

Nuove prospettive terapeutiche della retinopatia diabetica

Massimo Porta

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino

Il diabete mellito è la prima causa di deficit visivo in età lavorativa nei paesi industrializzati (1-4). Circa l'80-90% dei casi di perdita della vista nel diabete tipo 1 è dovuto alla retinopatia (5) mentre altre complicanze oculari come cataratta, glaucoma, neuropatia ottica, cheratiti e affezioni degli annessi risultano oggi più rare e/o meglio controllabili. Nel diabete tipo 2, invece, prevalgono altre affezioni oculari legate all'età, soprattutto la degenerazione maculare, ma la retinopatia rimane responsabile di circa un terzo dei casi di perdita della vista (5).

Classificazione e manifestazioni cliniche

La retinopatia diabetica (RD) viene classificata in non proliferante e proliferante (Figura 1 e Tabella 1). Questa semplice classificazione (6) ha un'importante base ana-

tomo-patologica, in quanto nella retinopatia non proliferante le lesioni sono contenute nell'ambito del tessuto retinico mentre nella proliferante invadono il corpo vitreo, e consente di tenere distinti quadri clinici con caratteristiche diverse sia dal punto di vista terapeutico sia prognostico.

Alla base delle manifestazioni cliniche della retinopatia diabetica troviamo tre tipi di alterazioni dei capillari retinici (7): 1) occlusioni multiple, 2) iperpermeabilità di parete e 3) proliferazione di vasi neoformati (non in tutti i casi). Le occlusioni causano aree di non perfusione retinica e dilatazioni focali e generalizzate dei vasi rimasti pervi. Le dilatazioni focali assumono l'aspetto di microaneurismi che spesso circondano le aree non perfuse; quelle generalizzate danno luogo a un aumento del diametro dei capillari retinici. I vasi dilatati, tuttavia, sono anormalmente fragili e permeabili alle molecole circolanti e ciò faci-

Figura 1 **Classificazione e storia naturale della retinopatia diabetica**

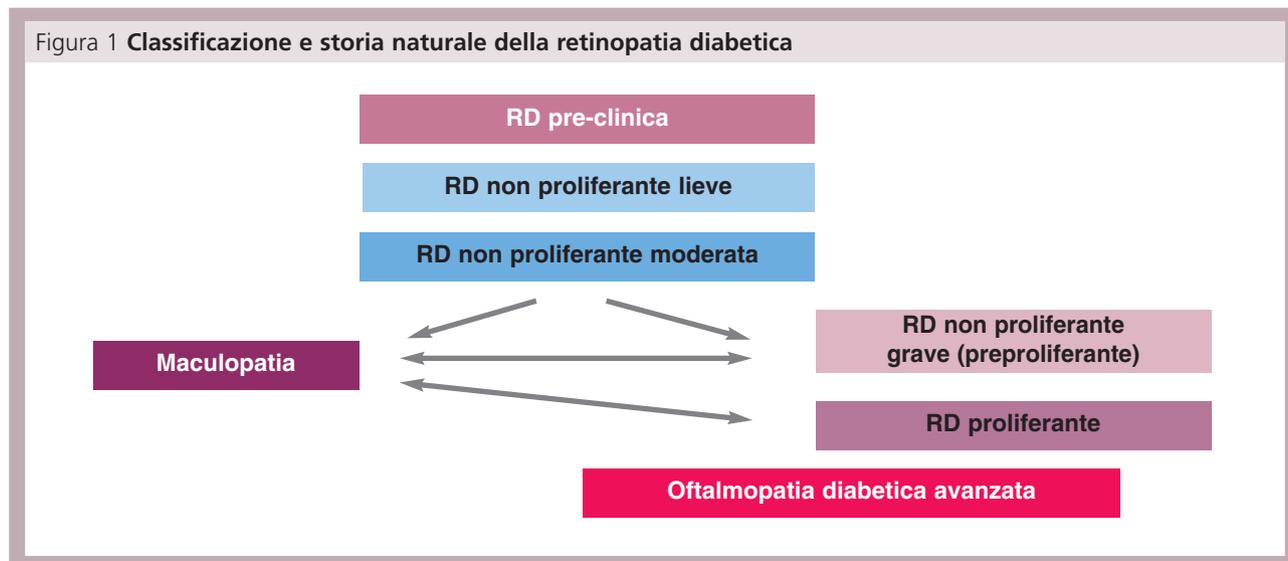


Tabella 1 Identificazione della retinopatia diabetica in base alle lesioni osservabili in oftalmoscopia

Lesioni retiniche	Stadio clinico
Assenti	Non retinopatia
- Microaneurismi e/o emorragie retiniche - Essudati duri - Noduli cotonosi non associati ad altre lesioni della retinopatia non proliferante grave (vedi sotto)	Non proliferante (lieve o moderata)
- Emorragie retiniche numerose - Noduli cotonosi numerosi - IRMA (anomalie microvascolari intraretiniche) - Irregolarità del calibro venoso; anse venose	Non proliferante grave ("preproliferante")
- Neovasi della papilla ottica o della retina - Emorragie preretiniche - Membrane fibro-gliali	Proliferante
- Distacco di retina da trazione o lacerazione - Rubeosi dell'iride - Glaucoma neovascolare	Oftalmopatia diabetica avanzata

lita da un lato la formazione di emorragie e, dall'altro, la fuoriuscita di lipoproteine fra gli strati di fibre nervose della retina. Ne risultano i cosiddetti "essudati duri", dall'aspetto tipicamente giallo brillante e dai margini netti. L'occlusione dei vasi di diametro leggermente maggiore produce infarti ischemici della retina, con deposizione di materiale di trasporto assorbito nello spessore delle fibre nervose, che assumono all'osservazione l'aspetto di aree bianco-grigiastre a margini sfumati, denominate noduli cotonosi (la vecchia dizione di "essudati cotonosi" è impropria e ormai abbandonata).

La presenza delle suddette lesioni definisce la retinopatia diabetica come "non proliferante" (o "background", secondo un'altra definizione ormai desueta), classificata come lieve, moderata e grave (Tabella 1). Quest'ultima è caratterizzata dall'associazione di multiple manifestazioni di ischemia retinica: emorragie a chiazza e a fiamma, noduli cotonosi, irregolarità del decorso venoso (dilatazioni uniformi o segmentarie "a corona di rosario", formazione di anse) e dilatazioni dei capillari intraretinici (*Intra-Retinal Microvascular Abnormalities* = IRMA) e viene anche definita retino-

patia "preproliferante" (8). La retinopatia non proliferante può evolvere verso due forme ad alto rischio di perdita della vista: l'edema maculare diabetico e la retinopatia proliferante.

Edema maculare diabetico

Sia la retinopatia non proliferante sia quella proliferante possono essere complicate da un danno della parte centrale della retina, la macula, di tipo edematoso e/o ischemico cui consegue una grave compromissione funzionale, in particolare dell'acuità visiva e della percezione dei colori. Si tratta della concentrazione di lesioni non proliferanti in corrispondenza della macula lutea che, con la sua alta concentrazione di coni e bastoncelli, è il centro della visione distinta e dei colori. In particolare, la comparsa di ischemia, edema ed essudati duri in questa delicatissima regione può causare danni irreversibili alla funzione visiva.

L'edema maculare colpisce soprattutto i pazienti con diabete tipo 2 e, poiché questi rappresentano il 90% della popolazione diabetica, costituisce quantitativamente la principale causa di handicap visivo secondario al diabete.

Retinopatia proliferante

L'ischemia ingravescente della periferia retinica può essere causa di una incongrua risposta neovascolare con la crescita di capillari neofornati dai vasi venosi della papilla del nervo ottico e/o della retina periferica. I neovasi tendono a crescere sulla superficie retinica e a invadere il corpo vitreo. Poiché molto fragili, possono sanguinare facilmente dando luogo a emorragie preretiniche, se comprese fra corpo vitreo e retina, oppure a emorragie vitreali (emovitreo) che possono essere causa di cecità improvvisa, ancorché limitata nel tempo al periodo necessario al riassorbimento dell'emorragia stessa. I neovasi e le emorragie sono seguiti dallo sviluppo di tessuto fibroso che può ancorarsi a più punti della retina e, contraendosi, dare luogo a distacco con perdita permanente del visus.

Con il distacco - e talvolta la lacerazione - della retina si giunge allo stadio terminale della retinopatia proliferante, denominata dagli Autori anglosassoni "*Advanced Diabetic Eye Disease*", nel corso della quale il processo di neovascolarizzazione può procedere verso il segmento anteriore dell'occhio, raggiungendo l'iride ("rubeosi dell'iride"), causando occlusione dell'angolo irido-corneale e, in ultimo, il gravissimo glaucoma neovascolare.

Impatto socio-sanitario

In un nostro studio di alcuni anni orsono, in provincia di Torino, la retinopatia diabetica rappresentava il 13,1% dei casi di invalidità civile per cecità nel periodo 1967-1991, con un'incidenza intorno a 2,16 persone/100.000 abitanti/anno, progressivamente crescente, e rimaneva la causa più importante nei gruppi di età 40-70 anni (1). Dati più recenti di uno studio di coorte a Priverno, mostrano che la retinopatia diabetica è compresa fra le prime 3 cause di cecità in una popolazione adulta di età 45-69 anni (9). Risultati sovrapponibili sono stati raccolti anche all'estero. Negli Stati Uniti, il diabete è causa di 5000 nuovi casi di cecità legale ogni anno (1). In Danimarca il 13-23% dei nuovi casi di cecità legale si manifestano in pazienti diabetici (3). In Germania, nel Württemberg-Hohenzollern, l'incidenza di cecità secondaria al diabete era approssimativamente 2/100.000 abitanti/anno e non accennava a diminuire (2).

Terapia medica della retinopatia diabetica

Le nostre attuali possibilità di intervento medico comprendono il perseguimento del miglior compenso glicometabolico possibile, unitamente al controllo stretto della pressione arteriosa nei pazienti che sono anche ipertesi. La terapia della retinopatia è invece parachirurgica e chirurgica, basandosi sulla fotocoagulazione e la chirurgia vitreo-retinica, entrambe di stretta pertinenza oculistica. Le opzioni terapeutiche sistemiche, ancorché promettenti, sono ancora in fase di sperimentazione clinica, alcune con risultati preliminari assai promettenti.

Il controllo metabolico

Il DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) (10) ha dimostrato, in pazienti post-puberale con diabete tipo 1, che un trattamento insulinico ottimizzato capace di ridurre il livello di emoglobina glicata (HbA_{1c}) da 9 a 7% per un follow-up medio di 7,5 anni, riduce del 76% l'incidenza di nuova retinopatia (prevenzione primaria) e del 54% la progressione di una retinopatia non proliferante lieve già presente (prevenzione secondaria). Il trattamento insulinico ottimizzato riduce altresì del 47% la progressione a retinopatia preproliferante o proliferante e del 56% la necessità di ricorrere alla terapia fotocoagulativa. In uno studio di follow-up dei pazienti del DCCT, è stato documentato che l'effetto del con-

trollo ottimizzato si mantiene nel tempo in quanto i pazienti che avevano un miglior controllo metabolico durante lo studio continuavano ad avere minore incidenza e progressione di retinopatia, nonostante i loro livelli di HbA_{1c} fossero ritornati a essere sovrapponibili a quelli dei pazienti di controllo (11). Estrapolando i dati alla durata complessiva della vita dei pazienti, tuttavia, i vantaggi appaiono meno eclatanti, in quanto il trattamento insulinico intensivo farebbe guadagnare a questi pazienti 14,7 anni prima della comparsa di retinopatia proliferante e 8,2 anni prima di sviluppare maculopatia ma solo 7,7 anni prima dell'insorgenza di cecità (12).

Lo *UK Prospective Diabetic Study* (UKPDS) (13) ha dimostrato che abbassare i livelli di HbA_{1c} di 0,9 punti percentuali nei diabetici tipo 2 non solo riduce del 21% la progressione della retinopatia dopo 12 anni di follow-up ma anche la necessità di un intervento di estrazione di cataratta nel 24% dei casi.

In sintesi, il controllo metabolico ottimizzato previene la retinopatia diabetica ma, in genere, non causa la sua regressione anzi può, in alcuni casi, causarne un peggioramento rapido, anche se transitorio, il cosiddetto "early worsening". Il controllo metabolico ottimizzato, inoltre, non ha un rapporto costo-efficacia particolarmente favorevole: tra i 20.000 dollari per anno di vita aggiustato per qualità di vita (QALY) nei diabetici tipo 1 (dati del DCCT, nel frattempo probabilmente peggiorati) mentre non esistono dati per quanto riguarda i diabetici tipo 2. Oltre al dubbio rapporto costo-efficacia, il controllo metabolico ottimizzato è obiettivo assai difficile da raggiungere, come dimostrano la pratica clinica quotidiana e le scarse casistiche pubblicate in merito (14, 15).

Il controllo pressorio

Il risultato più inatteso dell'UKPDS, tuttavia, è stato che la riduzione della pressione arteriosa (da 154/87 a 144/82 mmHg) ha ridotto del 34% la progressione della retinopatia e del 47% il rischio di peggioramento dell'acuità visiva (16). I risultati erano del tutto sovrapponibili, sia in termini di controllo pressorio sia di riduzione degli eventi oculari, utilizzando atenololo e captopril, dato che sembrerebbe escludere un'azione farmaco-specifica e ascrivere tutto il beneficio alla riduzione pressoria. In termini complessivi, l'UKPDS ha mostrato che per ogni 10 mmHg di riduzione della pressione sistolica la riduzione del rischio per eventi microvascolari combinati, prevalentemente la necessità di fotocoagulazione, diminuiva del 13%.

Terapia parachirurgica e chirurgica

Se non trattate tempestivamente e adeguatamente, le complicanze oculari hanno un effetto devastante per i pazienti diabetici. Nel 1978 (epoca pre-laser), dopo 40 anni di diabete mellito tipo 1, il 16% dei pazienti aveva un visus inferiore a 1/10 e un altro 14% necessitava della lente di ingrandimento per leggere il giornale. L'impiego adeguato della fotocoagulazione laser si è dimostrato in grado di ridurre dal 60% a meno del 5% l'incidenza di cecità 5 anni dopo la comparsa della retinopatia proliferante e di un terzo il decremento dell'acuità visiva (raddoppio dell'angolo visivo) nell'edema maculare (17). I risultati di questo trattamento, inoltre, sono stabili per almeno 10 anni sulla base di ulteriori studi di follow-up. Tanto maggiore è la percentuale di risultati utili quanto più la fotocoagulazione viene somministrata tempestivamente, prima che si sia verificato alcun risentimento visivo. Il laser è infatti un'arma efficace per frenare l'evoluzione della retinopatia ma non è in grado di restituire la funzione visiva perduta.

Con la fotocoagulazione un fascio di luce collimato ad alta intensità viene diretto con precisione su uno o più bersagli determinati della retina, generalmente individuati mediante un precedente esame fluoroangiografico. Il laser attraversa le strutture trasparenti dell'occhio e, al contatto con l'epitelio pigmentato, si trasforma in energia termica che a sua volta coagula le proteine di una piccola porzione dell'epitelio stesso e della retina che lo ricopre. Applicando il processo all'intera retina periferica (panfotocoagulazione) si ottiene un'ablazione delle porzioni ischemiche responsabili del rilascio di fattori angiogenici e, di solito, si assiste alla regressione dei neovasi nel giro di qualche settimana o mese. Per la terapia dell'edema maculare esistono due modalità applicative, a seconda che si debbano trattare manifestazioni essudative locali oppure diffuse. L'obiettivo della fotocoagulazione focale è distruggere le anomalie microvascolari che generano l'edema e gli essudati duri, mentre l'edema diffuso, in assenza di anomalie microvascolari riconoscibili, viene trattato con la metodica cosiddetta "a griglia". Nella pratica clinica le due modalità possono essere variamente combinate fra loro.

La fotocoagulazione è estremamente efficace nel prevenire la cecità ma non è scevra da problemi: distrugge vaste porzioni di retina, non restituisce l'acuità visiva già persa, funziona grazie a meccanismi ancora non chiari e può avere effetti collaterali anche gravi. Infine, se applicata per la maculopatia, con

modalità focale-griglia, non è altrettanto efficace come la panfotocoagulazione per la retinopatia proliferante.

Nei casi che progrediscono nonostante il trattamento medico e fotocoagulativo, diventano necessarie procedure di chirurgia vitreo-retinica (vitrectomia) (18). La vitrectomia, eventualmente associata a fotocoagulazione endoculare, deve essere eseguita nelle seguenti condizioni:

- a) grave emorragia endoculare che non si riassorbe spontaneamente entro 3 mesi;
- b) persistenza di retinopatia proliferante evolutiva nonostante il trattamento panfotocoagulativo già eseguito per via transpupillare;
- c) distacco maculare trazionale di recente insorgenza;
- d) distacco retinico misto o combinato trazionale e reformatogeno;
- e) rubeosi dell'iride, se associata a emorragia vitreale che non consenta l'esecuzione di una fotocoagulazione panretinica transpupillare.

Nuove prospettive terapeutiche

Per quanto riguarda le nuove prospettive terapeutiche, particolarmente interessanti appaiono le sperimentazioni sui farmaci bloccanti il sistema intracellulare mediato dalla protein chinasi C (PKC), in particolare la sua isoforma β_2 presente nell'endotelio e in alcune cellule della neuroretina, e quelli sugli inibitori del sistema renina-angiotensina.

La PKC è attivata dall'aumentata disponibilità intracellulare di glucosio e probabilmente partecipa ai meccanismi di disfunzione microvascolare presenti nel diabete, con particolare riferimento alla rottura della membrana ematoretinica e alla proliferazione vasale che sono alla base, rispettivamente, dell'edema maculare diabetico e della retinopatia proliferante. Numerose evidenze sperimentali suggeriscono che la PKC β agisca stimolando la produzione di *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dal quale verrebbe a sua volta stimolata creando una sorta di circolo vizioso. Sono stati condotti 4 studi clinici sulla ruboxistaurina, un inibitore specifico della PKC β , che mostrano un effetto di riduzione della perdita di acuità visiva in pazienti con retinopatia moderata o severa, verosimilmente per un effetto di riduzione dell'edema maculare (19). È interessante notare l'assenza di effetti collaterali di questo farmaco, perlomeno nella casistica complessiva finora ad esso sottoposta.

Il blocco del sistema renina-angiotensina potrebbe essere efficace, indipendentemente dagli effetti pressori, in quanto l'angiotensina *in vitro* stimola la proliferazione di cellule endoteliali e la captazione del glucosio da parte dei periciti capillari retinici, mentre il captopril è stato dimostrato inibire l'angiogenesi in un modello animale di retinopatia della prematurità. Lo studio EUCLID (20) aveva segnalato che il trattamento per 2 anni con un ACE-inibitore, il lisinopril, ridurrebbe sensibilmente la progressione della retinopatia, in particolare modo la comparsa di retinopatia proliferante, a fronte di un calo pressorio di soli 3 mmHg. Sono in corso studi clinici controllati con farmaci inibitori del recettore dell'angiotensina II, dotati del potere statistico sufficiente a confermare, o eventualmente smentire, questa osservazione. DIRECT (21) è uno studio di prevenzione primaria in pazienti con diabete tipo 1 e di prevenzione secondaria in diabetici tipo 1 e tipo 2. Sono stati arruolati più di 5000 pazienti per una durata di osservazione minima di 4 anni. Il trattamento sperimentato è costituito da candesartan 32 mg – dosaggio doppio rispetto a quello attualmente raccomandato per il trattamento dell'ipertensione – contro placebo. ADVANCE (22), un altro studio in corso, sta valutando l'effetto dell'associazione perindopril/indapamide contro placebo, in uno schema 2x2 che valuta anche l'effetto del compenso metabolico intensivo verso convenzionale su 10.000 pazienti per una durata di quasi 5 anni.

Un braccio dello studio ASPEN (23) su un sottogruppo di 511 pazienti, 4 anni di follow-up, sta valutando gli effetti dell'atorvastatina su incidenza e progressione della retinopatia diabetica e sulla comparsa di edema maculare.

Gli antiaggreganti piastrinici (aspirina da sola e associata a dipiridamolo, ticlopidina) possono rallentare la formazione di nuovi microaneurismi nella retinopatia non proliferante iniziale (24, 25) ma non ne influenzano l'evoluzione quando questa ha raggiunto le forme pre-proliferanti e proliferanti o la maculopatia (26). L'aspirina non aumenta tuttavia il rischio di sanguinamento dai neovasi, per cui la retinopatia proliferante non rappresenta una controindicazione al suo uso per altri scopi terapeutici (26). Anche le speranze suscitate dall'uso degli analoghi a lento rilascio della somatostatina, benché supportate da dati fisiopatologici, sperimentali e clinici, non sono purtroppo state confermate da due trial clinici che confrontavano octreotide contro placebo.

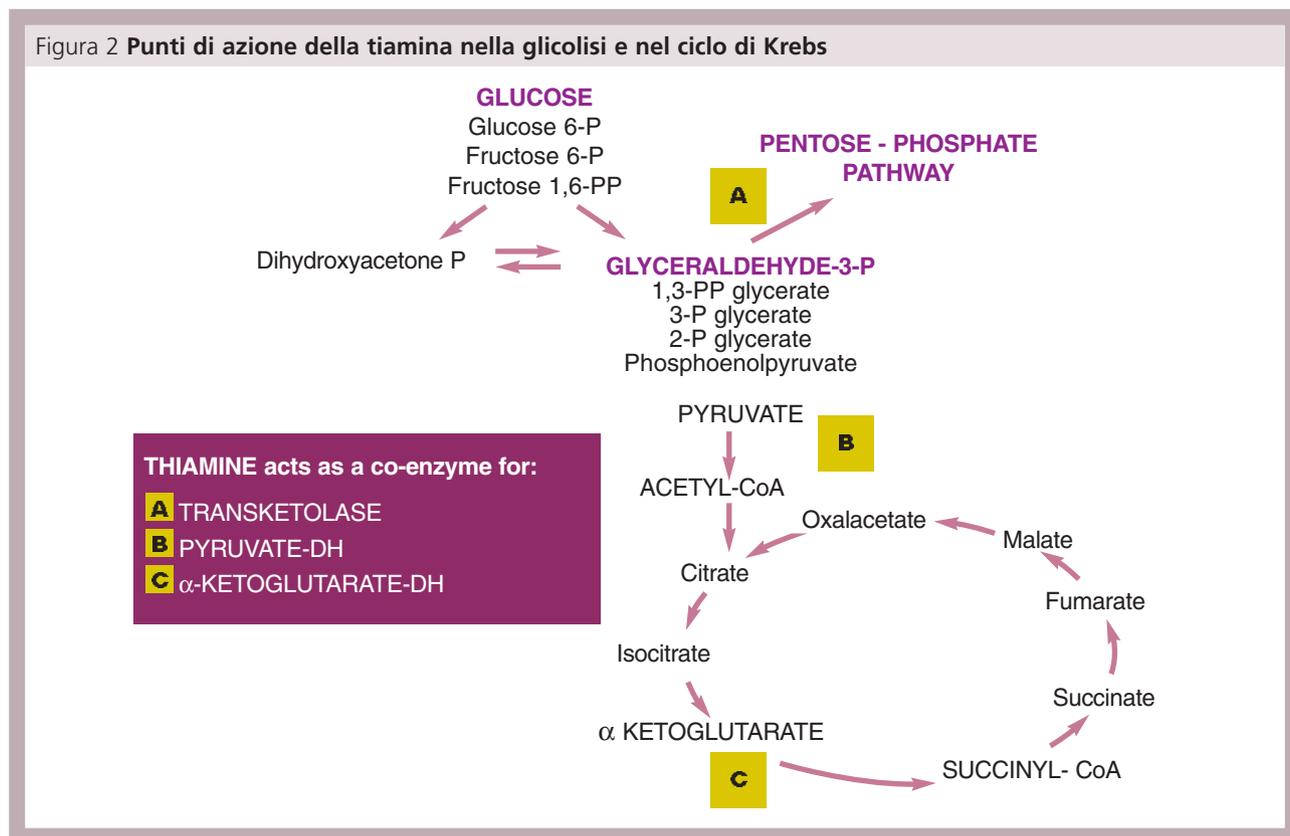
Più incoraggianti i dati di alcuni studi, peraltro su

casistiche ridotte, sulla somministrazione per iniezione intravitreale di farmaci anti-VEGF anche se per ora utilizzati soprattutto nel trattamento delle forme umide di degenerazione maculare legata all'età. In particolare, il pegaptanib (macugen, EYE001), un RNA-aptamero è stato sottoposto ad uno studio di fase II, mostrando miglioramento anatomico e della funzione visiva in pazienti con edema maculare diabetico (27). Più aneddotici i risultati ottenuti con la somministrazione endoculare di triamcinolone acetato per cui, anche se si tratta di una pratica ormai molto diffusa, sono scarsi i risultati derivati da trial clinici (28).

Promettenti infine appaiono alcuni dati recenti sugli effetti della vitamina B₁, la tiamina, e del suo analogo liposolubile e pertanto maggiormente biodisponibile, la benfotiamina, sul metabolismo dei carboidrati e sulla microangiopatia. In un lavoro molto citato, Brownlee (29) avanza la cosiddetta "ipotesi unificatrice", in base alla quale l'aumento del flusso del glucosio attraverso la glicolisi porterebbe a un'accelerazione del ciclo di Krebs con la generazione di radicali liberi dell'ossigeno che, a loro volta, sarebbero alla base del potenziamento della via dei polioli e delle esosamine, dell'iperproduzione di AGE e dell'attivazione della PKC. In altri termini, l'eccesso di produzione di radicali liberi sarebbe alla base di tutte le alterazioni metaboliche che oggi sospettiamo essere alla base della patogenesi della microangiopatia diabetica. All'interno della via glicolitica, la gliceraldeide-3-fosfato rappresenterebbe un punto nodale sia per il suo potere reattivo glicante estremamente più alto di quello del glucosio non fosforilato, sia perché è il punto di partenza della via che porta all'attivazione della PKC.

La vitamina B₁ (Figura 2) agisce come coenzima della transchetolasi, enzima che facilita il passaggio della gliceraldeide-3-fosfato nel ciclo dei pentosofosfati, diluendo questo composto molto reattivo in una via molto più ampia. La tiamina agisce anche sulla piruvato-deidrogenasi, riducendo la sintesi di lattato e portando il piruvato nel ciclo di Krebs. Infine, il terzo enzima attivato dalla vitamina B₁, l'alfa-cheto-glutaratodeidrogenasi, accelera il ciclo di Krebs, riducendo l'accumulo dei radicali ossigeno. Già nel '96 il nostro gruppo aveva dimostrato *in vitro* che è possibile ridurre gli effetti nocivi dell'elevato glucosio sulle cellule endoteliali in coltura, aggiungendo tiamina (30). Successivamente, nel 2003, Hammes e Brownlee hanno dimostrato la possibilità di bloccare mediante la benfotiamina tre delle maggiori vie metaboliche mediatrici del danno iperglicemico – esosamine, PKC e AGE (31). Pochi mesi fa

Figura 2 Punti di azione della tiamina nella glicolisi e nel ciclo di Krebs



abbiamo pubblicato che è possibile normalizzare anche la via dei polioli grazie alla benfotiamina (32). Anche nell'animale tiamina e benfotiamina si sono dimostrate efficaci: Hammes e Brownlee hanno potuto prevenire alcune lesioni della retinopatia diabetica (il numero di capillari occlusi) in ratti diabetici cui era stata somministrata benfotiamina (31) e Thornalley e coll. hanno osservato la prevenzione della microalbuminuria nei ratti diabetici (33).

Conclusioni

Per il momento, le nostre possibilità di prevenzione e contenimento dello sviluppo di retinopatia diabetica rimangono confinate alla triade controllo metabolico, controllo pressorio e screening periodico della retinopatia a rischio. L'opzione terapeutica disponibile, rappresentata dalla fotocoagulazione laser, è ormai ben sperimentata ed applicata secondo protocolli molto precisi con risultati importanti in termini di riduzione della cecità, almeno nella retinopatia proliferante. Quanti farmaci e/o procedure possono vantare una

riduzione superiore al 90% degli effetti terminali della malattia sulla quale agiscono? I trial clinici che valutano l'efficacia di trattamenti mirati ai meccanismi patogenetici sono ormai ben avviati e forse la disponibilità di trattamenti specifici diventerà presto più di una speranza. Per quanto riguarda la tiamina, infine, sarebbe affascinante verificare, mediante uno studio clinico randomizzato controllato, se la vitamina B₁, la prima scoperta, possa davvero esercitare un effetto terapeutico sulla retinopatia diabetica.

Bibliografia

1. Porta M, Tomalino MG, Santoro F, et al. Diabetic retinopathy as a cause of blindness in the province of Turin, North-West Italy, in 1967-1991. *Diabetic Medicine* 12: 355-361, 1995.
2. American Diabetes Association. Position Statement. Screening for diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 20 (Suppl. 1): S28-S30, 1997.
3. Sjolie A-K, Green A. Blindness in insulin-treated diabetic patients with age at onset <30 years. *J Chron Dis* 40: 215-220, 1987.
4. Trautner C, Haastert B, Giani G, et al. Incidence of blindness in southern Germany between 1990 and 1998. *Diabetologia* 44: 147-150, 2001.

5. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Prevalence of diabetes mellitus in Southern Wisconsin. *American Journal of Epidemiology* 119: 54-61, 1984.
6. Davis MD, Norton EWD and Myers FL. The Airlie House classification of diabetic retinopathy. In: Symposium on the treatment of diabetic retinopathy. Chapter 2. Eds Goldberg MF and Fine SL. PHS Pub No 1890. Washington DC, 1969.
7. Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. *Diabetologia* 45: 1617-1634, 2002.
8. Diabetic Retinopathy Study Research Group. DRS Report No 3. Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 97: 654-655, 1979.
9. Cedrone C, Culasso F, Cesareo M, et al. Incidence of blindness and low vision in a sample population: the Priverno Eye Study, Italy. *Ophthalmology* 110: 584-588, 2003.
10. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993.
11. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 342: 381-389, 2000.
12. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the Diabetes Control and Complications Trial. *JAMA* 276: 1409-1415, 1996.
13. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853, 1998.
14. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, et al. Quality of care and outcomes in type 2 diabetic patients. A comparison between general practice and diabetes clinics. *Diabetes Care* 28: 2637-2643, 2005.
15. Sanders SA, Wallymahmed M, Macfarlane IA. Glycaemic control in a type 1 diabetes clinic for younger adults. *Q Med J* 97: 575-580, 2004.
16. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317: 703-713, 1998.
17. Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS Report No. 9. *Ophthalmology* 98: 766-785, 1991.
18. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous haemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial. DRVS Report No 2. *Arch Ophthalmol* 103: 1644-1652, 1985.
19. The PKC-DRS Study Group. The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy initial results of the protein kinase C inhibitor diabetic retinopathy study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes* 54: 2188-2197, 2005.
20. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 35: 28-31, 1998.
21. The DIRECT Programme Study Group. The Diabetic Retinopathy Candesartan Trials (DIRECT). Programme, rationale and study design. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 3: 255-261, 2002.
22. ADVANCE Management Committee. Study rationale and design of ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease – preterax and diamicon MR controlled evaluation. *Diabetologia* 44: 1118-1120, 2001.
23. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 29: 1478-1485, 2006.
24. The DAMAD Study Group. Effect of aspirin alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic retinopathy. A multicentre randomized controlled clinical trial. *Diabetes* 38: 491-498, 1989.
25. The TIMAD Study Group. Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 108: 1577-1583, 1990.
26. Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Group. Effects of aspirin treatment of diabetic retinopathy. ETDRS Report No. 8. *Ophthalmology* 98: 757-765, 1991.
27. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 112: 1747-57, 2005.
28. Massin P, Audren F, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic diffuse macular edema. Preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 111: 218-225, 2004.
29. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414: 813-820, 2001.
30. La Selva M, Beltramo E, Pagnozzi F, et al. Thiamine corrects delayed replication and decreases production of lactate and advanced glycation end-products in bovine retinal and human umbilical vein endothelial cells cultured under high glucose conditions. *Diabetologia* 39: 1263-1268, 1996.
31. Hammes HP, Du X, Edelstein, et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nature Med* 9: 294-299, 2003.
32. Berrone E, Beltramo E, Solimine C, et al. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose. *J Biol Chem* 281: 9307-13, 2006.
33. Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Ahmed N, et al. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine. *Diabetes* 52: 2110-2120, 2003.