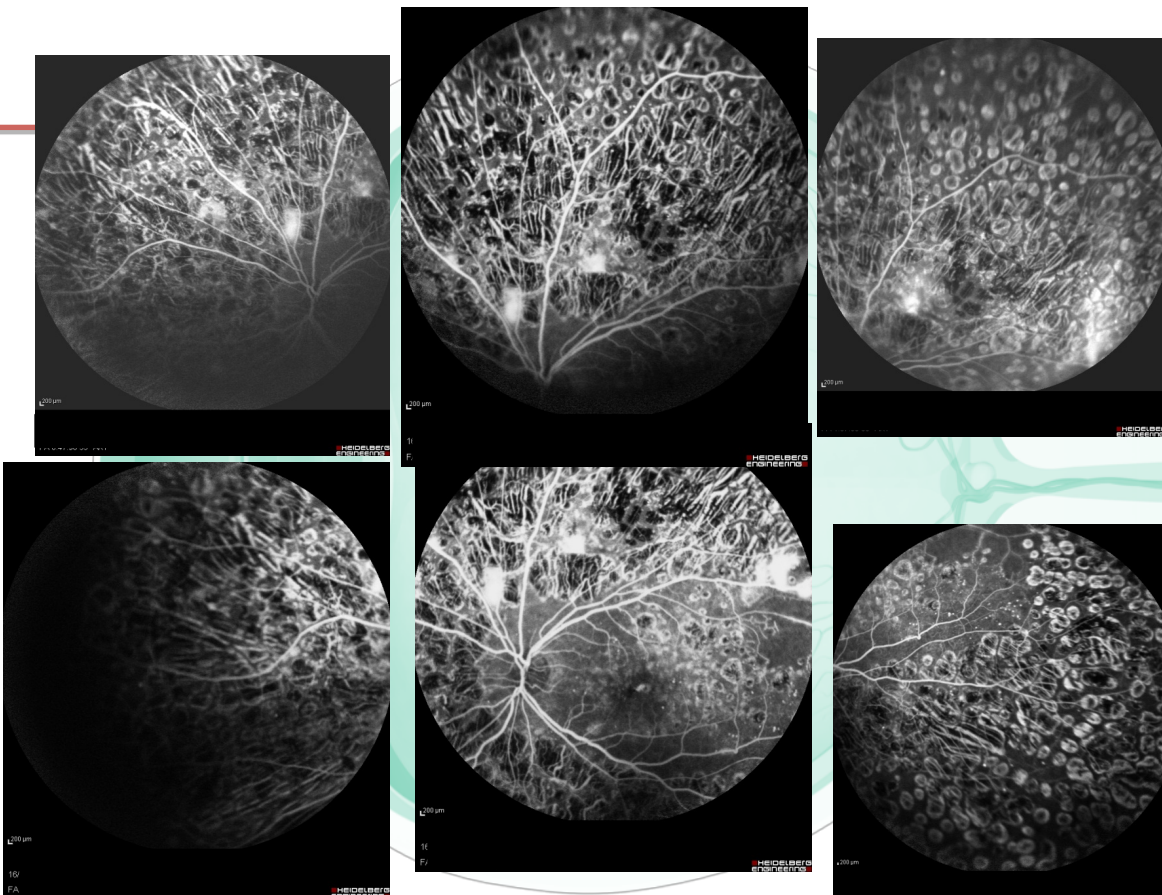




Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

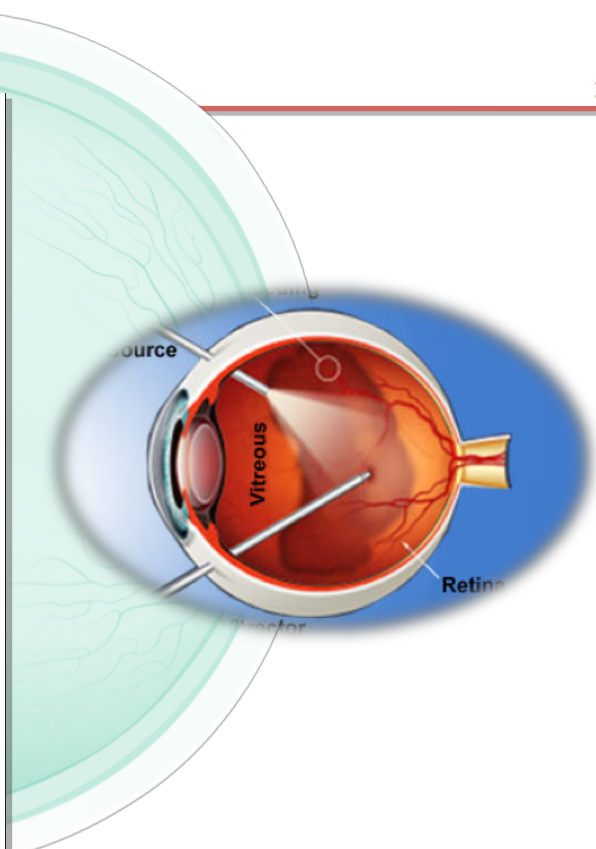
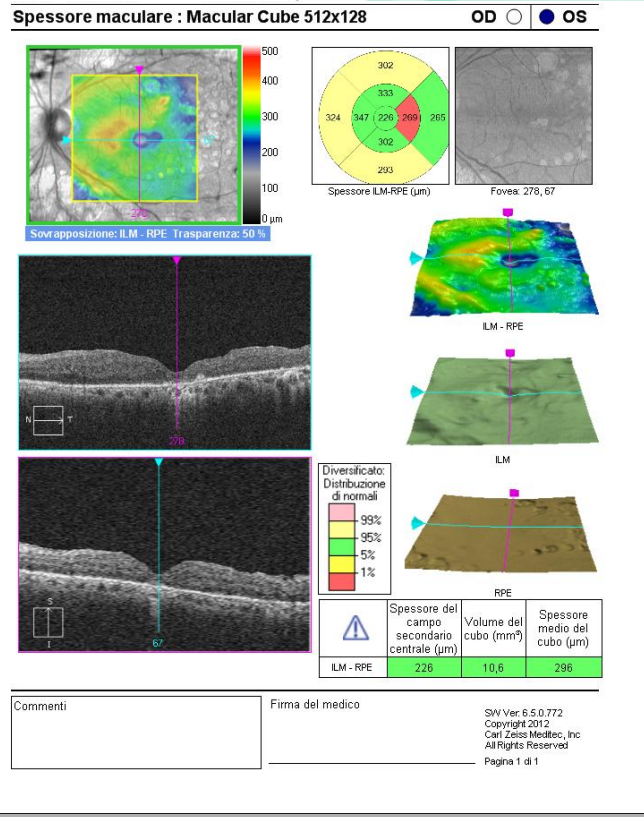


**RIDUZIONE DEL LEAKAGE VASCOLARE PER  
ASPORTAZIONE SUPPORTO VITREALE**



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



**RISOLUZIONE EDEMA MACULARE**





**Nel caso della Signora Anna si è verificato l'emovitreo nell'occhio sinistro nonostante la pregressa laser terapia e i trattamenti intra-vitreali**

**QUESITI:**

- QUANDO E' INDICATO IL TRATTAMENTO LASER?
- QUANDO E' INDICATA LA VITRECTOMIA?



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



# TRATTAMENTO LASER E CHIRURGICO DELLA RETINOPATIA DIABETICA

Dott. A. M. Ciardiello

Roma, 9 novembre 2018



Roma, 8-11 novembre 2018

# Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni non ho avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.



Roma, 8-11 novembre 2018

# Laser



ITALIAN CHAPTER



## Metodi di trattamento:

- Laser focale
- Laser a griglia
- Panfotocoagulazione laser



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



**La fotocoagulazione laser consiste nella distruzione termica della retina periferica che, divenuta ischemica, rilascia una varietà di messaggeri chimici, primo fra tutti il VEGF, in grado di stimolare la crescita di nuovi vasi sanguigni e aumentare marcatamente la permeabilità vascolare retinica**



I **neo-vasi** anomali, associati a **fibrosi** tissutale e ad edema maculare, costituiscono le principali cause delle **complicanze** minaccianti la vista nell'ambito della retinopatia diabetica.

Si ipotizza che la «distruzione» della retina ischemica bilanci la domanda metabolica ed i nutrienti disponibili ed induca una riduzione dello stimolo alla crescita di neo-vasi.



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



## La fotocoagulazione laser si distingue in:

- **focale**, diretta contro microaneurismi attivamente «diffondenti»
- **a griglia**, diretta contro aree di diffusa permeabilità retinica;

entrambe in grado di ridurre l'edema maculare clinicamente significativo

- **panretinica**, diretta contro l'intera circonferenza retinica; quest'ultima in grado di ridurre significativamente il rischio di perdita visiva centrale dovuta alla neovascolarizzazione.



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



**Da tenere in considerazione gli effetti collaterali, quali una lieve nictalopia ed un restringimento concentrico del campo visivo. In ogni caso «superati» da una conservazione della visione centrale, come confermato da ampi trials clinici randomizzati.<sup>1</sup>**

***1. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1981 Jul;88(7):583-600.***





# Laser focale



ITALIAN CHAPTER

1. fenomeni di diffusione focale (es. microaneurismi) situati a oltre 500 micron dal centro della zona avascolare centrale
2. le aree di leakage capillare diffuso
3. le aree di non perfusione capillare



Roma, 8-11 novembre 2018

# Esempi di lesioni



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018

# Esempi di lesioni



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018

# Laser focale



ITALIAN CHAPTER



Un trattamento focale ben condotto e ripetuto  
porta a buoni risultati per anni



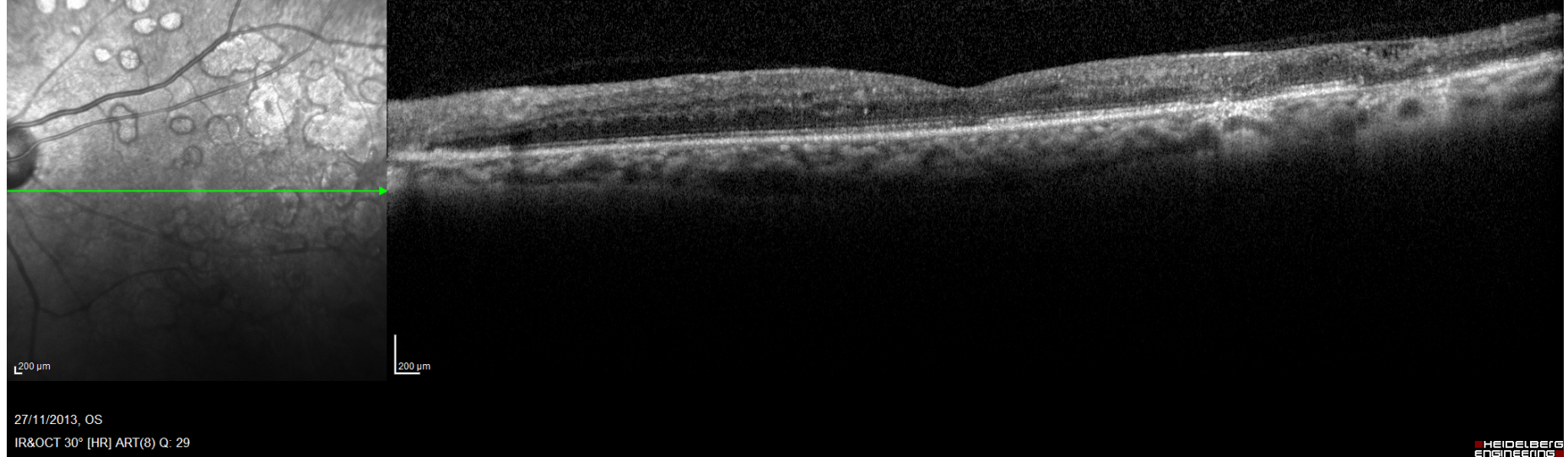
# Laser focale



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

## Paziente sottoposto a trattamento – 2013



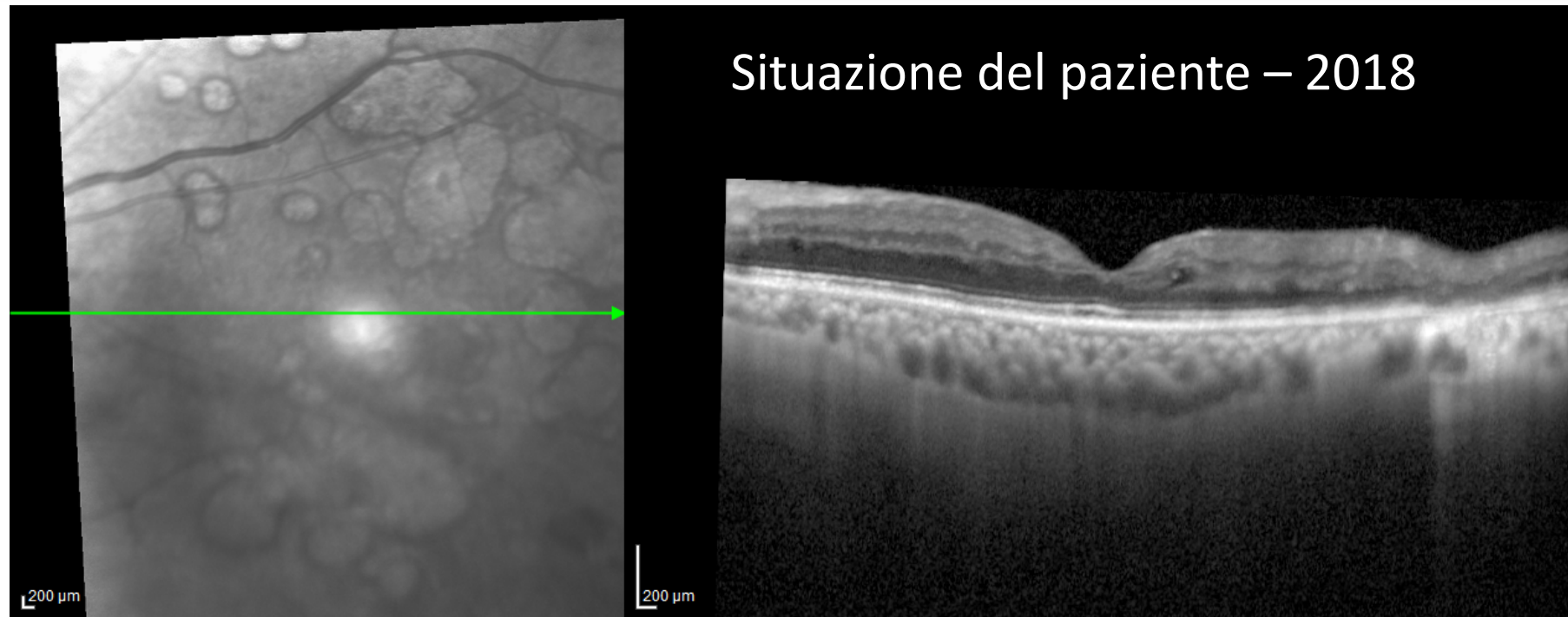


# Laser focale



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



Situazione del paziente – 2018

19/09/2018, OS

IR&OCT 30° ART [HS] ART(100) Q: 32



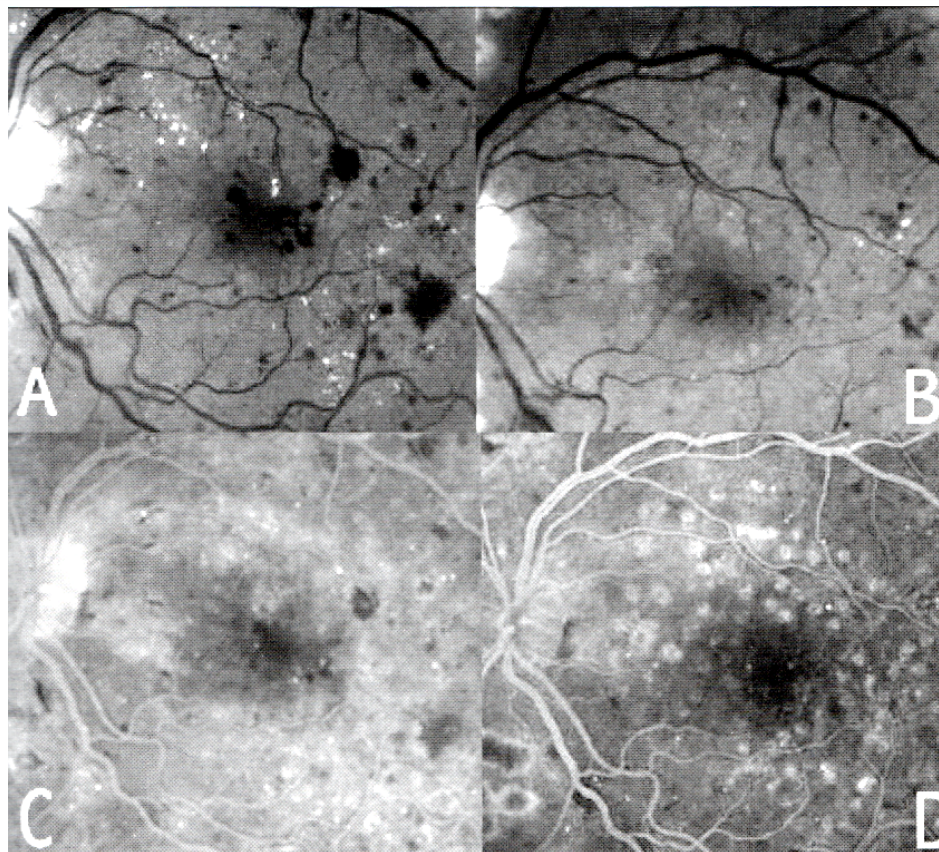


Roma, 8-11 novembre 2018

# Laser a griglia



ITALIAN CHAPTER



Ottimo risultato  
con  
fotocoagulazione a  
griglia

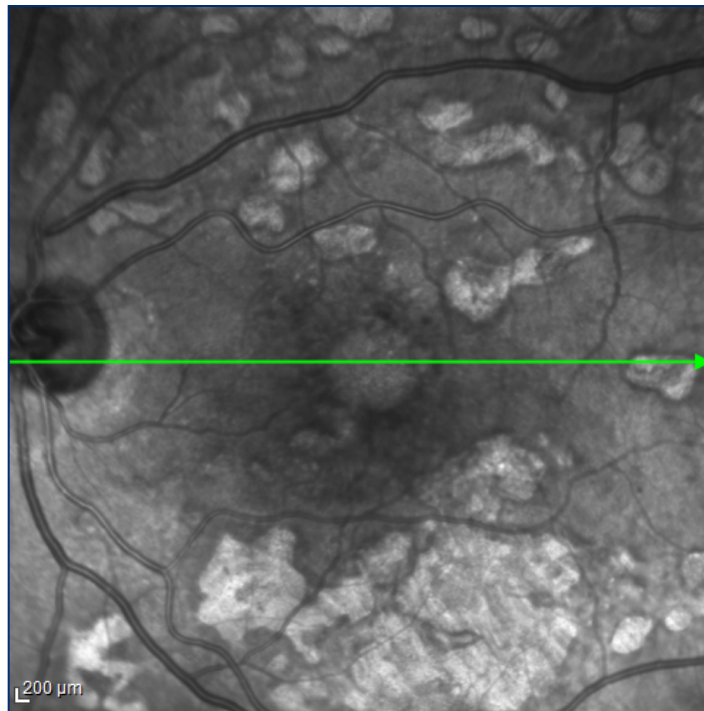


Roma, 8-11 novembre 2018

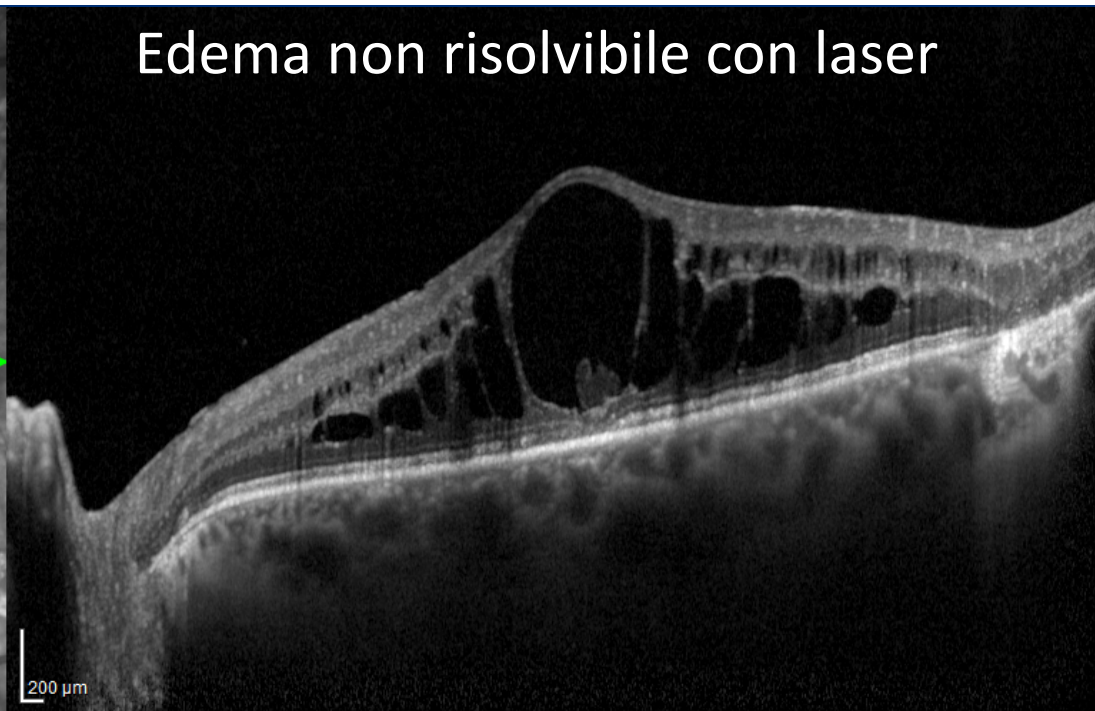
# Trattamenti alternativi al laser



ITALIAN CHAPTER



Edema non risolvibile con laser







Roma, 8-11 novembre 2018

# Trattamenti alternativi al laser



ITALIAN CHAPTER



## Trattamento con infiltrazioni intra-vitreali:

- anti-VEGF
- cortisonici

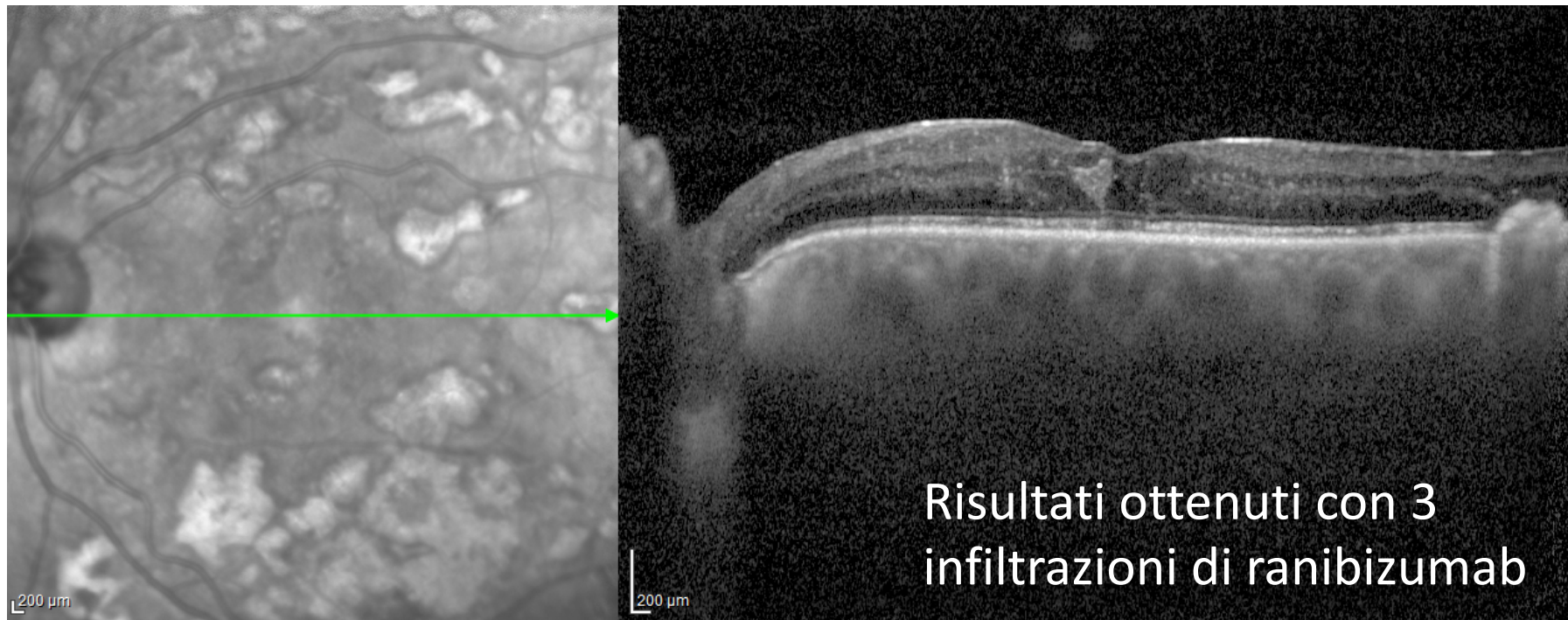


Roma, 8-11 novembre 2018

# Trattamenti alternativi al laser



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018

# Trattamenti alternativi al laser



ITALIAN CHAPTER



Una rara complicazione di un efficace cortisonico a lento rilascio permette di osservare chiaramente la forma del dispositivo che viene inserito in camera vitrea



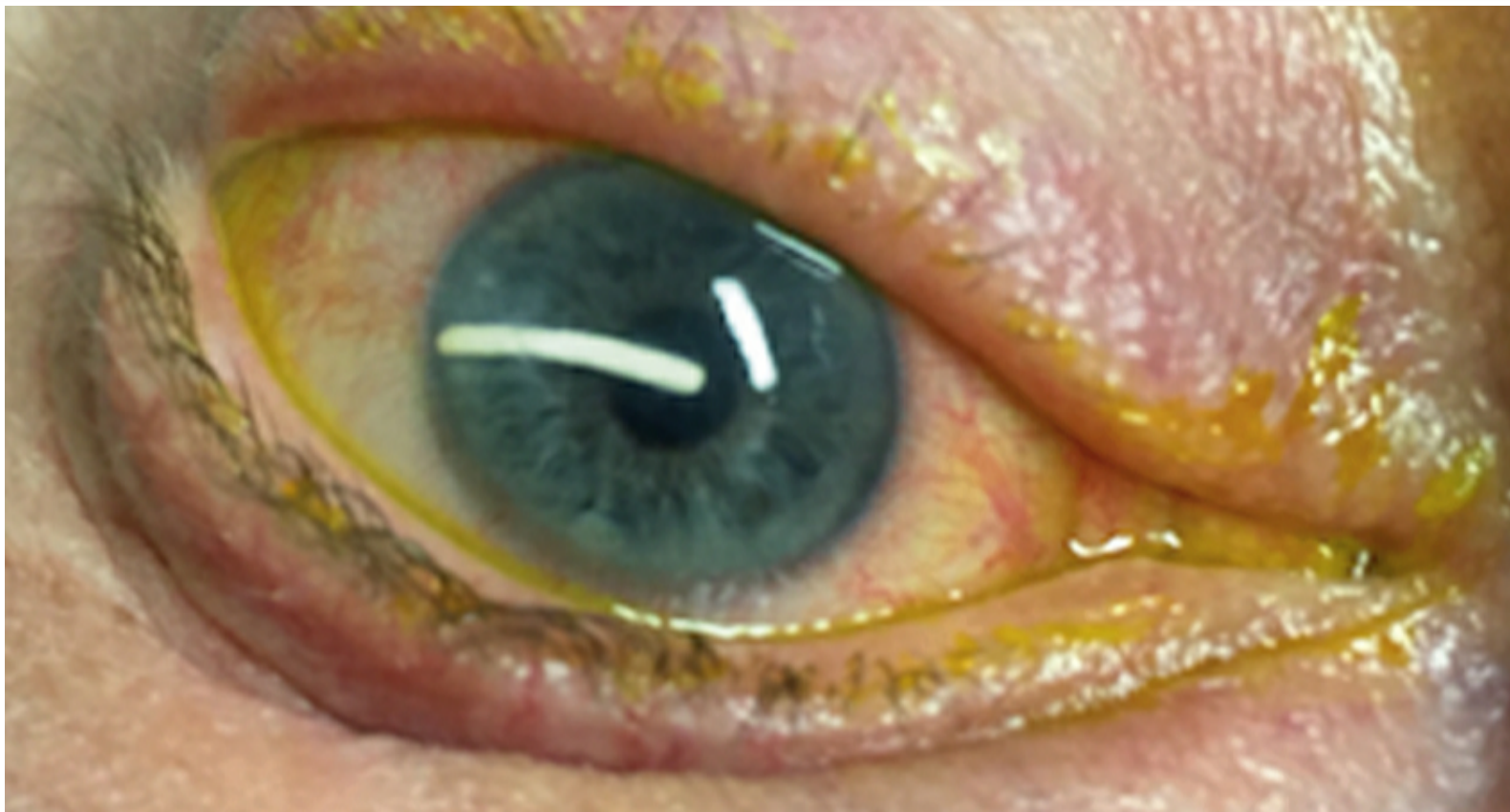


Roma, 8-11 novembre 2018

# Trattamenti alternativi al laser



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018

# Angio-OCT



ITALIAN CHAPTER



Una nuova tecnologia ci permette di studiare lo stato dei vasi nella retinopatia diabetica. Siamo solo all'inizio ma presto la fluorangiografia sarà un esame obsoleto.



Roma, 8-11 novembre 2018

# Angio OCT



ITALIAN CHAPTER

L'angiografia OCT (OCTA) ha il vantaggio di essere una tecnologia non invasiva, non a contatto, ripetibile, senza mezzo di contrasto, senza limiti per età o stato di salute del paziente, e permette di visionare la trama vascolare neuroretinica per strati, evitando sovrapposizioni tissutali come nella fluorangiografia.



Roma, 8-11 novembre 2018

# Angio OCT



ITALIAN CHAPTER



Rispetto all'imaging Doppler-OCT non è influenzata dall'orientamento dei vasi, visibili anche se disposti perpendicolarmente al fascio di scansione. La possibilità di avere un'imaging vascolare con modalità dyeless è dovuta essenzialmente alla **fluttuazione della luce retrodiffusa** (backscattered), **secondaria al movimento dei fluidi intra-vascolari**, principalmente eritrociti, correlata alla loro velocità.



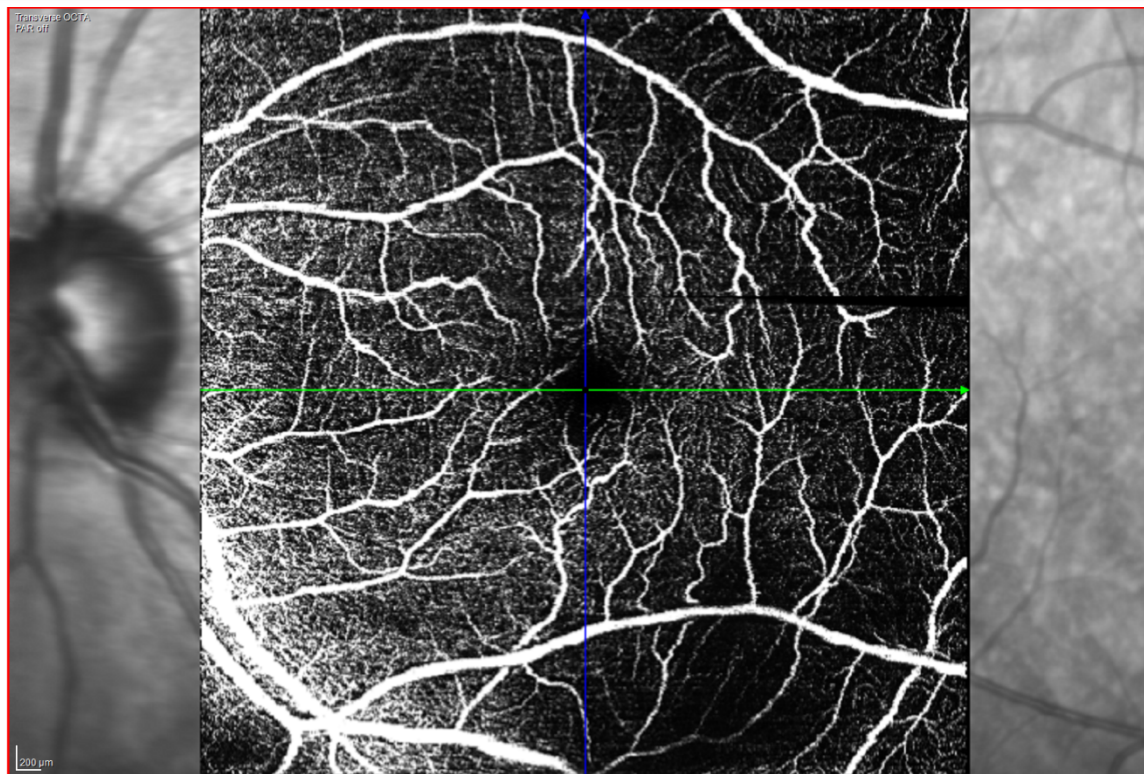


Roma, 8-11 novembre 2018

# Angio OCT



ITALIAN CHAPTER



Angio OCT  
del plesso  
vascolare  
superficiale  
di un  
paziente  
diabetico da  
20 anni



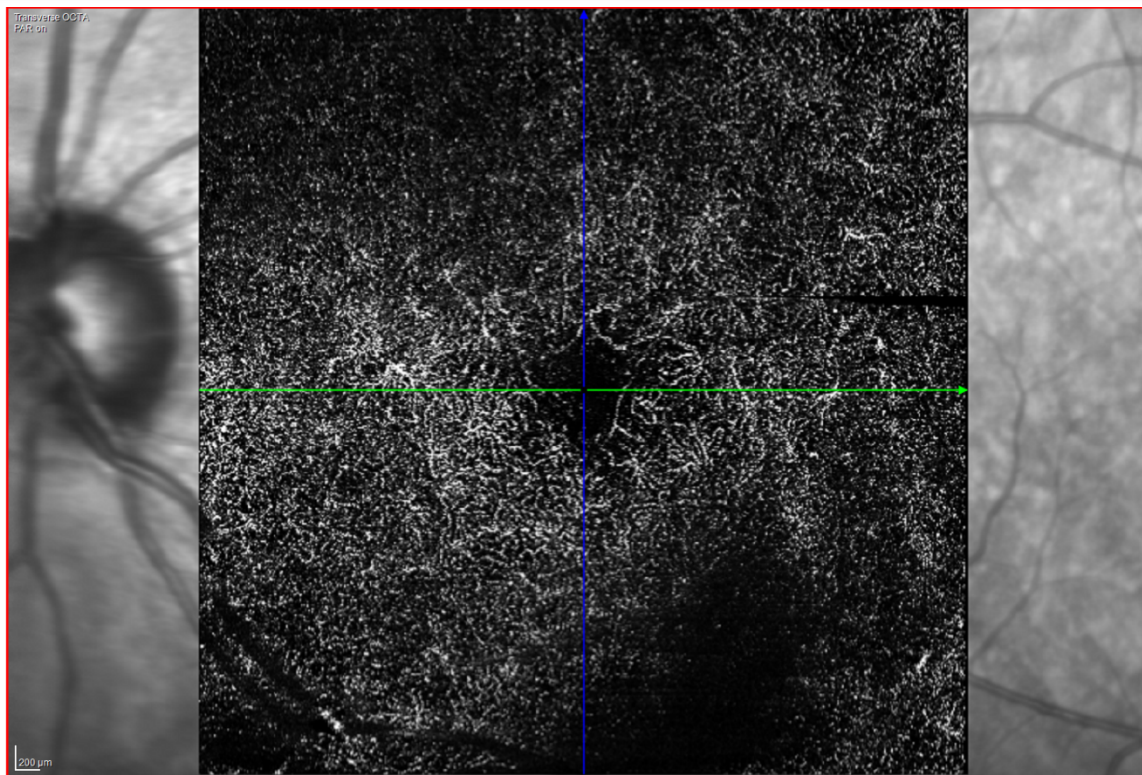


Roma, 8-11 novembre 2018

# Angio OCT



ITALIAN CHAPTER



Plesso  
profondo dello  
stesso paziente.  
Immagine non  
ottenibile con  
fluorangiografia

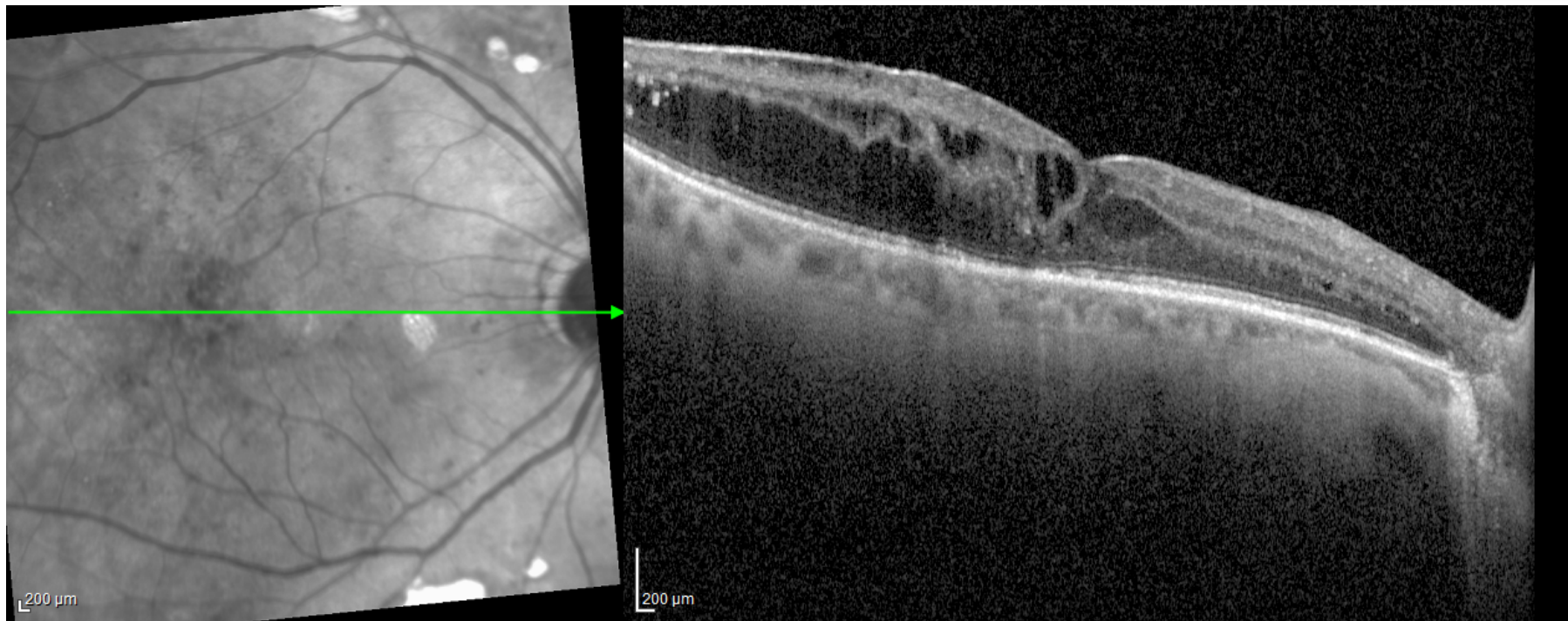


# Angio OCT



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



05/02/2018, OD

IR&OCT 30° ART [HS] ART(16) Q: 27

## Esame OCT

Caso clinico: Edema recidivo resistente a qualsiasi terapia

HEIDELBERG  
ENGINEERING



Roma, 8-11 novembre 2018

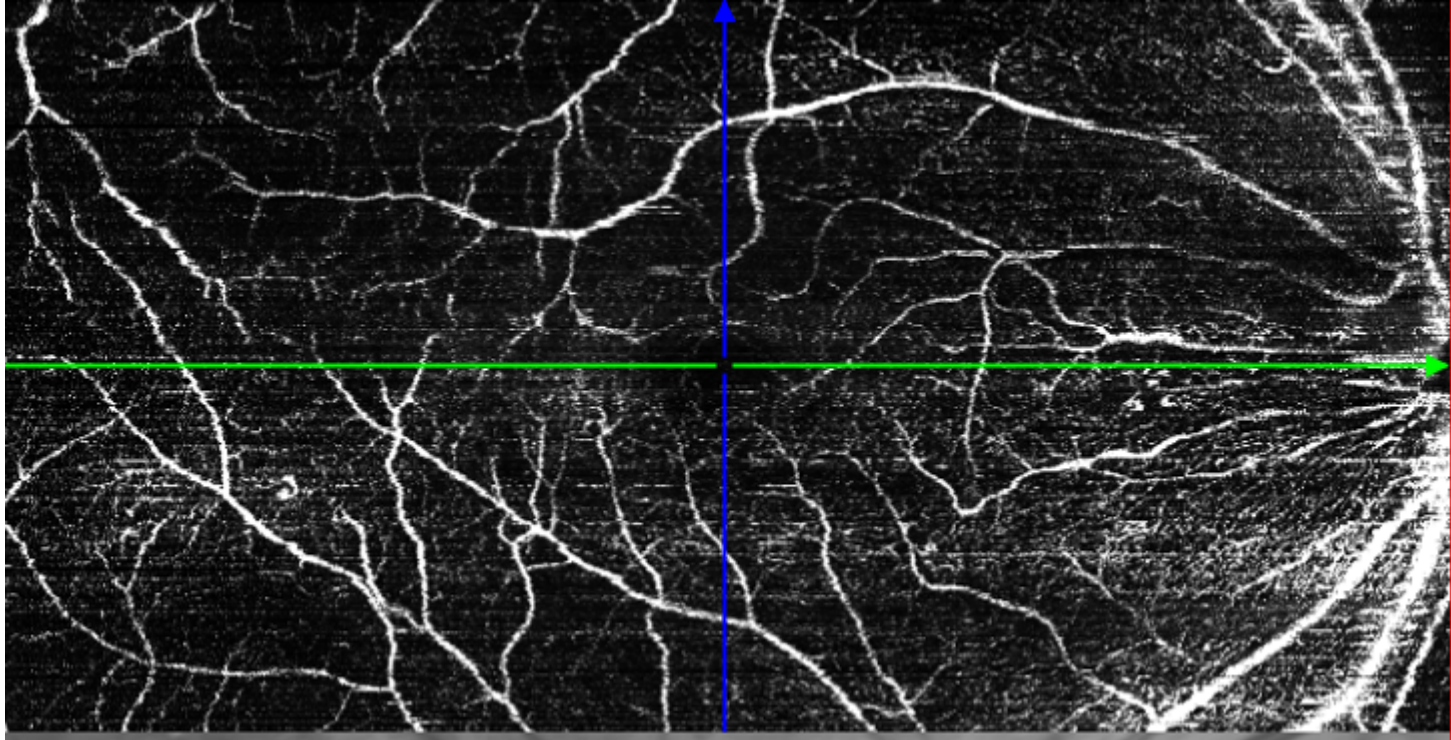
# Angio OCT



ITALIAN CHAPTER



## Angio OCT: Plesso superficiale della paziente







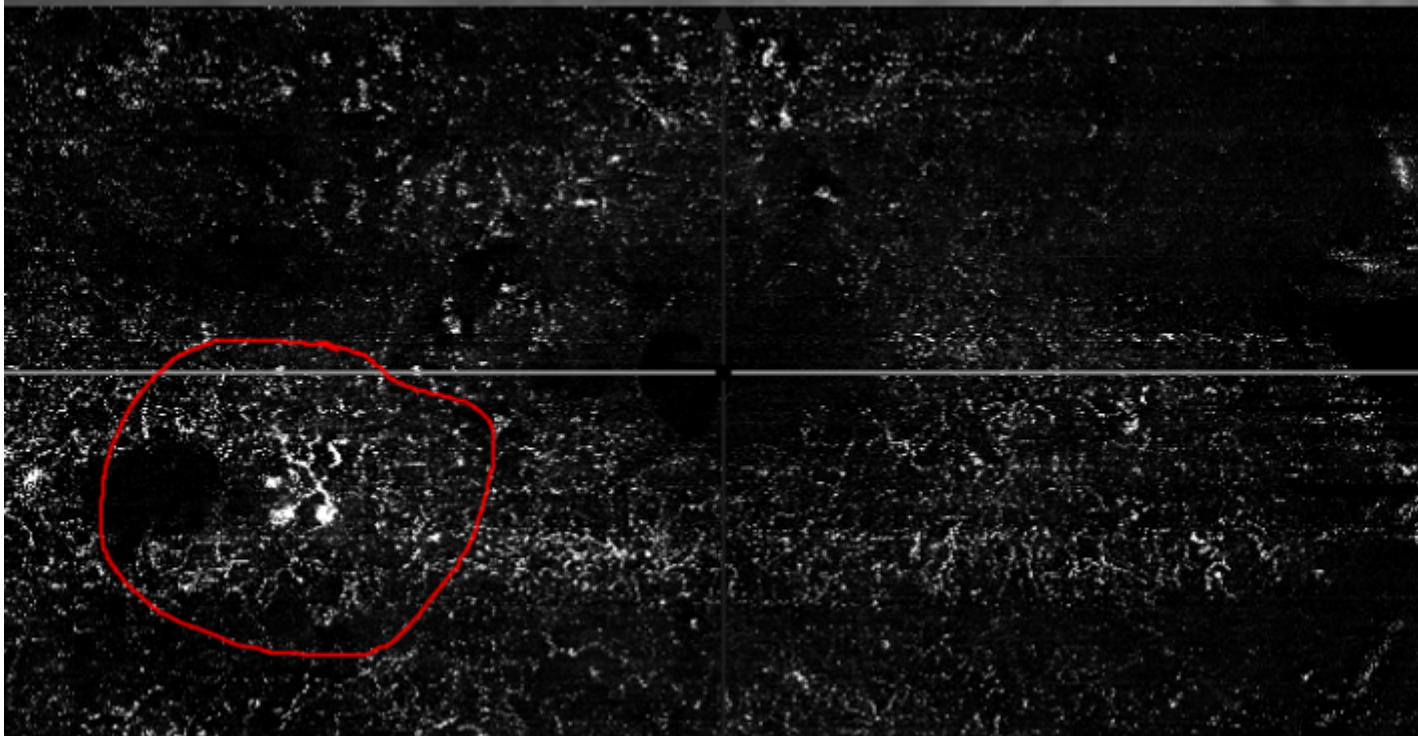
# Angio OCT



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Transverse OCTA  
PAR on



Plesso  
profondo  
della  
paziente,  
con  
dilatazioni  
dei vasi che  
forse  
spiegano la  
non  
rispondenza  
alle terapie

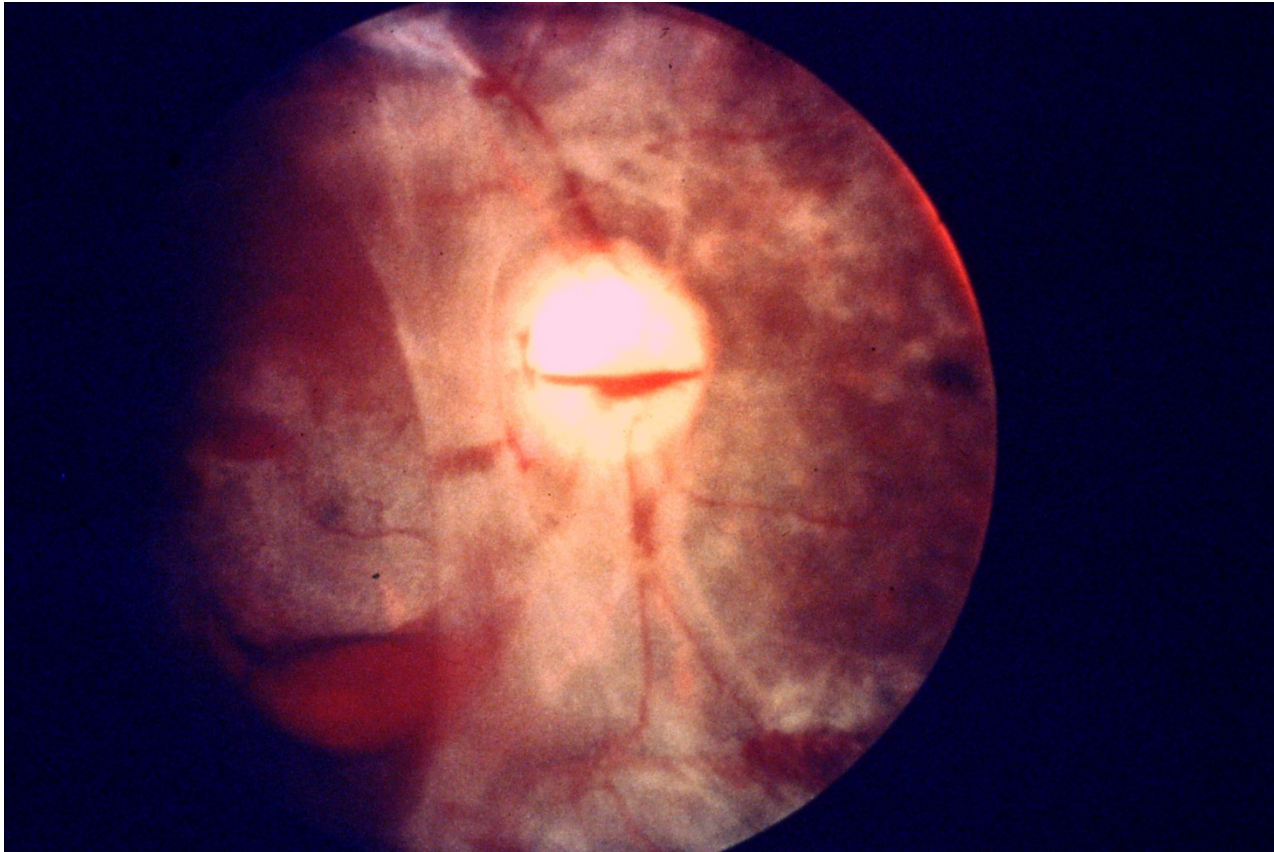


Roma, 8-11 novembre 2018

# Retinopatia proliferante



ITALIAN CHAPTER



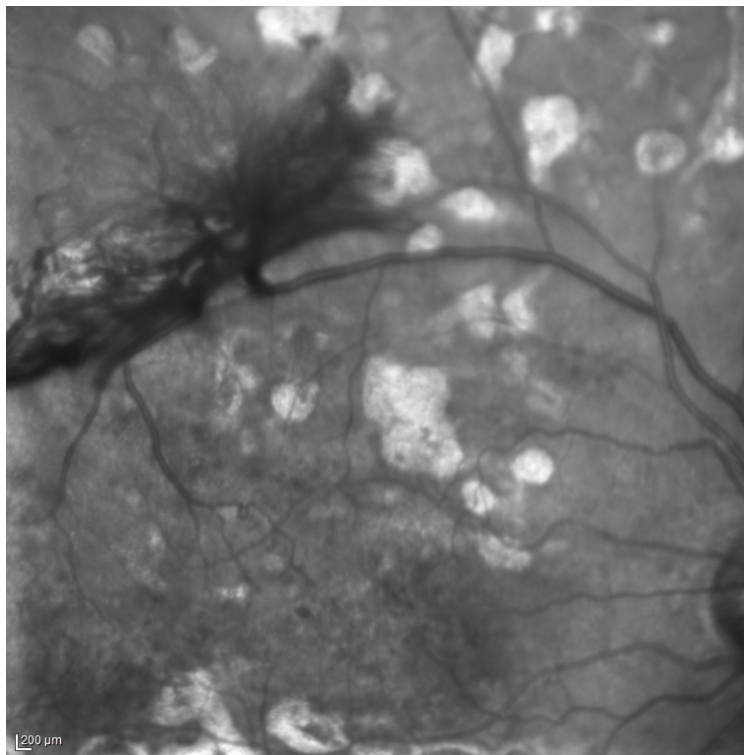


Roma, 8-11 novembre 2018

## Chiara immagine di retinopatia proliferante



ITALIAN CHAPTER



200 μm

23/03/2016, OD

IR 30° ART(32)

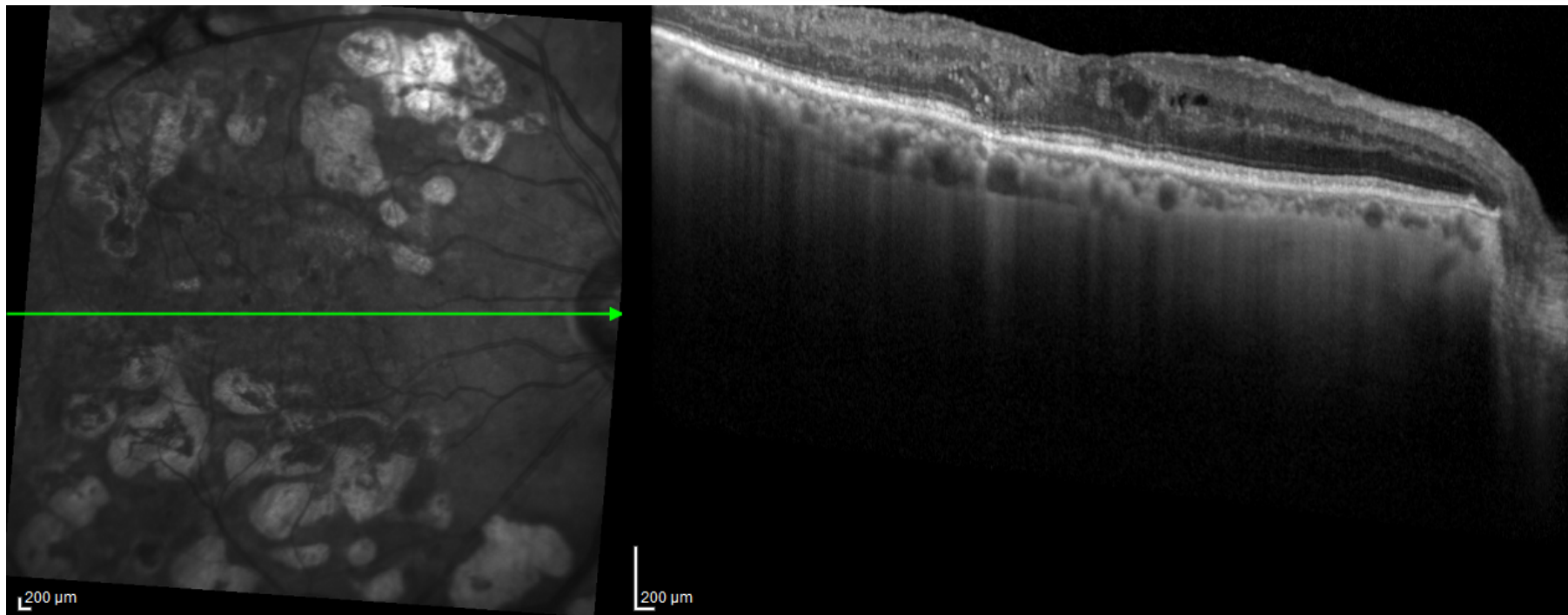


# Retinopatia proliferante regredita con 4 infiltrazioni di ranibizumab



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



21/12/2016, OD

IR&OCT 30° ART [HS] ART(100) Q: 39

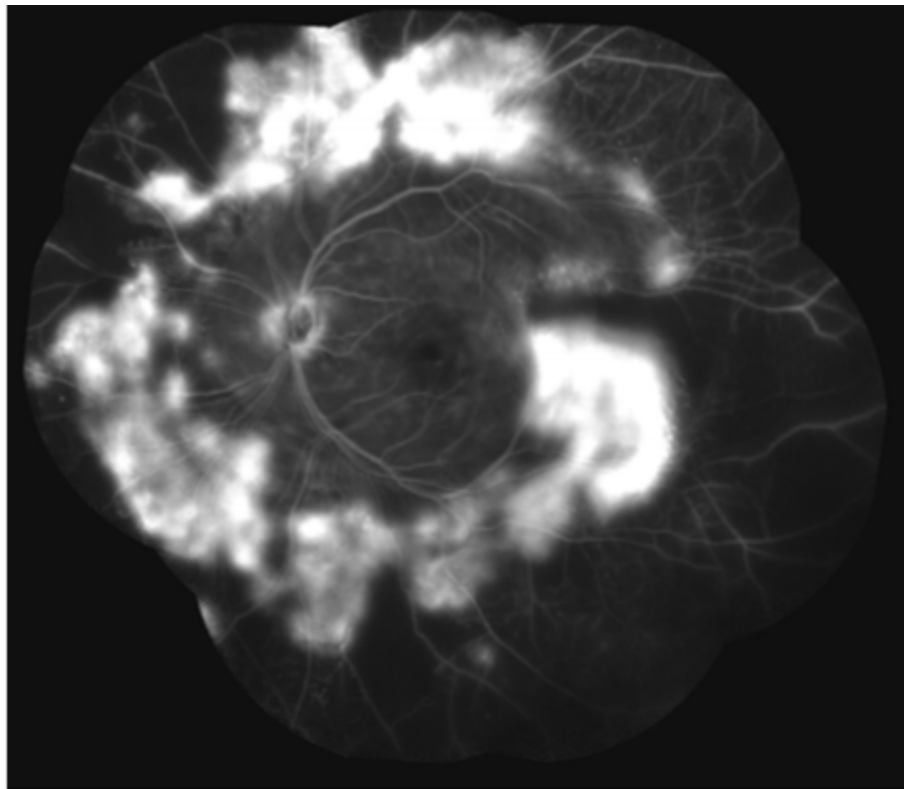


Roma, 8-11 novembre 2018

# Fluorangiogramma di R proliferante ottenuto con programma automatico di montaggio delle immagini



ITALIAN CHAPTER





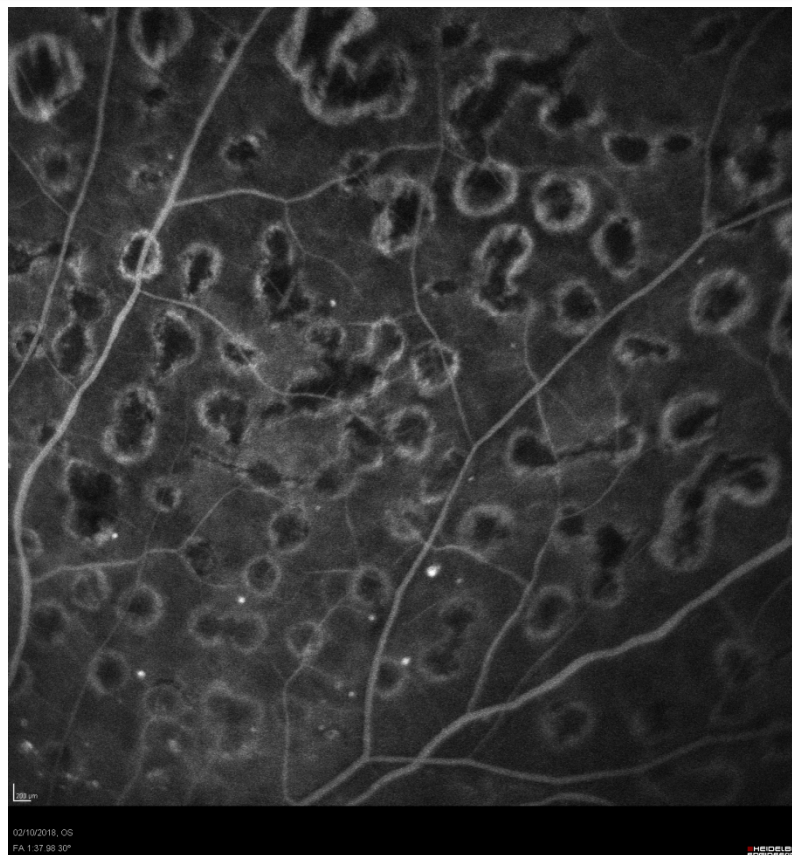


Roma, 8-11 novembre 2018

# Fotocoagulazione panretinica ben eseguita per assenza di neo-vasi e zone ischemiche



ITALIAN CHAPTER



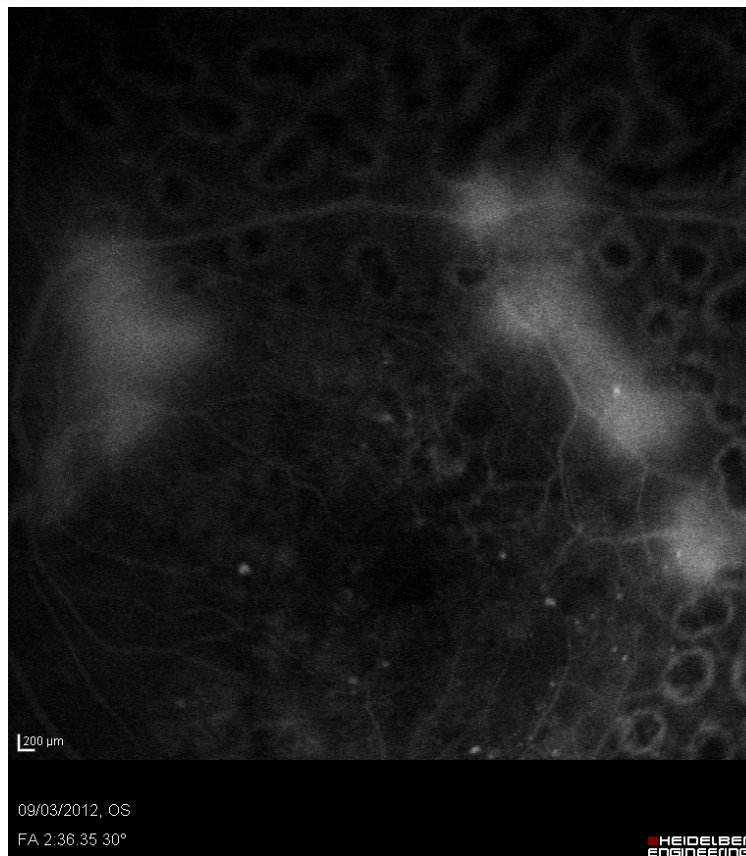


Roma, 8-11 novembre 2018

# Fotocoagulazione panretinica da completare per la evidente diffusione del colorante



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018

## Immagine angioOCT di R proliferante



ITALIAN CHAPTER



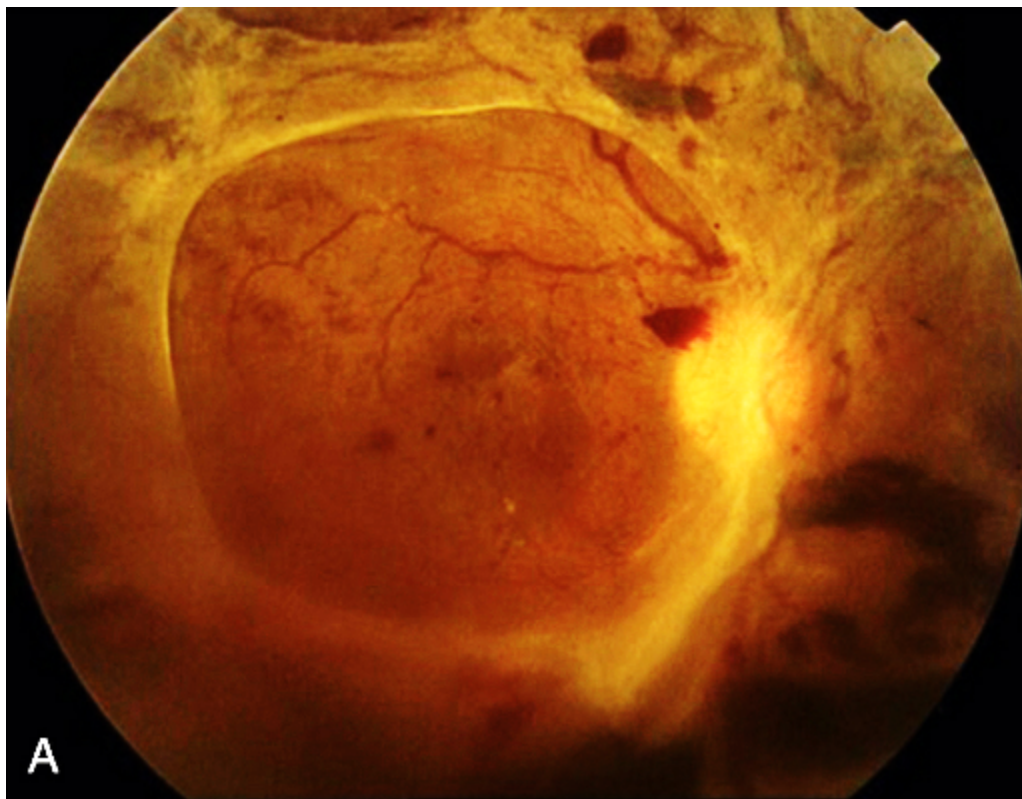


Roma, 8-11 novembre 2018

# La chirurgia della retinopatia diabetica



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



La chirurgia consiste principalmente nella rimozione delle proliferazioni.

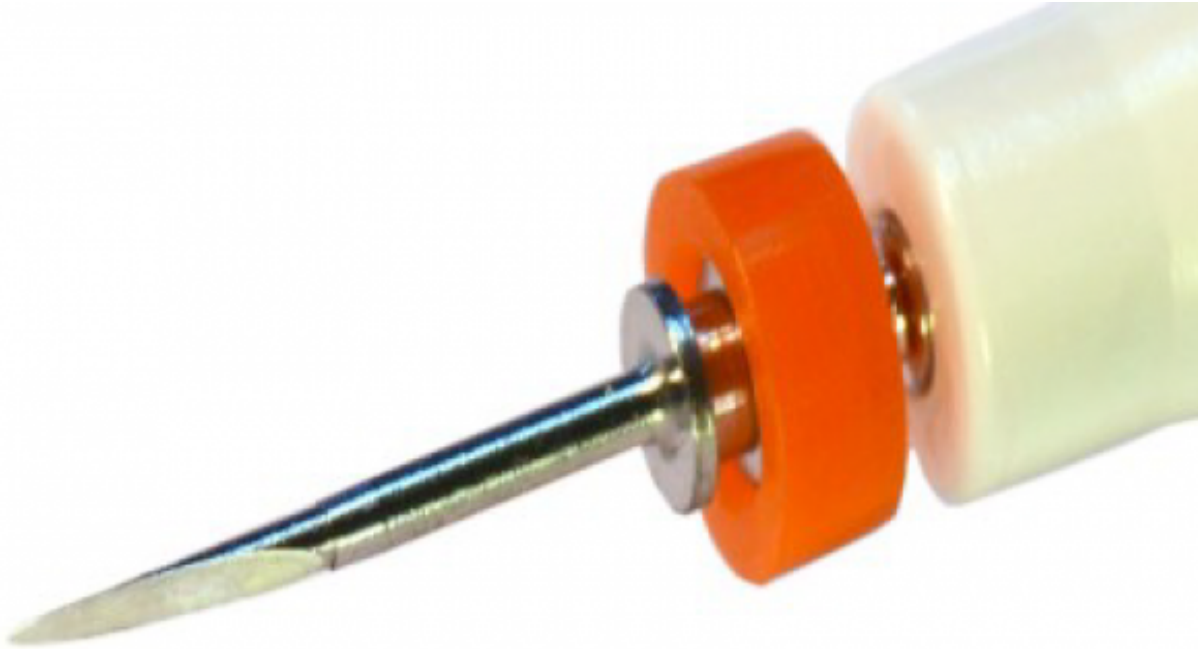
Negli ultimi anni sono stati costruiti strumenti che penetrano nell'occhio con ferite auto-sigillanti, perchè sottili come un ago da insulina.



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Questo è un trocar che permette l'ingresso degli strumenti nel bulbo:

1. cannello di infusione
2. fibra ottica per illuminare il campo operatorio
3. vitrectomo per rimuovere il vitreo



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER







Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



# Campo operatorio all'inizio dell'intervento. Schema con gli strumenti inseriti





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Questi sono gli strumenti che utilizzo.  
Sistema per vitrectomia





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

# vitrectomo





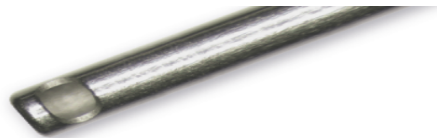
Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



La bocca del vitrectomo, grande 0.3 mm, aspira piccole porzioni di vitreo, che sono tagliate da una lama tonda coassiale, che scorre all'interno alla velocità di 8000 colpi al minuto





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



# Pinze





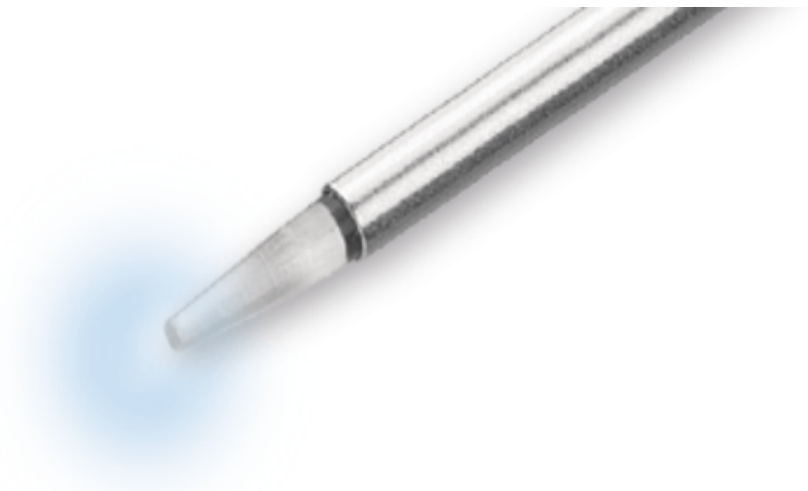
Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



# Sonda di illuminazione







Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



# Uncino per sollevare le membrane

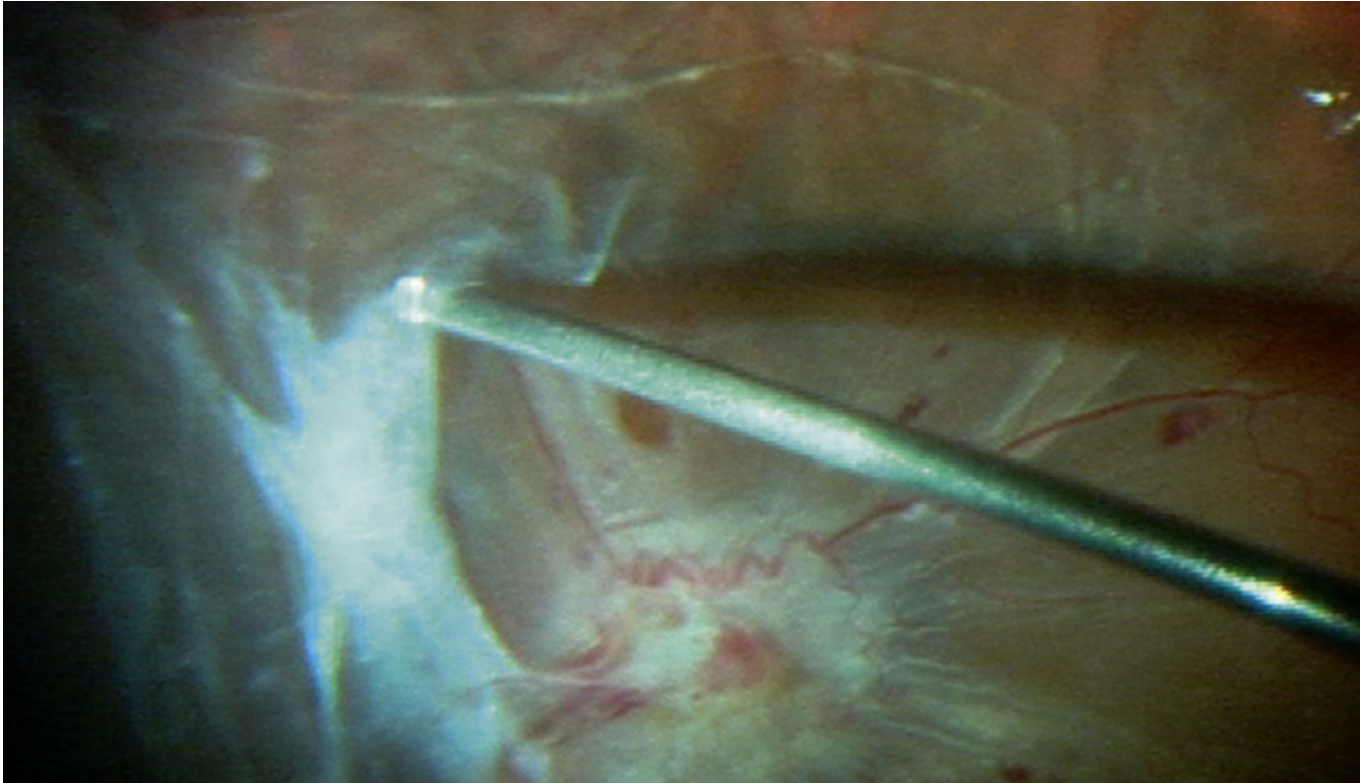




Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

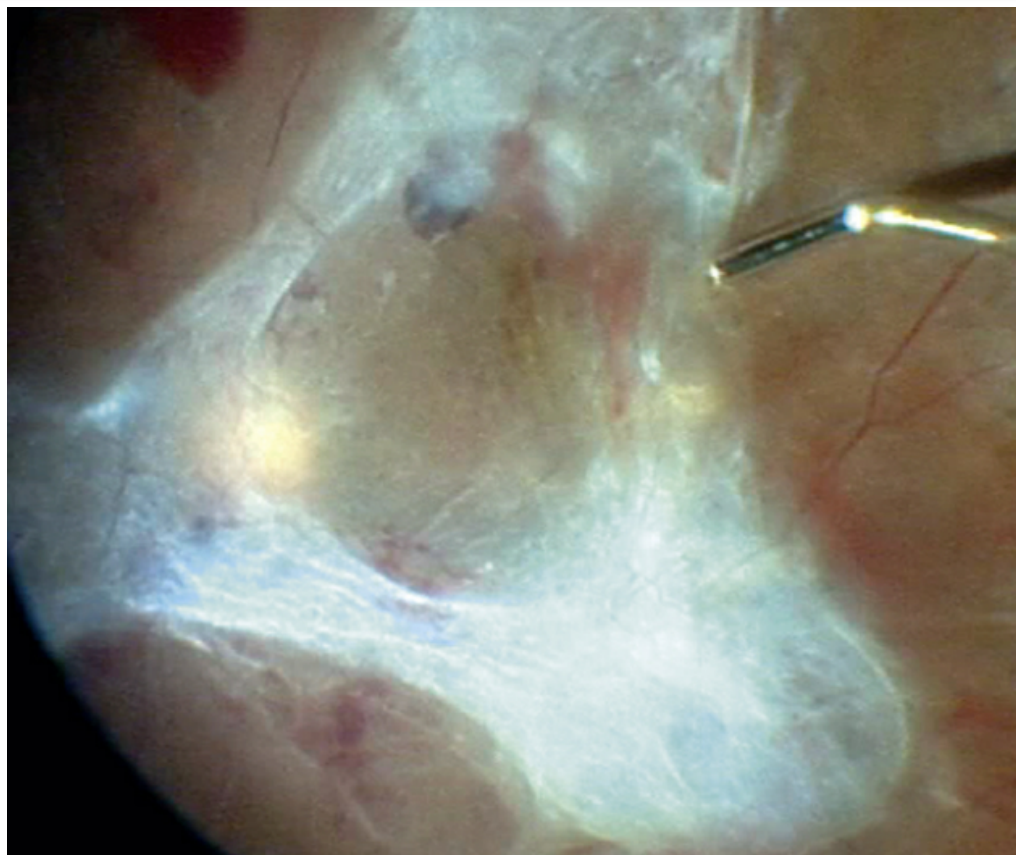




Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

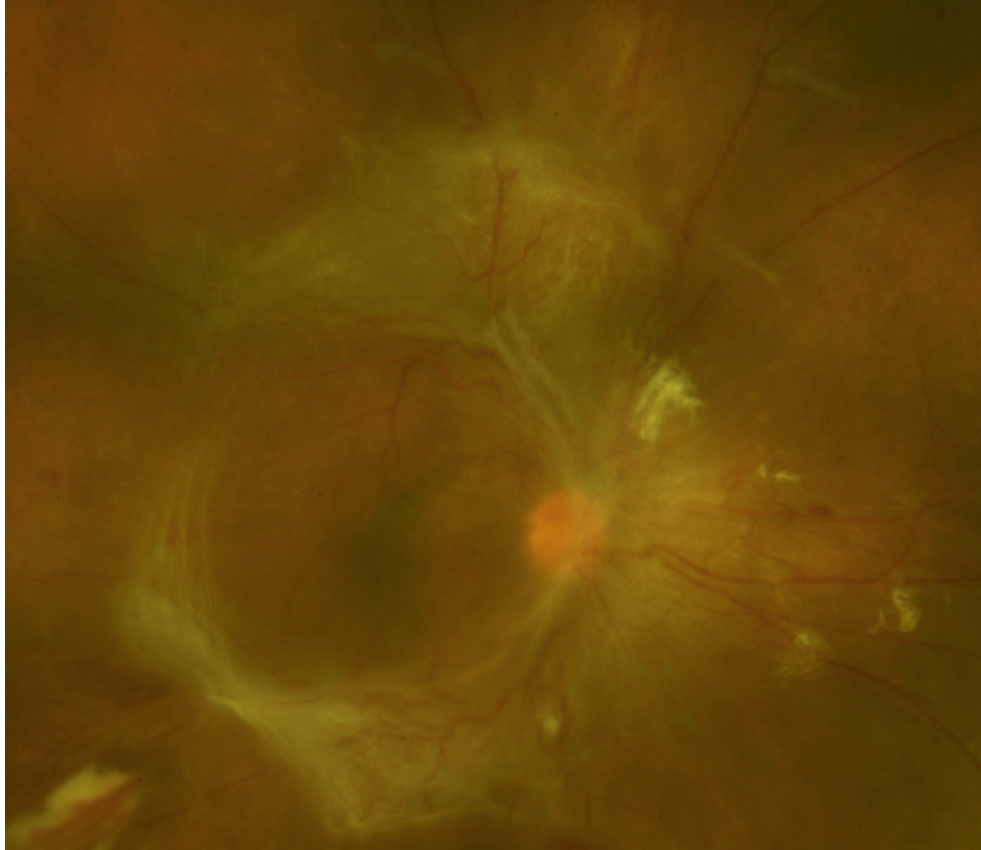




Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

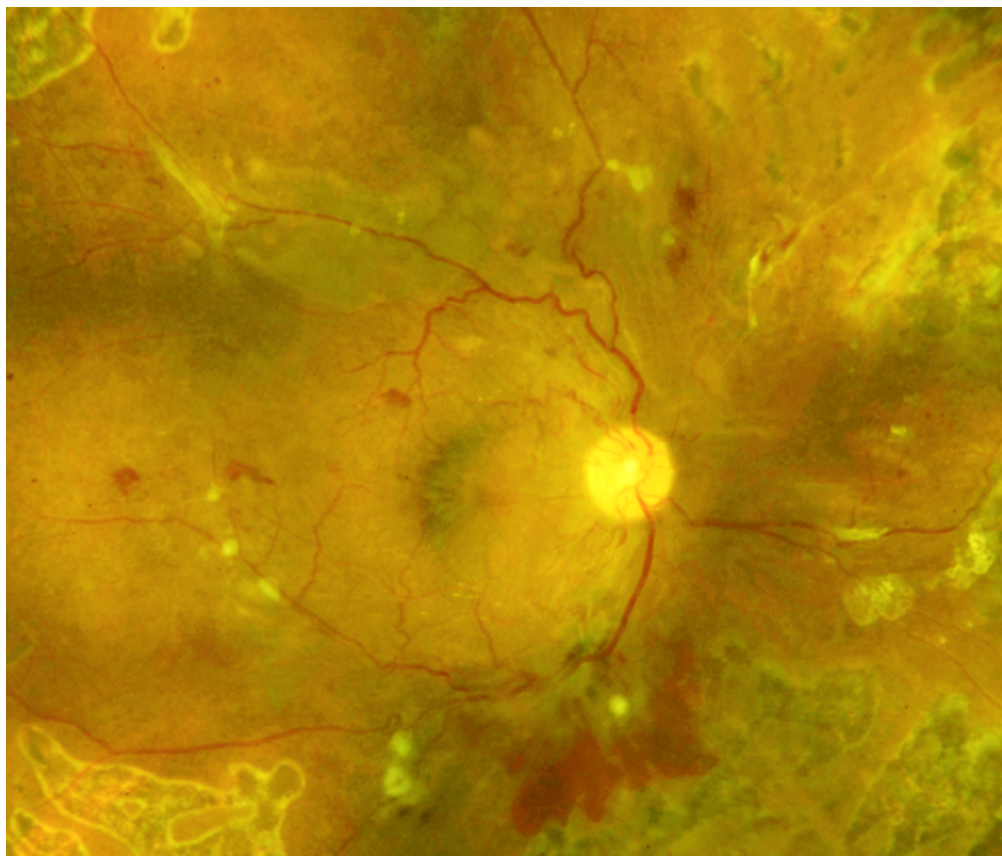




Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER





Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



**GRAZIE PER LA VOSTRA ATTENZIONE**



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Qual è stata la storia clinica diabetologica della Signora Anna durante l'intero trattamento della RD?





	FINE MAGGIO 2016 (DIAGNOSI DM 2)	FINE GIUGNO 2016	SETTEMBRE 2016	GENNAIO 2017	APRILE 2017
<b>CONTROLLO PRESSORIO, LIPIDICO? MA MANCATO CONTROLLO GLICEMICO E PONDERALE</b>					
Terapia in atto	Nessuna	Insulina Glargine 12 UI + Insulina Lispro 4+6+4 UI Ramipril 5 mg 1 cp	Glargine 18 UI + Lispro 8+12+10 UI + metformina RP 1 g/die (non tollera dosi maggiori di metformina) Ramipril 5 mg 1 cp	Glargine 24 UI + Lispro 8+14+14 UI + metformina RP 1 g/die Ramipril 5 mg 1 cp Atorvastatina 20 mg 1 cp	Glargine 24 UI + Lispro 10+16+14 UI + metformina RP 1 g/die Ramipril 5 mg 1 cp Atorvastatina 20 mg 1 cp
BMI kg/m <sup>2</sup>	27.5	28.2	29		29.7
P.A. mmHg	155/90	140/80	130/80		120/80
HbA1c %	14.3		9.8	8.8	8.5
Glicemia a digiuno mg/dl	355	198		138	142
Colesterolo totale mg/dl	250			167	
C-HDL mg/dl	40		42	40	
Trigliceridi mg/dl	280		155	146	
C-LDL mg/dl			132	98	

**LA PAZIENTE HA ESEGUITO VISITE DI CONTROLLO DIABETOLOGICHE IN CENTRI DIVERSI NEL PRIMO ANNO**

**MICROALBUMINURIA POSITIVA**

	AGOSTO 2017	DICEMBRE 2017	MAGGIO 2018 EMOVITREO OS	SETTEMBRE 2018
Terapia in atto	Glargine 24 UI + Lispro 12+18+16 UI + metformina RP 1 g/die Ramipril 5 mg 1 cp Atorvastatina 20 mg 1 cp	Glargine 26 UI + Lispro 12+20+20 UI + metformina RP 1 g/die Ramipril 5 mg 1 cp Atorvastatina 20 mg 1 cp	Glargine 30 UI + Lispro 12+22+20 UI + metformina RP 1 g/die + Empagliflozin 10 mg 1 cp/die Ramipril 5 mg 1 cp Atorvastatina 20 mg 1 cp	Glargine 30 UI + Lispro 12+22+20 UI + metformina RP 1 g/die + Empagliflozin 10 mg 1cp/die Ramipril 5 mg 1 cp Atorvastatina 20 mg 1 cp
BMI kg/m <sup>2</sup>	29.7	30		28
P.A. mmHg	125/80		120/80	120/80
HbA1c %	8.5		7.8	7.4
Glicemia a digiuno mg/dl	130	140	115	116
Colesterolo totale mg/dl	162			
C-HDL mg/dl	40			
Trigliceridi mg/dl	132			
C-LDL mg/dl	96		98	

**PAZIENTE POCO COMPLIANTE ALLA DIETA,  
INERZIA TERAPEUTICA**

**MICROALBUMINURIA POSITIVA ANCHE SE IN DISCESA  
CONTROLLO PRESSORIO MA MANCATA  
OTTIMIZZAZIONE DEL CONTROLLO GLICEMICO E  
LIPIDICO**



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



## Nel caso della Signora Anna non è stato ottimizzato il controllo glicemico

### QUESITI:

- QUAL E' IL RUOLO DEL CONTROLLO METABOLICO NELLA RD?
- IL MANCATO RAGGIUNGIMENTO DEL TARGET GLICEMICO E' UN FATTORE RILEVANTE NELLA PROGRESSIONE DI RD?
- ESISTONO FARMACI CHE POSSANO PREVENIRE O RALLENTARE LA PROGRESSIONE DELLA RD?



Roma, 8-11 novembre 2018

**17° Congresso Nazionale AME**  
**Joint Meeting with AACE Italian Chapter**

**Update in Endocrinologia Clinica**



ITALIAN CHAPTER



# **Patologie oculari nel diabete: l'ABC per l'endocrinologo**

## **Correzione dei fattori di rischio**

Martina Vitale

Azienda Ospedaliera Sant'Andrea - Roma



Roma, 8-11 novembre 2018

# Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

NESSUNO



Roma, 8-11 novembre 2018

# Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito - 2018



ITALIAN CHAPTER



## C. SCREENING E TRATTAMENTO DELLA RETINOPATIA DIABETICA

### *Raccomandazioni generali*

Ottimizzare il compenso glicemico riduce il rischio e la progressione della retinopatia. **IA**

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 con diabete e retinopatia non proliferante grave, che può evolvere rapidamente nella forma proliferante. **IA**

Ottimizzare il controllo pressorio riduce il rischio e la progressione della retinopatia. **IA**



Roma, 8-11 novembre 2018

# American Diabetes Association



ITALIAN CHAPTER



## Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association

### *Recommendations*

- Optimize glycemic control to reduce the risk or slow the progression of diabetic retinopathy. **A**
- Optimize blood pressure and serum lipid control to reduce the risk or slow the progression of diabetic retinopathy. **A**





# Qualche dato epidemiologico



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

## Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy

Age-standardized prevalence per 100 (95% CI)

	Any DR	PDR	DME	VTDR
<b>Sex</b>				
Male	36.27 (35.99–36.55)	7.53 (7.39–7.66)	7.44 (7.30–7.57)	11.74 (11.57–11.90)
Female	34.46 (34.19–34.73)	6.98 (6.86–7.1)	7.54 (7.42–7.66)	11.7 (11.55–11.86)
<b>Race</b>				
Caucasian	45.76 (45.44–46.07)	12.04 (11.87–12.21)	8.42 (8.28–8.57)	15.45 (15.25–15.64)
Chinese	25.08 (24.25–25.91)	2.67 (2.26–3.07)	8.12 (6.88–9.36)	6.14 (5.55–6.73)
South Asian	19.12 (18.88–19.35)	1.29 (1.22–1.36)	4.93 (4.82–5.04)	5.2 (5.05–5.34)
African Americans	49.56 (48.59–50.52)	8.99 (8.58–9.40)	10.35 (9.90–10.79)	16.89 (16.32–17.46)
Hispanic	34.56 (33.24–35.87)	5.10 (4.91–5.29)	7.15 (7.0–7.3)	10.85 (10.44–11.25)
Asian (combined)	19.92 (19.7–20.14)	1.54 (1.48–1.61)	5.0 (4.89–5.12)	5.25 (5.12–5.39)
<b>Diabetes type*</b>				
Type 1	77.31 (76.34–78.28)	32.39 (31.76–33.01)	14.25 (13.86–14.64)	38.48 (37.80–39.16)
Type 2	25.16 (24.96–25.36)	2.97 (2.91–3.02)	5.57 (5.48–5.66)	6.92 (6.83–7.02)
<b>Diabetes duration</b>				
<10 years	21.09 (20.87–21.30)	1.23 (1.18–1.28)	3.15 (3.08–3.23)	3.53 (3.45–3.62)
10 to <20 years	54.22 (53.73–54.71)	9.06 (8.86–9.25)	13.43 (13.19–13.66)	17.78 (17.5–18.05)
≥20 years	76.32 (75.61–77.04)	31.66 (31.21–32.11)	19.96 (19.58–20.34)	40.87 (40.35–41.38)
<b>HbA<sub>1c</sub></b>				
≤7.0%	17.99 (17.64–18.33)	3.1 (2.93–3.26)	3.59 (3.42–3.76)	5.40 (5.19–5.60)
7.1–8.0%	33.13 (32.64–33.62)	6.87 (6.63–7.10)	6.30 (6.06–6.54)	10.82 (10.53–11.10)
8.1–9.0%	43.1 (42.53–43.66)	9.64 (9.37–9.90)	7.69 (7.46–7.93)	13.64 (13.33–13.95)
>9.0%	51.2 (50.8–51.6)	10.93 (10.76–11.11)	12.49 (12.31–12.67)	18.35 (18.13–18.58)
<b>Blood pressure</b>				
Normal	30.84 (30.59–31.09)	4.16 (4.07–4.25)	5.45 (5.35–5.55)	7.60 (7.48–7.72)
Hypertensive†	39.55 (39.19–39.91)	12.32 (12.08–12.57)	10.59 (10.37–10.81)	17.63 (17.36–17.9)
<b>Total cholesterol</b>				
<4 mmol/L	31.64 (31.11–32.17)	5.12 (4.87–5.36)	4.60 (4.37–4.83)	8.09 (7.78–8.40)
≥4.0 mmol/L	31.06 (30.82–31.29)	5.67 (5.56–5.78)	6.78 (6.67–6.9)	9.55 (9.42–9.69)

35 studies

1980-2008

22.896 individuals

Overall prevalence:

- any diabetic retinopathy 34.6%
- proliferative diabetic retinopathy 6.96%
- diabetic macular edema 6.81%
- vision-threatening diabetic retinopathy 10.2%



Roma, 8-11 novembre 2018

# Qualche dato epidemiologico



ITALIAN CHAPTER



## The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXII. The Twenty-Five-Year Progression of Retinopathy in Persons with Type 1 Diabetes

- 25-year cumulative rate of progression:
  - of diabetic retinopathy 83%
  - to proliferative diabetic retinopathy 42%
  
- Improvement of diabetic retinopathy 18%
  
- Progression of DR was more likely with:
  - male sex
  - higher glycosylated hemoglobin
  - increase in diastolic blood pressure



Roma, 8-11 novembre 2018

# Fattori di rischio non modificabili



ITALIAN CHAPTER



REVIEW ARTICLE

## Associations between diabetic retinopathy and systemic risk factors

### Prevalence of Diabetic Retinopathy in the United States, 2005–2008

- ETHNICITY: Black and Hispanic populations (*genetic factors? access to health care?*)
- SEX: Male
- DURATION OF DIABETES

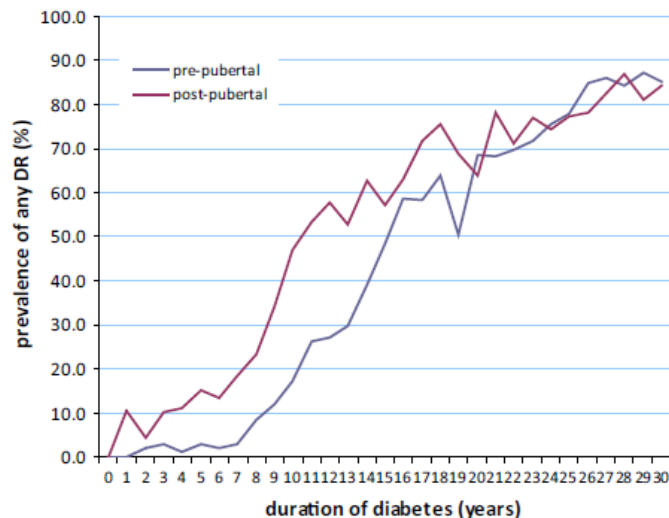


# Fattori di rischio non modificabili

## Durata della malattia diabetica e pubertà



- Diabetic retinopathy is infrequent in children
- Microvascular complications develop mildly, or not at all, during years preceding puberty
  - Prolonged period free of complications



Difference is statistically significant during the first two decades ( $p < 0.0001$ ); Prevalence rates became similar after 20-year duration

In the long term pre-pubertal years **do contribute** to the development of retinopathy



# Fattori di rischio modificabili

## CONTROLLO GLICEMICO

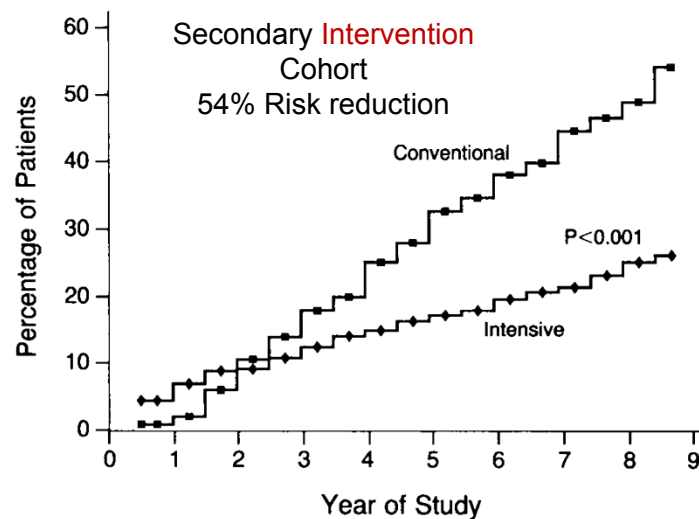
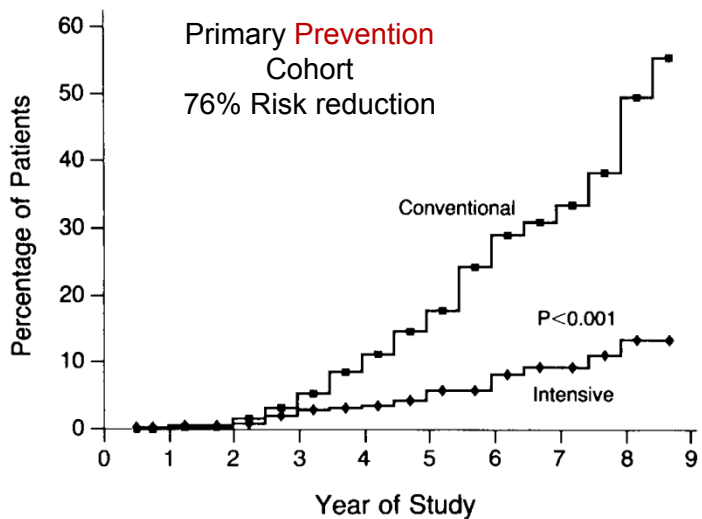


ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

### THE EFFECT OF INTENSIVE TREATMENT OF DIABETES ON THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF LONG-TERM COMPLICATIONS IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP\*



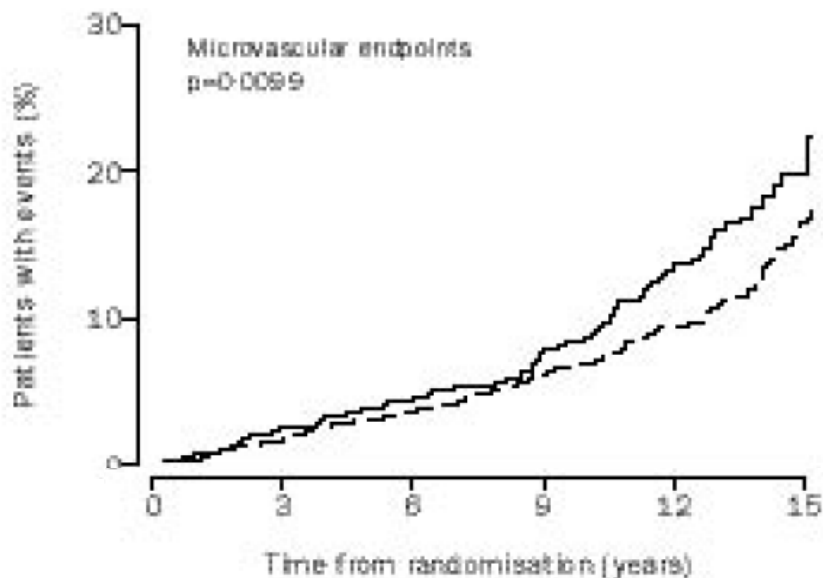


# Fattori di rischio modificabili

## CONTROLLO GLICEMICO



### Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)



#### Aggregate Endpoint:

- Microvascular complication: 25% risk reduction  
RR 0.75 (0.60-0.93) p=0.0099

#### Single Endpoint:

- Retinal photocoagulation: 29% risk reduction  
RR 0.71 (0.53-0.96) p=0.0031
- Retinopathy 2 steps progression: 21% risk reduction  
RR 0.79 (0.63-1.0) p=0.015



Roma, 8-11 novembre 2018

# Fattori di rischio modificabili CONTROLLO GLICEMICO



ITALIAN CHAPTER



## Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes

The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group

- Retinopathy progression (defined as an increase of three or more steps on the ETDRS Severity Scale for Persons or the performance of laser photocoagulation or vitrectomy for diabetic retinopathy at 4 years):

7.3% with intensive glycemia treatment vs 10.4% with standard therapy  
OR 0.67 (0.51-0.87)  $p=0.003$

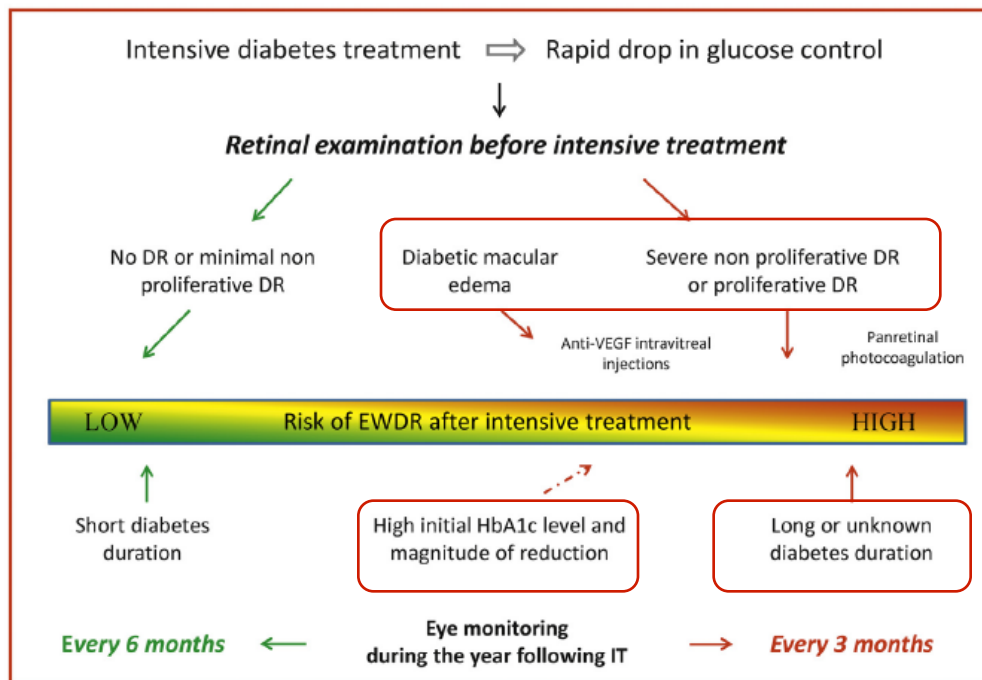




# Fattori di rischio modificabili CONTROLLO GLICEMICO



## Early Worsening Diabetic Retinopathy (EWDR)





# Fattori di rischio modificabili

## CONTROLLO GLICEMICO

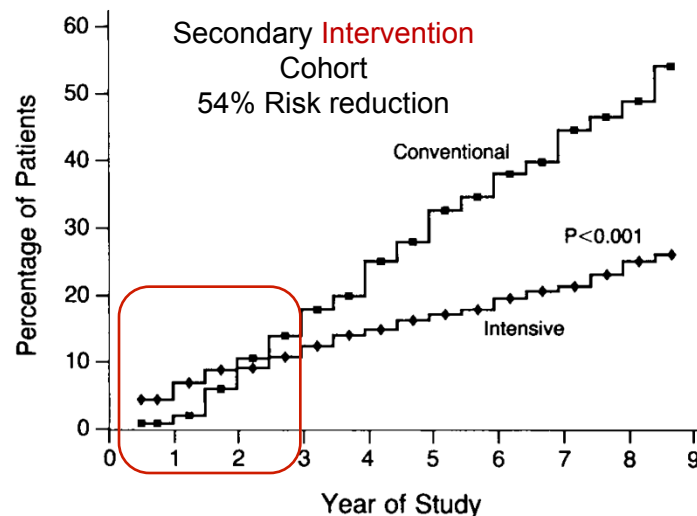
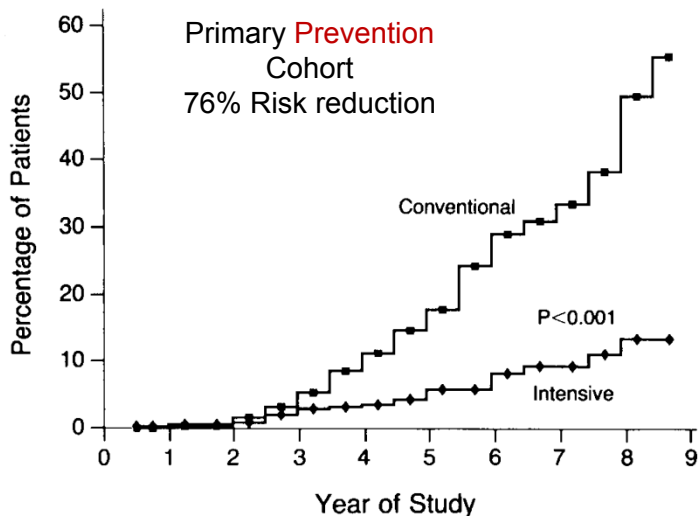


ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

### THE EFFECT OF INTENSIVE TREATMENT OF DIABETES ON THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF LONG-TERM COMPLICATIONS IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP\*





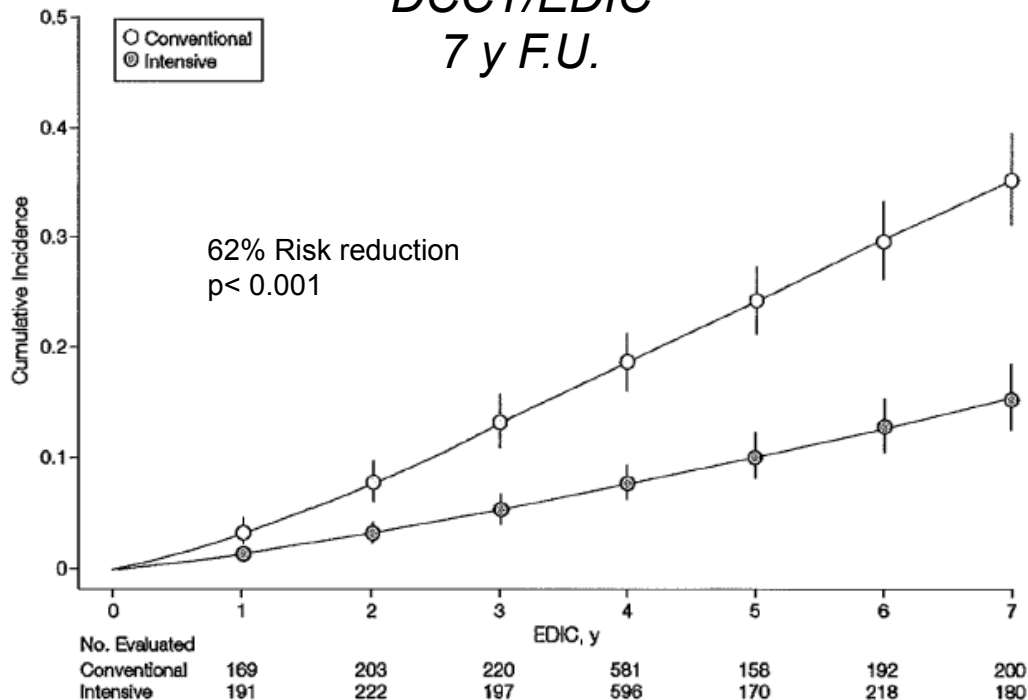
# Fattori di rischio modificabili

## CONTROLLO GLICEMICO



### Memoria Metabolica

*DCCT/EDIC*  
*7 y F.U.*



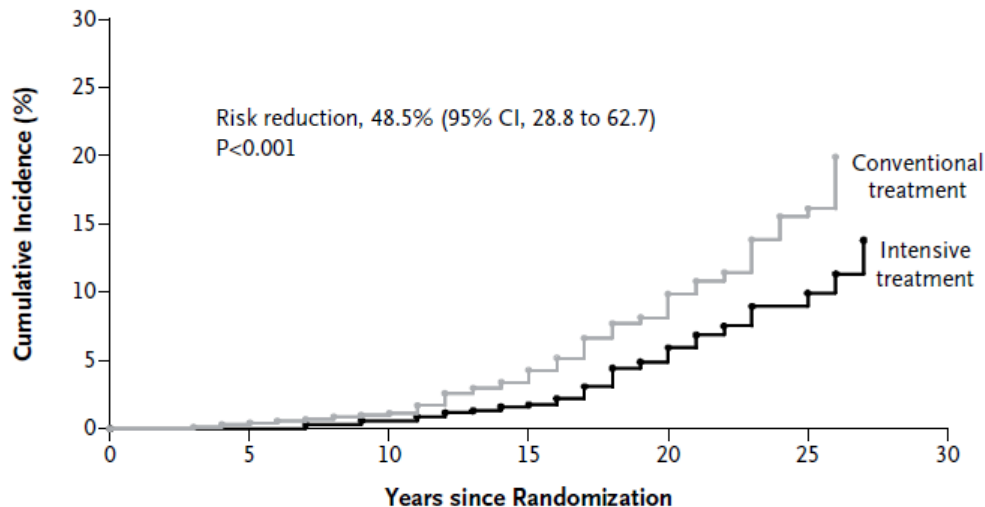


# Fattori di rischio modificabili CONTROLLO GLICEMICO



## Memoria Metabolica DCCT/EDIC 18 y F.U.

### A Any Diabetes-Related Ocular Surgery



#### No. at Risk

	0	5	10	15	20	25
Intensive treatment	711	705	688	668	629	184
Conventional treatment	730	721	699	662	596	150

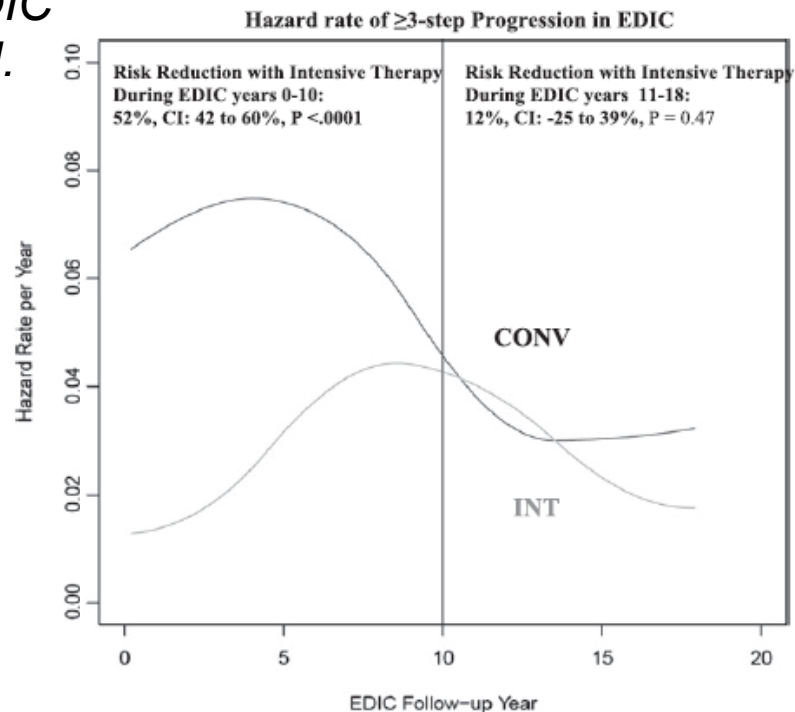
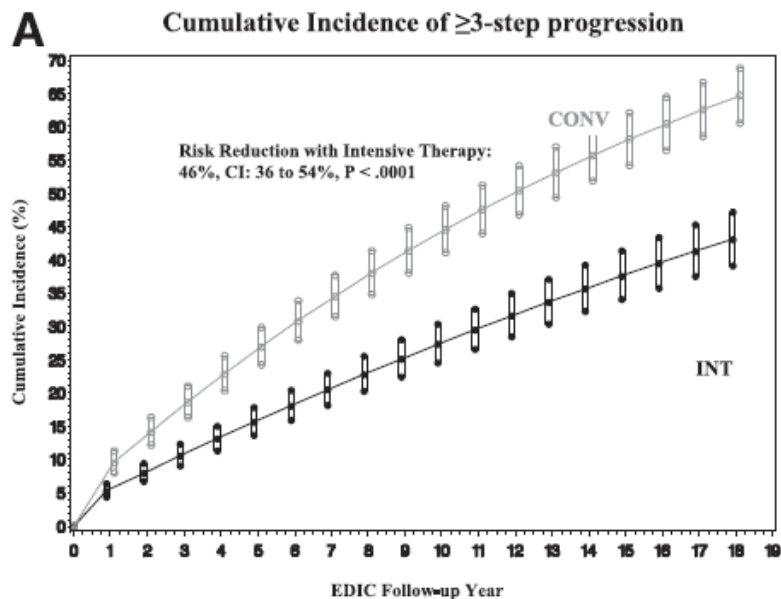


# Fattori di rischio modificabili CONTROLLO GLICEMICO



## Memoria Metabolica

DCCT/EDIC  
18 y F.U.





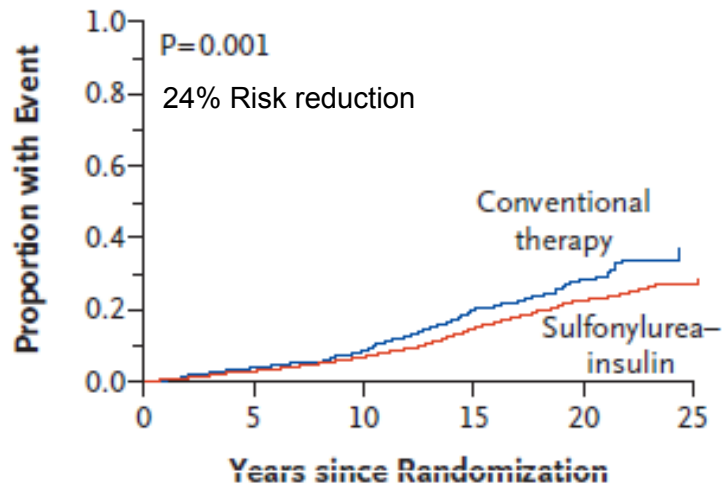
# Fattori di rischio modificabili CONTROLLO GLICEMICO



## Memoria Metabolica

*UKPDS*  
*10 y F.U.*

### E Microvascular Disease



#### No. at Risk

Conventional therapy	1138	1018	844	508	172	13
Sulfonylurea-insulin	2729	2465	2076	1368	488	53



Roma, 8-11 novembre 2018

# Fattori di rischio modificabili CONTROLLO GLICEMICO



ITALIAN CHAPTER



## Memoria Metabolica

*ACCORDION*

*4 y F.U.*

- Retinopathy 3 steps progression:

5.8% with intensive glycemia treatment vs 12.7% with standard therapy  
OR 0.42 (0.28-0.63) p=0.0001



Roma, 8-11 novembre 2018

# Fattori di rischio modificabili CONTROLLO GLICEMICO



ITALIAN CHAPTER



## GLITAZONES

- **Fluid retention** occurs in 5% to 15% of patients taking glitazones. Fluid retention associated with glitazone use should be considered when assessing treatment options for patients with **macular edema**, especially those with concomitant peripheral edema. Drug cessation appears to result in rapid resolution of both peripheral and macular edema.

Ryan EH Jr et al. Retina. 2006 May-Jun;26(5):562-70.

- In this longitudinal study of patients with type 2 diabetes, we found **no association** between TZD use and visual acuity outcomes or macular edema progression, and no consistent evidence of increased diabetic retinopathy progression in patients ever treated with TZDs vs those never treated with TZDs.

ACCORD Study Group. Am J Ophthalmol. 2018 Mar;187:138-147.





Roma, 8-11 novembre 2018

# Fattori di rischio modificabili

## CONTROLLO GLICEMICO



ITALIAN CHAPTER



### DPP-4 INHIBITORS

- Topical treatment with DPP-IVi prevented glial activation, apoptosis and vascular leakage induced by diabetes in db/db mice ( $p < 0.05$ ).

Hernández C et al. *Diabetologia*. 2017 Nov;60(11):2285-2298.

- Increased cathepsin D levels, vasopermeability, and alteration in junctional-related proteins were observed in the retinas of diabetic rats, which were significantly changed with DPP-4 inhibitor treatment.

Monickaraj F et al. *FASEB J*. 2018 May;32(5):2539-2548.

- **Sitagliptin** inhibited the blood-retinal barrier breakdown in a type 1 diabetic animal model, by a mechanism independent of normalization of glycemia, by preventing changes in tight junctions (TJs) organization.

Gonçalves A et al. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Sep;1842(9):1454-63.

- Sitagliptin prevented nitrosative stress, inflammation and apoptosis in retinal cells and exerted beneficial effects on the blood-retinal barrier integrity in a type 2 diabetes animal model.

Gonçalves A et al. *Diabetes Obes Metab*. 2012 May;14(5):454-63.

- **Linagliptin** has a protective effect on the microvasculature of the diabetic retina, most likely due to a combination of neuroprotective and antioxidative

Dietrich N et al. *PLoS One*. 2016 Dec 12;11(12):e0167853.



Roma, 8-11 novembre 2018

# Fattori di rischio modificabili

## CONTROLLO GLICEMICO



ITALIAN CHAPTER



## GLP-1 RECEPTOR AGONISTS

- GLP-1R exerts both a neuroprotective and vasculotropic effect by means of several pathways, leading to the prevention of vascular leakage, an early event in the pathogenesis of DR.  
Simó R et al. Diabetes. 2017 Jun;66(6):1453-1460.
- Neurodegeneration was prevented in diabetic mice treated with GLP-1R agonists (topic and systemic administration) without changes in blood glucose levels  
Hernández et al. Diabetes 2016 Jan; 65(1): 172-187.
- The incidence of retinopathy events was non significantly higher in the **Liraglutide** group than in the placebo group (HR 1.15; 95% CI, 0.87 to 1.52; p = 0.33).  
LEADER Trial Investigators N Engl J Med. 2016 Jul 28; 375(4): 311–322.

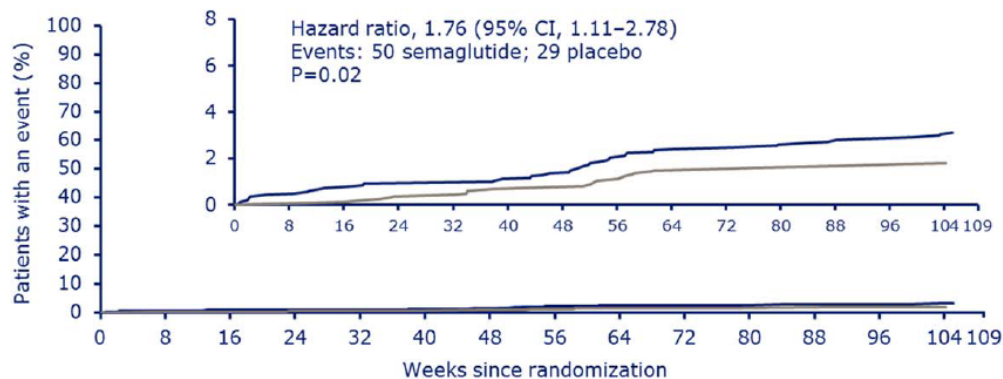


# Fattori di rischio modificabili CONTROLLO GLICEMICO



## GLP-1 RECEPTOR AGONISTS Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

### A. Diabetic retinopathy complications



#### Number of patients at risk

<b>Semaglutide</b>	<b>1648</b>	<b>1622</b>	<b>1612</b>	<b>1595</b>	<b>1570</b>	<b>1548</b>	<b>1535</b>
Placebo	1649	1636	1617	1605	1576	1558	1539

— Semaglutide

— Placebo



Roma, 8-11 novembre 2018

# Fattori di rischio modificabili CONTROLLO GLICEMICO



ITALIAN CHAPTER



## SGLT-2-i

*Review Article*

**Focusing on Sodium Glucose Cotransporter-2 and the Sympathetic Nervous System: Potential Impact in Diabetic Retinopathy**



Roma, 8-11 novembre 2018

# Fattori di rischio modificabili

## CONTROLLO GLICEMICO



ITALIAN CHAPTER



### *Raccomandazioni generali*

**Ottimizzare il compenso glicemico riduce il rischio e la progressione della retinopatia.**

**IA**

### *Recommendations*

- Optimize glycemic control to reduce the risk or slow the progression of diabetic retinopathy. **A**

© Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) –  
*Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018*

Solomon SD et al. *Diabetes Care*. 2017 Mar;40(3):412-418.



# Fattori di rischio modificabili

## CONTROLLO PRESSORIO



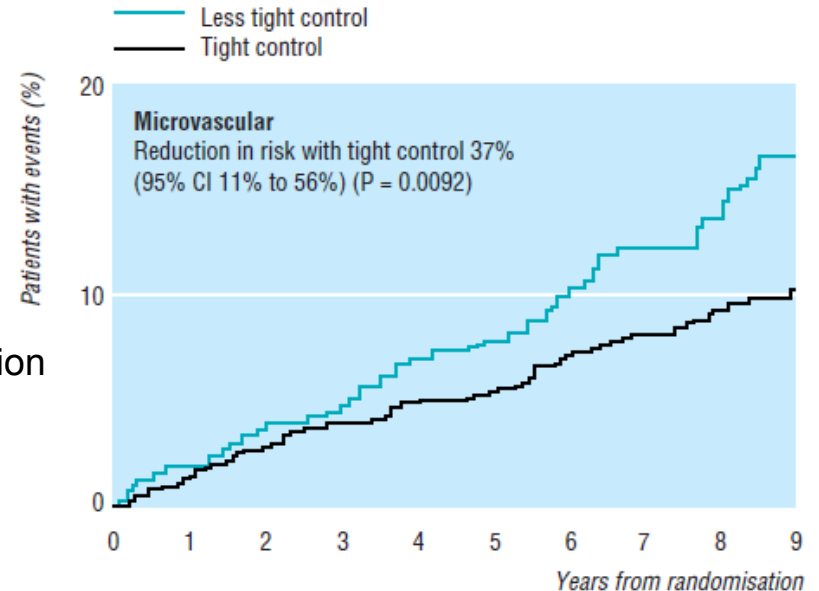
ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

### Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38

150/85  
VS  
180/105

- Aggregate Endpoint:
  - Microvascular complication: 37% risk reduction  
RR 0.63 (0.44-0.89) p=0.0092
- Single Endpoint:
  - Retinal photocoagulation: 35% risk reduction  
RR 0.65 (0.39-1.06) p=0.023
  - Retinopathy 2 steps progression: 34% risk reduction  
RR 0.66 (0.50-0.89) p=0.0038
  - Decrease in vision: 47% risk reduction  
RR 0.53 (0.30-0.93) p=0.0036





Roma, 8-11 novembre 2018

# Fattori di rischio modificabili

## CONTROLLO PRESSORIO



ITALIAN CHAPTER



## Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes

<120  
VS  
<140

The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group

- Retinopathy 3 steps progression:

10.4% with intensive blood-pressure control vs 8.8% with standard blood-pressure control  
OR 1.23 (0.84-1.79)  $p=0.29$  **<NS>**

### ACCORDION 4 y F.U.

- Retinopathy 3 steps progression:

7.5% with intensive blood-pressure control vs 6% with standard blood-pressure control  
OR 1.21 (0.61-2.40)  $p=0.59$  **<NS>**



Roma, 8-11 novembre 2018

# Fattori di rischio modificabili

## CONTROLLO PRESSORIO



ITALIAN CHAPTER



**Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial**      **ADVANCE Retinal Measurements study**

Perindopril /  
Indapamide  
VS  
Placebo

- Retinopathy 2 steps progression:

13.5% with blood pressure-lowering therapy vs 16.7% with placebo  
OR 0.78 (0.57–1.06) p=0.12 **<NS>**

- Active therapy significantly reduced the presence of macular edema  
OR 0.50 (0.29–0.88) p=0.016





Roma, 8-11 novembre 2018

# Fattori di rischio modificabili

## CONTROLLO PRESSORIO



ITALIAN CHAPTER



### Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial

Candesartan  
VS  
Placebo

- Retinopathy 3 steps progression:  
  
17% in the candesartan group and 19% in the placebo group  
HR 0.87 (0.70-1.08) p=0.20 **<NS>**
- Retinopathy regression on active treatment was increased by 34%  
HR 1.34 (1.08-1.68) p=0.009



# Fattori di rischio modificabili CONTROLLO PRESSORIO



## Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis

### RAS inhibitors vs others

- Lower risk of diabetic retinopathy **incidence**: RR 0.73 (0.63-0.85) p=0.00006
- Lower risk of diabetic retinopathy **progression**: RR 0.87 (0.80-0.95) p=0.002
- Higher possibility of diabetic retinopathy **regression**: RR 1.39 (1.19-1.61) p=0.00002

### Subgroup analyses

- In **hypertensive** (vs normotensive) patients effects of RAS-i were not significant
- **ARBs** (VS ACE-i) had effect only on disease regression



Roma, 8-11 novembre 2018

# Fattori di rischio modificabili

## CONTROLLO PRESSORIO



ITALIAN CHAPTER



Ottimizzare il controllo pressorio riduce il rischio e la progressione della retinopatia.

1A

- Optimize blood pressure and serum lipid control to reduce the risk or slow the progression of diabetic retinopathy. **A**

© Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) –  
*Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018*

Solomon SD et al. Diabetes Care. 2017 Mar;40(3):412-418.



Roma, 8-11 novembre 2018

# Fattori di rischio modificabili CONTROLLO LIPIDICO



ITALIAN CHAPTER



## Dyslipidemia and Diabetic Retinopathy

Some studies demonstrated a positive relationship while others showed no relationship between diabetic retinopathy and dyslipidaemia

In spite of the lack of definite associations between traditional lipid markers and diabetic retinopathy, **lipid-lowering therapy** may be an effective adjunctive agent for diabetic retinopathy



# Fattori di rischio modificabili

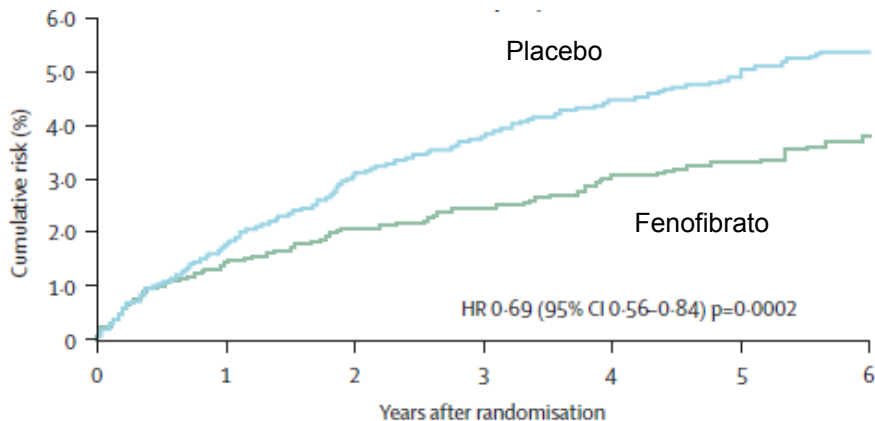
## CONTROLLO LIPIDICO



Fenofibr 200  
VS  
Placebo

## Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial

- Laser treatment for any diabetic retinopathy



*Ophthalmology substudy:*

- Retinopathy 2 steps progression:

→ No pre-existing retinopathy:  
11.7% vs 11.4% p=0.87 **<NS>**

→ Pre-existing retinopathy:  
14.6% vs 3.1% p=0.004



Roma, 8-11 novembre 2018

# Fattori di rischio modificabili

## CONTROLLO LIPIDICO



ITALIAN CHAPTER

### Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes

The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group\*

Simva +  
Fenofibr 160  
VS  
Simva +  
Placebo

- Retinopathy 3 steps progression:

6.5% in the fenofibrate group vs 10.2% in the placebo group  
OR 0.60 (0.42-0.87)  $p=0.006$

### ACCORDION 4 y F.U.

- Retinopathy 3 steps progression:

11.8% in the fenofibrate group vs 10.2% in the placebo group  
OR 1.13 (0.71-1.79)  $p=0.60$  **<NS>**



Roma, 8-11 novembre 2018

# Fattori di rischio modificabili

## CONTROLLO LIPIDICO



ITALIAN CHAPTER



- Optimize blood pressure and serum lipid control to reduce the risk or slow the progression of diabetic retinopathy. **A**



## Diabetic retinopathy in pregnancy: a review

- Pregnancy itself has been found to be an **independent risk factor** for worsening of DR
- Progression of retinopathy occurs at approximately **double the rate** in pregnant women than non-pregnant women
- **Other risk factors are similar** to those for the general diabetic population (duration of diabetes, poor glycaemic control, rapid optimization of control, hypertension, level of DR at baseline)





# CONCLUSIONI



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Uno scarso **controllo glicemico** rappresenta il più importante fattore di rischio per lo sviluppo e la progressione della retinopatia diabetica (RD)
- Ottenere un ottimo controllo glicemico nei primi anni della malattia diabetica determina una riduzione del rischio di RD che si mantiene nel tempo (**memoria metabolica**); un effetto benefico si è riscontrato anche quando il compenso è stato raggiunto più tardivamente nel corso della storia naturale della malattia
- Pazienti già affetti da RD possono manifestare un peggioramento della stessa durante una fase di rapido miglioramento glicemico (**early worsening**)
- Un buon **controllo pressorio** riduce il rischio di insorgenza e progressione della RD (possibile ruolo indipendente dei RAS-i)
- Alcune evidenze suggeriscono che l'uso di **fenofibrato** rallenta la progressione della RD, indipendentemente dai livelli di trigliceridi



Roma, 8-11 novembre 2018

**17° Congresso Nazionale AME**  
**Joint Meeting with ACE Italian Chapter**  
**Minicorso Metabolico 6**



ITALIAN CHAPTER



**Patologie oculari nel diabete: l'ABC per  
l'endocrinologo**

***Take Home Messages***

***Lorenza Gagliardi***

***U.O. Endocrinologia e Malattie Metaboliche***

***U.O. Medicina Interna***

***Ospedale Morgagni Pierantoni, Forlì***



Roma, 8-11 novembre 2018

# Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

**NESSUNO**



Roma, 8-11 novembre 2018

# Retinopatia Diabetica (RD) EPIDEMIOLOGIA



ITALIAN CHAPTER



- il 30% della popolazione diabetica è affetta da RD
- annualmente l'1% delle persone affette da RD viene colpito da forme gravi di RD



Roma, 8-11 novembre 2018

# Retinopatia Diabetica (RD) FATTORI DI RISCHIO



ITALIAN CHAPTER



➤ **GLICEMIA**

➤ **PRESSIONE ARTERIOSA**

➤ **ASSETTO LIPIDICO**



# Retinopatia Diabetica (RD) FATTORI DI RISCHIO



Possibile effetto protettivo  
sulla comparsa di RD da  
parte di:

➤ Ottimizzare

- ✓ Inibitori DPP-4
- ✓ Agonisti GLP-1
- ✓ Inibitori SGLT-2



➤ Nei pz con

può

cemico

➤ Memoria metabolica: ottenere un buon controllo glicemico sin dai primi anni della malattia previene il rischio di RD che si mantiene nel tempo



Roma, 8-11 novembre 2018

# Retinopatia Diabetica (RD) FATTORI DI RISCHIO



LIAN CHAPTER



IPERTENSIONE

Possibile ruolo degli  
inibitori del Sistema  
Renina Angiotensina (RAS)  
su riduzione del rischio di  
RD

➤ L'ottimizzazione della  
pressione arteriale  
previene la progressione della RD



Roma, 8-11 novembre 2018

# Retinopatia Diabetica (RD) FATTORI DI RISCHIO



ITALIAN CHAPTER



## ASSETTO LIPIDICO

➤ Esistono evidenze riguardo  
l'utilizzo del fenofibrato  
al fine di rallentare la progressione  
di RD





# Retinopatia Diabetica (RD) SCREENING



## Quali accertamenti ?

Lo screening della RD può essere effettuato mediante le seguenti metodiche:

- oftalmoscopia (diretta e/o indiretta)
- biomicroscopia con pupille dilatate
- **retinografia**



# Retinopatia Diabetica (RD) SCREENING



## Quali accertamenti ?

La fluorangiografia retinica (FAG) non è indicata come strumento per la diagnosi della RD

Il suo utilizzo è necessario per chiarire la patogenesi delle lesioni:

- interpretazione patogenetica dell'edema maculare
- individuazione di neo-vascolarizzazioni dubbie
- esatta definizione zone retiniche ischemiche
- studio macula nei casi di perdita visiva non giustificata clinicamente



Roma, 8-11 novembre 2018

# Retinopatia Diabetica (RD) SCREENING



ITALIAN CHAPTER



## Quando?

- DM 1: fundus oculi dopo 5 aa dalla diagnosi di diabete o alla pubertà
- DM 2: fundus oculi alla diagnosi di diabete



# Retinopatia Diabetica (RD) CONTROLLI



## Follow up quando?

- In assenza di RD ogni 2 aa
- In presenza di RD ogni 6 - 12 mesi o a giudizio dell' oculista a seconda del tipo e del grado di RD



Roma, 8-11 novembre 2018

# Retinopatia Diabetica (RD) CONTROLLI



ITALIAN CHAPTER



## In gravidanza ... quando?

- Le donne con DM che programmano una gravidanza dovrebbero eseguire un esame completo dell'occhio prima della gravidanza ed essere informate sui rischi di sviluppo o progressione della RD
- Le donne con DM in gravidanza dovrebbero eseguire esame oculistico completo alla conferma della gravidanza ed essere seguite fino al parto (almeno ogni 3 mesi in assenza di lesioni; a giudizio dell'oculista in presenza di RD)



Roma, 8-11 novembre 2018

# Retinopatia Diabetica (RD) TERAPIA



ITALIAN CHAPTER

- La fotocoagulazione laser è stata lo standard di cura della RD e dell' edema maculare negli ultimi decenni
- L'intensa ricerca dell' ultimo decennio ha portato all'utilizzo sempre più diffuso della terapia intra-vitreal



Roma, 8-11 novembre 2018

# Retinopatia Diabetica (RD) TERAPIA



ITALIAN CHAPTER



## Farmaci Intra-vitreali

**Corticosteroidi**

**Anti-VEGF**

**Entrambi determinano una riduzione  
dell'edema maculare ed un  
miglioramento dell'acuità visiva a breve  
termine**



Roma, 8-11 novembre 2018

# Retinopatia Diabetica (RD) TERAPIA



ITALIAN CHAPTER



- La terapia intra-vitreal: trattamento di scelta dell' edema maculare (EMD) correlato a perdita visiva moderato - severa





Roma, 8-11 novembre 2018

# Retinopatia Diabetica (RD) TERAPIA



ITALIAN CHAPTER

**La vitrectomia associata alla  
fotocoagulazione laser viene effettuata in  
base al giudizio dell'oculista, in condizioni  
particolari legate a RD proliferante  
avanzata**



Roma, 8-11 novembre 2018

**17° Congresso Nazionale AME**  
**Joint Meeting with AACE Italian Chapter**  
**Minicorso Metabolico 6**



ITALIAN CHAPTER



**Patologie oculari nel diabete:  
l'ABC per l'endocrinologo**

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**