

Nuovi approcci al trattamento della retinopatia diabetica

Massimo Porta, Coordinatore (Torino), Francesco Bandello (Milano), Francesco Boscia (Bari), Paolo Fornengo (Torino), Paolo Lanzetta (Udine), Rosangela Lattanzio (Milano), Annarita Leoncavallo (Torino), Edoardo Mannucci (Firenze), Edoardo Midena (Padova), Giacomo Panozzo (Verona), Giuseppe Picca (Foggia), Chiara Preziosa (Milano), Flavia Pricci (Roma), Lucia Scoccianti (Parma), Marina Trento (Torino), Monica Varano (Roma), Gianni Virgili (Firenze), per il Gruppo di lavoro Complicanze Oculari del Diabete*

La retinopatia diabetica (RD) è una delle principali cause di disabilità visiva in età lavorativa nei paesi industrializzati. Essa viene classificata in non-proliferante (lieve, moderata o grave) e proliferante, con possibile sviluppo di edema maculare diabetico (DME) in tutte queste fasi. La prevalenza e l'incidenza della RD aumentano con l'aumentare della durata del diabete e con il peggioramento del controllo metabolico e della pressione arteriosa. Gli attuali approcci per prevenire e/o curare la RD includono l'ottimizzazione del controllo della glicemia e della pressione arteriosa e lo screening per l'identificazione precoce delle lesioni retiniche ad alto rischio, anche se ancora asintomatiche. I risultati di recenti studi clinici suggeriscono un ruolo dei bloccanti del sistema renina-angiotensina (inibitori dell'enzima convertente l'angiotensina e antagonisti del recettore dell'angiotensina II) e del fenofibrato nel

ridurre la progressione e/o indurre la regressione della RD non proliferante lieve-moderata. È stato inoltre dimostrato che la somministrazione intra-vitrea di agenti anticorpali anti-fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) è capace non solo di bloccare ma in molti casi di invertire il processo di perdita visiva nell'edema maculare.

Epidemiologia

La RD rimane una delle prime cause di deficit visivo in età lavorativa nei paesi industrializzati e può raggiungere gli stadi più avanzati e gravi nella pressoché totale assenza di sintomi. La sua prevalenza è di circa il 70% nei pazienti con diabete tipo 1 (DMT1) e del 40% fra quelli con diabete tipo 2 (DMT2), senza differenze di genere (1). La prevalenza aumenta con la durata del diabete e praticamente tutti i pazienti con DMT1 sviluppano retinopatia, proliferante nella metà dei casi, entro 20 anni dalla diagnosi. Le forme più gravi di retinopatia, quella proliferante e l'edema maculare, sono presenti rispettivamente nel 23 e 14% dei pazienti con DMT1 e DMT2. Presso il Centro Retinopatia Diabetica di Torino, su 6857 pazienti consecutivi sottoposti a screening dal 1992 al 2003, la prevalenza di retinopatia era del 39%, di cui il 19% in forma lieve, l'11% in forma moderata e nei casi rimanenti in forma grave.

Classificazione

Alla base della RD ci sono alterazioni dei capillari retinici quali: occlusioni multiple, aumento della permeabilità

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (<http://sidfad.accmed.org>).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line ai quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: <http://sidfad.accmed.org>

della parete e crescita di vasi neoformati nella forma proliferante. Le occlusioni causano aree di ischemia e dilatazione focale (microaneurismi) e generalizzata dei capillari. I vasi dilatati, fragili e iperpermeabili, danno luogo a microemorragie e alla trasudazione di siero e lipoproteine a livello della neuroretina, con formazione di edema e di quelli che vengono definiti “essudati” duri (Figura 1). L'occlusione dei vasi di diametro maggiore può produrre infarti ischemici della retina che appaiono come aree bianco-grigiastre a margini sfumati, denominate noduli cotonosi. La presenza di queste lesioni definisce la RD “non proliferante”, che può essere lieve, moderata o severa e che può evolvere verso due forme ad alto rischio di cecità: il DME e la retinopatia proliferante (RDP) (2).

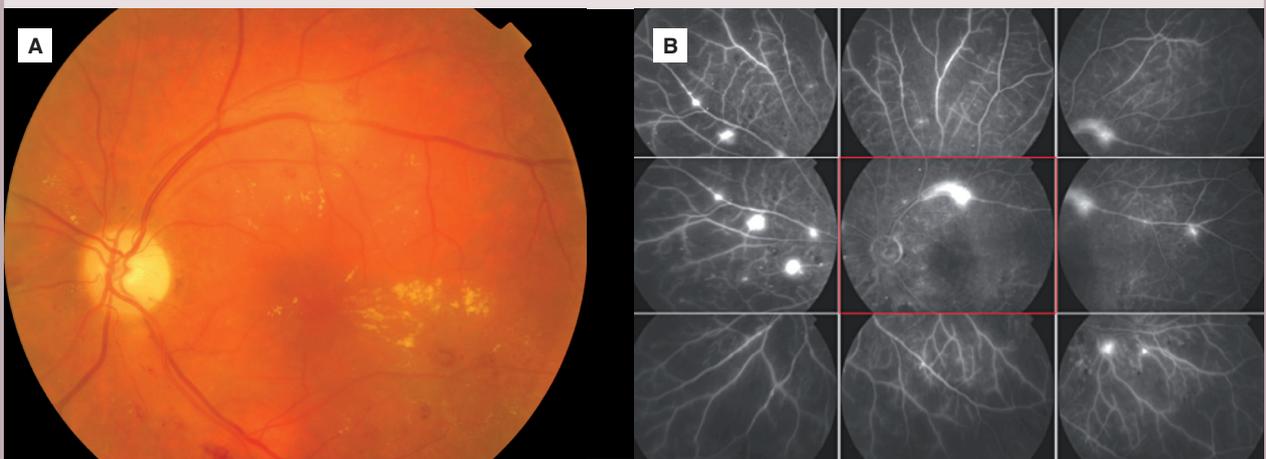
Quando le lesioni della retinopatia coinvolgono la macula, la parte della retina responsabile della visione dei dettagli e dei colori, consegue una grave compromissione di queste funzioni. L'edema maculare colpisce prevalentemente i pazienti con DMT2 e, poiché questi rappresentano più del 90% della popolazione diabetica, risulta quantitativamente la principale causa di deficit visivo secondario al diabete. La progressiva ischemia della periferia retinica può causare invece la RDP (Figura 2), con la crescita di neovasi che invadono il corpo vitreo e che possono dare luogo a emorragie endoculari e allo sviluppo di tessuto fibroso che, contraendosi, può provocare distacco della retina. Se l'ischemia procede verso la parte anteriore dell'occhio la neovascolarizzazione può raggiungere l'iride (“rubeosis dell'iride”), causando la grave condizione definita glaucoma neovascolare.

Figura 1 **Edema maculare diabetico con ispessimento della retina in regione maculare e deposizione di essudati duri (biomicroscopia)**



Sebbene la RD sia ritenuta una patologia prevalentemente a carico dei piccoli vasi, sempre maggiori evidenze considerano la degenerazione della neuroretina (apoptosi delle cellule gangliari e attivazione delle cellule gliali) come un evento precoce che può precedere e forse contribuire alle anomalie del microcircolo (3-7). Il danno a carico della neuroretina può determinare la perdita della capacità della discriminazione dei colori e della sensibilità al contrasto, come rilevabile da studi elettrofisiologici nei pazienti con breve durata di diabete (8-10) e il ritardo della risposta all'elettroretinogramma multifocale potrebbe predire lo sviluppo della

Figura 2 **Retinopatia diabetica proliferante**



(A) Alcuni essudati duri in regione maculare indicano la presenza anche di edema maculare (biomicroscopia). L'esame fluorangiografico pan-retinico (B), eseguito dopo iniezione endovenosa di fluoresceina, consente di visualizzare aree confluenti di non perfusione capillare, ischemia retinica, al di fuori delle arcate vascolari e neovascolarizzazioni epi-retiniche che appaiono iperfluorescenti per diffusione del colorante dalle pareti vascolari anomale

microangiopatia precoce (11–13). Vie metaboliche e di segnale coinvolte nella neurodegenerazione retinica possono infatti prendere parte o attivare meccanismi implicati nella patogenesi della microangiopatia (14).

Eziopatogenesi

Quattro ipotesi sono state individuate tra i possibili meccanismi di danno vascolare glucosio-indotto e quindi considerate potenziali target terapeutici:

1. incremento del flusso lungo la via dei polioli
2. aumentata formazione di prodotti finali di glicazione avanzata (AGE)
3. attivazione della proteina chinasi C (PKC)
4. incremento del flusso attraverso la via delle esosamine.

L'aldoso-reduttasi è l'enzima chiave della via dei polioli. Esso riduce l'aldeide, tossica, in alcoli inattivi e il glucosio intracellulare in eccesso in sorbitolo, consumando NADPH, con conseguente pseudoipossia iperglicemica (15) e aumento della suscettibilità allo stress ossidativo intracellulare (16). Tuttavia, in alcuni studi clinici il sorbinil, un inibitore dell'aldoso-riduttasi, non ha modificato il decorso della retinopatia diabetica (17).

Alti livelli di glucosio intracellulare reagiscono con proteine, aminoacidi e acidi nucleici attraverso la condensazione di basi di Schiff con gruppi amminici, con successiva riorganizzazione irreversibile in prodotti di Amadori. Gli AGE vengono sintetizzati lentamente attraverso ulteriori reazioni di Maillard e possono anche derivare da prodotti precoci della glicazione mediante glucossidazione o attraverso frammenti dicarbonilici reattivi generati da glucosio libero. Gli AGE, a loro volta, possono modificare le proteine intracellulari (18), la matrice extracellulare (19) e le proteine circolanti, determinando l'attivazione dei recettori AGE (rAGE), con la produzione di citochine infiammatorie e fattori di crescita. Nella RD sperimentale (20) l'inibizione degli AGE mediante aminoguanidina previene alcuni cambiamenti strutturali ma, a causa della sua tossicità, non è possibile provarla nell'uomo.

Alti livelli di glucosio intracellulare causano un incremento della sintesi *de novo* del diacilglicerolo, un secondo messaggero lipidico che, a sua volta, attiva la sintesi di PKC (21) provocando una serie di effetti, quali la diminuzione della sintesi di ossido nitrico sintasi endoteliale e l'aumento della sintesi di endotelina 1, del *transforming growth factor* (TGF)- β , dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno 1 (22) e del fattore nucleare (NF)- κ B (23).

La ruboxistaurina, un inibitore specifico per le isoforme β 1 e 2 della PKC, molto espresse nella retina diabetica, è stata sviluppata e sottoposta a studi clinici. Nonostante il suo utilizzo fosse stato associato a una migliore acuità visiva rispetto al placebo in pazienti con DME e nonostante fossero stati segnalati pochi effetti collaterali, tale agente non ha ottenuto la registrazione per l'indicazione al trattamento della RD (24).

Infine, l'eccesso di fruttosio-6-fosfato, derivato dall'elevata disponibilità intracellulare di glucosio, può essere trasformato in glucosamina-6-fosfato e quindi in uridina difosfato acetilglucosamina che agisce sui residui di serina e treonina di fattori di trascrizione, con conseguente alterazione patologica dell'espressione genica (25). Questa via sembra peraltro attiva soprattutto nella patogenesi della nefropatia diabetica.

Brownlee e collaboratori hanno ipotizzato che queste vie biochimiche, apparentemente indipendenti, abbiano un risultato comune che consiste nell'eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). La condizione di iperglicemia, tipica della malattia diabetica, determina un incremento del flusso di metaboliti attraverso il ciclo di Krebs, responsabile di un'aumentata produzione di ROS da parte della catena mitocondriale di trasporto degli elettroni localizzata nelle cellule dell'endotelio vascolare (16, 23). Le ROS, causando la rottura di filamenti di DNA nucleare, attivano la poli-(ADP-ribosio) polimerasi (PARP) che, a sua volta, inibisce l'attività della GAPDH (26), spingendo quindi i metaboliti dalla glicolisi verso le vie sopramenzionate.

La benfotiamina, un derivato della tiamina che può essere somministrato oralmente, blocca tutti i principali percorsi citati implicati nella patogenesi della RD e si è dimostrata essere efficace nel prevenire la RD sperimentale (27). Tuttavia mancano studi clinici che ne documentino l'efficacia nell'uomo.

Attuali possibilità di trattamento

Le possibilità di prevenzione e terapia a nostra disposizione includono l'ottimizzazione del controllo della glicemia e della pressione arteriosa e l'individuazione precoce della retinopatia ad alto rischio, ma ancora asintomatica, attraverso lo screening.

Il *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) ha mostrato che in pazienti con DMT1 il trattamento insulinico ottimizzato riduce l'incidenza della retinopatia del 76%, la progressione di una forma non proliferante lieve

del 54% e la necessità di fotocoagulazione del 56% (28). Nei pazienti tipo 2, nel UK *Prospective Diabetes Study* (UKPDS), il controllo metabolico ottimizzato ha determinato una diminuzione del 21% della progressione della retinopatia e della necessità di intervento di cataratta nel 24% dei casi (29). Il follow-up dei pazienti coinvolti in questi studi ha dimostrato che gli effetti benefici del controllo glicemico portano nel tempo a una sorta di “memoria” metabolica (30), in base alla quale ogni periodo della vita trascorso con un buon controllo glicemico risulterebbe utile nella prevenzione della retinopatia e delle altre complicanze. Tuttavia, una recente metanalisi, condotta su tutti i più importanti trial clinici relativi al DMT2, conclude che se il controllo ottimizzato della glicemia è efficace nel ridurre l'incidenza di nuova RD e la progressione delle sole forme lievi, esso non previene l'utilizzo della fotocoagulazione e l'incidenza del danno visivo grave e della cecità. Per contro, il trattamento intensivo più che raddoppia l'insorgenza delle ipoglicemie gravi (31).

L'UKPDS ha anche documentato che abbassare la pressione arteriosa (nel corso del trial da 154/87 a 144/82 mmHg in 8 anni) diminuisce la progressione della retinopatia del 34% e il rischio complessivo di peggioramento dell'acuità visiva del 47% (32), probabilmente riducendo il DME. Fino a poco tempo fa il solo studio indirizzato a supportare l'efficacia di un rigido controllo dell'ipertensione per la prevenzione della RD è stato lo UKPDS. Tuttavia, gli studi *Action in Diabetes and Vascular disease preterax and diamicron-MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) (33) e *Action to Control cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) (34) non sono riusciti a confermare l'influenza dell'abbassamento della pressione arteriosa sulla progressione della RD. Comunque, i pazienti dello studio UKPDS avevano avuto maggiori riduzioni pressorie rispetto a quelli appartenenti allo studio ADVANCE (-5,6 mmHg sulla pressione sistolica e -2,2 sulla pressione diastolica a partire dai valori 145/81 mmHg, con un follow-up di 4,3 anni) (33) o allo studio ACCORD, partendo da valori di 135/75 e scendendo a 128/68, con un follow-up di 3,7 anni (34), suggerendo sia che un abbassamento della pressione è più efficace nei casi di ipertensione scarsamente controllata, sia la necessità di follow-up più lunghi per poter riscontrare un effetto sulla progressione della RD. Non sono stati osservati effetti ereditari nel controllo della pressione nei pazienti appartenenti allo studio UKPDS (31).

Le attuali linee guida raccomandano di perseguire livelli di emoglobina glicata (HbA_{1c}) inferiori a 7,0% e

valori pressori al di sotto di 130/80. Peraltro, il raggiungimento di questi obiettivi appare tutt'altro che agevole nella popolazione diabetica generale e dati raccolti in USA (35), Francia (36), UK (37), Italia (38) e altri paesi mostrano che meno della metà dei pazienti, spesso meno di un terzo, riesce a conseguire e mantenere tali obiettivi. I pazienti in trattamento insulinico hanno un controllo peggiore di quelli trattati con ipoglicemizzanti orali e, a loro volta, questi ultimi vanno peggio di quelli trattati con sola dieta (37), probabilmente riflettendo i livelli della residua secrezione di insulina endogena. I possibili motivi di questo alto grado di fallimento terapeutico comprendono l'inerzia medica, la ridotta aderenza dei pazienti alle prescrizioni e l'insufficiente efficacia dei provvedimenti farmacologici e dello stile di vita. Spesso i medici sono scarsamente proattivi nel correggere livelli elevati di HbA_{1c} e pressione arteriosa, come evidenzia un sondaggio in 30 cliniche universitarie americane (35). Tuttavia, questa probabilmente non è l'unica ragione. Uno studio clinico di intervento della durata di due anni, condotto a Liverpool su 200 pazienti con insufficiente controllo metabolico, ha mostrato che gli sforzi dei sanitari erano scarsamente ricompensati da un calo dell'HbA_{1c}, con la sola eccezione dei pazienti trattati con sola dieta (37). La situazione è particolarmente grave fra i bambini e gli adolescenti diabetici dove, secondo un recente lavoro, meno del 5% raggiunge un'HbA_{1c} inferiore a 7,0% e più dell'80% è su livelli superiori a 8,0% (39). È anche possibile che gli obiettivi terapeutici siano semplicemente troppo ambiziosi, almeno per i gruppi di età più giovane e più avanzata, come suggerito dall'incremento di mortalità osservato nel tentativo di abbassare l'HbA_{1c} al di sotto di 6,5% (40). C'è anche la possibilità che ogni paziente sia in qualche modo “settato” su un livello individuale di gravità del diabete e quindi su valori più o meno elevati di HbA_{1c} nelle differenti fasi della vita. Certamente tale punto di vista può essere considerato pragmatico o utilitaristico, forse politicamente scorretto e, comunque, non supportato da evidenze scientifiche. In realtà, se si vanno a verificare i fattori di motivazione personale si scopre che solo circostanze eccezionali e di durata limitata nel tempo, come la gravidanza, sono associate a livelli di HbA_{1c} inferiori o uguali a 6,5% in più dell'80% delle pazienti (41), per poi ritornare più elevati dopo il parto.

In ogni caso, i livelli di assistenza diabetologica sembrano migliorare progressivamente in tutto il mondo, grazie alla crescente sensibilizzazione e alla disponibilità di materiali per l'automonitoraggio e la terapia.

I dati del *National Health And Nutrition Examination Survey* (NHANES) 1999–2004 dimostrano un lento ma costante aumento della percentuale di pazienti statunitensi con HbA_{1c} inferiore a 7,0% (42). Probabilmente in connessione con questo fenomeno positivo, anche i dati epidemiologici raccolti in Scandinavia e nel Wisconsin mostrano una minore incidenza cumulativa di RDP nei pazienti che hanno contratto il DMT1 negli anni più recenti (43, 44). Nella coorte dello studio DCCT/EDIC, a 30 anni dall'ingresso nello studio, l'incidenza cumulativa della RDP è risultata del 21% nei pazienti che furono randomizzati alla terapia ottimizzata, contro il 50% in quelli che rimasero a trattamento convenzionale (30).

Benché importante dal punto di vista generale, la ricaduta di questi dati sul singolo paziente rimane da verificare. È possibile che la progressione della retinopatia venga ritardata piuttosto che ridotta e che con l'aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti diabetici il risultato finale sia uno spostamento della curva di incidenza e che la retinopatia compaia lo stesso, solo più tardi. Dati estrapolati dalla casistica del DCCT avevano mostrato che il trattamento insulinico ottimizzato per tutta la vita prolungherebbe di 14,7 anni il periodo libero da retinopatia proliferante, di 8,2 anni il periodo libero da edema maculare e di 7,7 anni il periodo libero da cecità (45), a fronte di un rischio di aumento di peso e di ipoglicemie gravi di due o tre volte maggiore. Infine, restano altri possibili fattori predisponenti non meglio identificati, come suggerito dalla pratica clinica quotidiana e la cui importanza fu ben dimostrata, sempre nella casistica DCCT. Infatti, uno studio retrospettivo di tutti i pazienti che parteciparono allo studio documentò che il 10% di quelli che erano rimasti nel miglior quintile di HbA_{1c} ($\leq 6,87\%$) sviluppò comunque retinopatia mentre ben il 43% di quelli che erano rimasti nel quintile peggiore (HbA_{1c} $\geq 9,49\%$) non sviluppò lesioni retiniche nel corso dello studio (46). La ricerca di determinanti genetiche che rendono i pazienti suscettibili alla o protetti dalla microangiopatia resta un campo aperto che ha finora prodotto pochi risultati generalizzabili.

Poiché i livelli di glicemia e pressione arteriosa raccomandati dalle linee guida non sono sempre raggiungibili e poiché la retinopatia può insorgere anche nei pazienti ben compensati, è indispensabile l'organizzazione di programmi di screening sistematico della popolazione diabetica. Per screening si intende una procedura diagnostica semplice, applicata a un'intera popolazione a rischio con lo scopo di identificare lesioni severe che possono essere sottoposte a idoneo trattamento prima

che causino sintomi o danno funzionale. Lo screening non rappresenta perciò un iter diagnostico completo, ma una metodica per individuare i pazienti che necessitano di ulteriori indagini.

L'efficacia dello screening per la RD è stata dimostrata in quei luoghi, quali l'Islanda o la Svezia, in cui ha portato alla riduzione della cecità correlata al diabete (47). Un programma nazionale di screening capillare della retinopatia è stato istituito nel Regno Unito (48) e i risultati saranno disponibili nei prossimi anni.

Fotocoagulazione laser

Il *gold standard* nel trattamento del deficit visivo conseguente alla RD è tuttora rappresentato dalla fotocoagulazione laser che diminuisce del 95% l'incidenza di cecità da RDP e del 50% la perdita di acuità visiva dovuta al DME (49). Quando il laser non è sufficiente, perché applicato tardivamente o perché la retinopatia è molto aggressiva, possono essere prese in considerazione procedure di chirurgia vitreo-retinica (vitrectomia) (50).

Farmaci intra-vitreali

Accanto alla fotocoagulazione laser, che mantiene tuttora un ruolo fondamentale nel trattamento del DME e della RDP, oggi ci si avvale sempre più delle iniezioni intra-vitreali. Queste sono una valida opzione terapeutica che consente di aumentare l'efficacia del farmaco a livello oculare locale, riducendo l'incidenza dei possibili effetti collaterali sistemici (51); tuttavia, data la breve emivita di questi farmaci, spesso risultano necessari trattamenti ripetuti. Le due principali categorie di farmaci intra-vitreali sono gli steroidi e gli agenti anti-VEGF. Recenti studi hanno anche dimostrato l'efficacia di un eventuale trattamento combinato tra terapia intra-vitreal e fotocoagulazione laser.

Il razionale di utilizzo degli steroidi intra-vitreali deriva dalle potenti proprietà anti-infiammatorie di questi farmaci, che permettono di agire sui meccanismi alla base della patogenesi del DME. Numerosi studi hanno evidenziato una risposta favorevole a questo tipo di trattamento in termini di miglioramento dell'acuità visiva e di risoluzione del DME. Tuttavia, le principali complicanze legate all'uso degli steroidi sono un aumento della pressione intraoculare (IOP) e lo sviluppo o progressione di cataratta, con conseguente necessità di una terapia farmacologica o chirurgica (52, 53). Ad oggi sono disponibili differenti tipologie di steroidi a seconda della durata d'azione del farmaco che, grazie a sistemi a lento rilascio, può durare fino a tre anni (54).

Steroidi

Triamcinolone acetone

Dal 1991 a oggi il triamcinolone acetone intra-vitrea (IVTA) è stato utilizzato in numerosi studi. Nel 2006 uno studio randomizzato con follow-up a due anni dimostrò che l'IVTA garantiva un miglioramento significativamente maggiore dell'acuità visiva rispetto al gruppo di controllo (55). L'efficacia dell'IVTA è stata comparata con la fotocoagulazione laser maculare (MPC): nonostante i primi risultati di alcuni trial clinici randomizzati mostrassero un miglioramento dell'acuità visiva maggiore nei pazienti trattati con IVTA rispetto a quelli trattati con MPC (56), il risultato a tre anni del trial randomizzato DRRCR.net (*Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*) non ha documentato un reale beneficio a lungo termine dell'IVTA (1 mg e 4 mg) rispetto alla MPC. In particolare, nel gruppo che era stato sottoposto al solo trattamento laser si osservava un miglioramento dell'acuità visiva non riscontrato nel gruppo trattato con IVTA. In quest'ultimo gruppo, inoltre, le complicanze erano maggiori, con insorgenza o progressione di cataratta e aumento del tono oculare (57). Ad oggi il triamcinolone acetone può essere utilizzato attentamente in casi selezionati di DME refrattari al trattamento laser o ad altre modalità terapeutiche (58).

Desametasone a lento rilascio

Gli impianti di desametasone a lento rilascio hanno prodotto risultati significativi nel trattamento del DME, consentendo di ottenere una maggiore durata d'azione farmacologica e riducendo il numero di ritrattamenti e dei possibili effetti collaterali associati. Recentemente è stato sviluppato un nuovo dispositivo in grado di rilasciare 0,7 mg di desametasone nella cavità vitrea in seguito a una piccola incisione via *pars plana* (59), la cui sicurezza ed efficacia è stata valutata anche in pazienti con DME persistente. I risultati di questo studio di fase II hanno mostrato un miglioramento significativo dell'acuità visiva e una riduzione del *leakage* alla fluorangiografia (60), pur evidenziando un aumento della pressione intraoculare nel gruppo trattato (53). Lo studio di fase III è in corso e potrà confermare l'efficacia e la sicurezza di questo impianto nel trattamento del DME.

Fluocinolone acetone a lento rilascio

Recentemente, inoltre, sono stati sviluppati due altri impianti intra-vitreali di fluocinolone acetone (FA) a lento rilascio (61-63), i cui risultati sembrano essere

promettenti nel trattamento del DME, pur tuttavia non essendo scevri da complicanze oculari.

Farmaci anti-VEGF

La seconda classe di farmaci utilizzati attualmente nel trattamento del DME e della RDP è costituita dai farmaci anti-VEGF. Il loro ruolo terapeutico si basa sul riscontro, in occhi affetti da RD, di un'aumentata espressione intraoculare del VEGF (64) che attualmente viene considerato il mediatore principale responsabile dell'incremento di permeabilità vascolare e dell'ischemia retinica (65).

L'approccio terapeutico basato sugli anti-VEGF si avvale correntemente di molecole capaci di legare le differenti isoforme del VEGF-A: pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab e VEGF-Trap.

Pegaptanib

Pegaptanib è un aptamero che si comporta come un anticorpo, legandosi a ponte tra il VEGF e il suo recettore, bloccando così la cascata di segnali che ne deriva. In un trial clinico randomizzato (66) il gruppo di pazienti sottoposti a iniezione intra-vitrea di pegaptanib (0,3 mg) mostrava un risultato favorevole, con una differenza significativa rispetto al gruppo placebo in termini di miglioramento dell'acuità visiva e di riduzione dello spessore retinico centrale.

Ranibizumab

Ranibizumab è il farmaco validato per la degenerazione maculare senile; la sua efficacia e sicurezza è stata dimostrata anche da numerosi trial nel DME, consentendone di recente la registrazione anche per questa indicazione. Nello studio READ-1 (67) si sono osservati sia una riduzione dello spessore retinico centrale sia un miglioramento dell'acuità visiva dei pazienti trattati con iniezioni intra-vitreali di ranibizumab (IVR). Dallo studio RESOLVE (68) è emerso che l'IVR è più efficace del placebo nel trattamento del DME e ciò è stato recentemente confermato dallo studio RISE&RIDE (69).

Nello studio READ-2 (70, 71) i pazienti con DME trattati con cicli di IVR mostravano un miglioramento dell'acuità visiva e una diminuzione dello spessore retinico centrale maggiore rispetto a quelli trattati con laser focale o griglia. Lo studio RESTORE di fase III (72) ha dimostrato l'efficacia maggiore di ranibizumab in monoterapia o in associazione con il trattamento laser, rispetto al solo laser, in termini di miglioramento dell'acuità visiva.

Infine, DRCR.net ha pubblicato i risultati di uno studio clinico randomizzato e multicentrico che ha comparato l'efficacia dei trattamenti basati sulla somministrazione intra-vitreal di triamcinolone o anti-VEGF rispetto al trattamento laser convenzionale. È stato concluso che, dopo un follow-up di tre anni, il trattamento combinato (IVR o IVTA più laser) risulta più efficace rispetto al laser in monoterapia, determinando un maggiore miglioramento dell'acuità visiva e una maggiore riduzione dello spessore retinico centrale (64, 65).

Bevacizumab

Bevacizumab è attualmente approvato solo per il trattamento del cancro colon-rettale metastatico, ma la sua efficacia nel trattamento *off-label* del DME e della RDP è stata confermata da numerosi studi e da un largo impiego nella pratica clinica. Il DRCR.net (73) ha valutato l'efficacia del trattamento del DME con iniezioni intra-vitreali di bevacizumab (IVB) a due differenti dosaggi confrontandolo con il solo laser e con il trattamento combinato. Una maggiore riduzione dello spessore retinico è stata riscontrata nei gruppi bevacizumab, mentre nessuna differenza significativa era osservabile tra i gruppi che ricevevano il trattamento combinato e quelli trattati con la sola terapia intra-vitreal. Lo studio BOLT (74, 75) ha mostrato un miglioramento di 10 o più lettere nel 45% dei pazienti trattati con IVB *versus* il 7% di quelli trattati con MPC.

Aflibercept

Aflibercept, VEGF-Trap, è una proteina ricombinante in grado di legare tutte le isoforme di VEGF, con affinità più alta rispetto ad altri anti-VEG. Inoltre, aflibercept ha un'emivita più lunga e lega altri fattori della famiglia VEGF che hanno dimostrato un ruolo nel determinare un'incrementata permeabilità vascolare. Recentemente è stato pubblicato lo studio DA VINCI che ha messo in luce un significativo miglioramento dell'acuità visiva con dosi differenti di aflibercept che veniva raggiunto alla 24^a settimana e mantenuto fino alla 52^a settimana (76, 77).

Riassumendo, le recenti terapie intra-vitreali con farmaci steroidei o anti-VEGF hanno integrato o, in certi casi, sostituito il laser, pur possedendo il grosso limite della loro ridotta durata d'azione.

Per poter definire il nuovo *gold standard* del trattamento del DME sempre di più in futuro si rendono necessari studi di confronto fra tutte le possibili opzioni terapeutiche.

Nuove prospettive terapeutiche

La mancanza di una terapia mirata a specifici meccanismi patogenetici rimane un grave limite nella prevenzione della cecità secondaria al diabete. Numerose evidenze sperimentali suggeriscono un coinvolgimento del sistema renina-angiotensina (RAS) ed è probabile l'esistenza di un RAS intraoculare fisiologicamente attivo con l'angiotensina II che, tramite i recettori AT₁, favorirebbe l'espressione retinica di VEGF e la proliferazione endoteliale. Lo studio EUCLID (78) aveva segnalato che il lisinopril, un ACE-inibitore, riduceva la progressione della retinopatia e l'incidenza della forma proliferante in pazienti con DMT1. Peraltro, la retinopatia non era un obiettivo primario dello studio, che risultava sottodimensionato dal punto di vista statistico. Il più recente studio ADVANCE/ADREM (*Advance REtinal Measurements*) (79) sembra mostrare un effetto protettivo sulla progressione della retinopatia, non statisticamente significativo, di un altro ACE-inibitore, il perindopril, associato a un diuretico, l'indapamide, in un gruppo di 1241 pazienti con DMT2.

DIRECT (*DIabetic REtinopathy Candesartan Trials*) è un gruppo di 3 studi clinici multicentrici, randomizzati e controllati con placebo, finalizzati a verificare se il blocco farmacologico del RAS mediante candesartan 32 mg, sia in grado di prevenire la comparsa della RD in pazienti con DMT1 (DIRECT *Prevent-1*) e di prevenirne la progressione o favorirne la regressione in pazienti con DMT1 (DIRECT *Protect-1*) e DMT2 (DIRECT *Protect-2*) (80, 81). In totale sono stati randomizzati 5231 pazienti normoalbuminurici. Tutti i pazienti con DMT1 e il 27% di quelli con DMT2 erano normotesi mentre gli altri erano in trattamento con farmaci per l'ipertensione non bloccanti il sistema RAS. Il follow-up medio è stato di 4,7 anni.

DIRECT *Prevent-1* ha mostrato che il candesartan riduce del 35% il rischio di insorgenza della retinopatia nel DMT1, con un NNT (*number needed to treat*) di 18 pazienti trattati per prevenire un evento. La stadiazione della retinopatia al termine dello studio era significativamente più favorevole nei pazienti trattati con candesartan sia in DIRECT *Prevent-1* sia in DIRECT *Protect-1* (80), come pure in DIRECT *Protect-2* (81). Quest'ultimo studio ha documentato una diminuzione del 13%, non statisticamente significativa, del rischio di progressione della retinopatia e un aumento del 34%, altamente significativo, delle probabilità di miglioramento della stessa nel DMT2, con un NNT di 21 pazienti trattati per un evento conseguito. I risultati di DIRECT *Protect-2*

rappresentano la prima descrizione in letteratura di regressione della RD indotta da un farmaco. L'effetto favorevole del blocco del RAS è stato confermato dallo studio RASS (*Renin Angiotensin System Study*) (82), condotto su 285 pazienti normotesi trattati con enalapril 20 mg/die, losartan 100 mg/die o placebo. In pazienti con DMT1 enalapril e losartan hanno ridotto le probabilità di progressione della retinopatia rispettivamente del 65 e 70%.

Sebbene i risultati degli studi precedenti siano stati fortemente indicativi di un effetto positivo del blocco di RAS nelle prime fasi della RD, nessuno di essi fu sufficiente per la registrazione di questa indicazione specifica. Quindi, il loro uso non può essere formalmente raccomandato nei pazienti con RD che non abbiano anche ipertensione e/o microalbuminuria.

Per quanto riguarda altri possibili meccanismi, in pazienti trattati con fenofibrato 200 mg/die lo studio FIELD ha documentato una riduzione di circa il 30% della necessità di trattamento laser, sia per edema maculare sia per retinopatia proliferante. Il farmaco preveniva la progressione della retinopatia già esistente, indipendentemente dagli effetti metabolici del farmaco, ma non dimostrava efficacia in termini di prevenzione primaria (83). Peraltro, l'eventuale effetto sulla retinopatia rappresentava un obiettivo terziario, misurato in 1012 sui 9795 pazienti dello studio. Un altro studio clinico, l'ACCORD (34), ha confermato la diminuzione della progressione della RD nei pazienti con DMT2 trattati con fenofibrato e statine rispetto ai pazienti trattati con statine da sole. I possibili meccanismi di questa azione inattesa del fenofibrato restano da chiarire.

Da lungo tempo si sospetta che nel diabete un'aumentata tendenza all'aggregazione piastrinica giochi un ruolo nel determinare le occlusioni capillari che caratterizzano le fasi intermedie della retinopatia non proliferante. Sottoposti a trial clinici già negli anni '70 e '80, gli antiaggreganti piastrinici (aspirina, dipiridamolo, ticlopidina) hanno dimostrato una modesta efficacia nel rallentare la formazione di nuovi microaneurismi nella retinopatia non proliferante iniziale (84, 85), ma non ne hanno influenzato l'evoluzione quando questa ha raggiunto le forme pre-proliferanti e proliferanti (86). L'aspirina non aumenta tuttavia il rischio di emorragie dai neovasi, per cui la retinopatia proliferante non rappresenta una controindicazione al suo uso per altre indicazioni (86).

Per quanto riguarda l'approccio mediante farmaci ad uso intra-vitreal sono in corso alcuni studi che considerano la frequenza di somministrazione del trat-

tamento intra-vitreal con ranibizumab e il dosaggio più opportuno di IVR (87-89). Sono peraltro in atto ulteriori studi clinici sugli effetti di impianti endoculari di cortisonici a lento rilascio nel DME, rispetto al placebo, che, pur conservando minimi effetti collaterali, eviterebbero la necessità di iniezioni ripetute (con i rischi connessi) (90).

Infine, ci sono altre nuove molecole in sperimentazione. Bevasiranib è un siRNA creato per inattivare l'RNA implicato nella produzione di VEGF; il suo ruolo nel trattamento della RD è ancora in fase di studio (91). Rapamicina è una molecola ad attività immunosoppressiva che ha dimostrato anche un effetto anti-VEGF, riducendone l'espressione e conseguentemente la vasopermeabilità correlata. Alcuni studi hanno evidenziato un buon profilo di tollerabilità e sicurezza di questo farmaco che rimane comunque ancora in fase di studio (92-94).

Conclusioni

Nel complesso, i risultati dei trial clinici suggeriscono che interventi con farmaci sistemici mirati ai possibili meccanismi patogenetici potrebbero essere efficaci nella retinopatia iniziale o lieve, piuttosto che negli stadi moderati o avanzati dove i danni a carico della parete capillare e della neuroretina potrebbero essere ormai troppo progrediti. Qui si pone il problema dell'esistenza o meno di un "punto di non ritorno" nella storia naturale della retinopatia.

I farmaci antiaggreganti piastrinici apparivano rallentare la retinopatia in uno stadio molto iniziale caratterizzato dalla presenza dei soli microaneurismi (84, 85), ma non successivamente quando prevalevano i fenomeni di occlusione capillare (86). Anche in DIRECT *Protect-2* (81) la somministrazione di candesartan era associata alla regressione della sola retinopatia minima o lieve (cioè alla presenza di microaneurismi con rare microemorragie, essudati duri e/o noduli cotonosi), mentre anche gli stadi classificati come retinopatia non proliferante moderata si sono dimostrati non responsivi, suggerendo che il blocco del RAS potesse essere efficace in situazioni più precoci di quelle inizialmente ipotizzate, sempre quando il danno della parete capillare è minimo. Ciò significa che l'iperattivazione del RAS intraoculare esercita i propri effetti patogeni attraverso meccanismi differenti dall'attivazione del VEGF oppure che quest'ultimo può avere effetti patogeni indipendenti dalla nota capacità di indurre iperpermeabilità di parete

e neoangiogenesi, probabilmente legati alle sue proprietà neuroprotettive.

Tuttavia, i dati emersi dagli studi FIELD (83) e ACCORD (34) sembrano mostrare che l'evoluzione della retinopatia possa essere arrestata dal fenofibrato anche nei suoi stadi più progrediti, classificati come non proliferanti moderati e severi, lasciando intravedere la possibilità che meccanismi patogenetici diversi, responsivi a differenti agenti farmacologici, intervengano nei vari stadi di tale complicità.

I progressi avvenuti nel trattamento medico della RD restano incompleti, proprio come la nostra comprensione dei meccanismi alla base di questa complicità. L'utilizzo degli inibitori del VEGF consente di ottenere risultati importanti nelle fasi avanzate nell'evoluzione della RD, ma siamo ancora lontani dal giorno in cui la retinopatia sarà trattata puntando direttamente alla causa (come facciamo, ad esempio, con la terapia marziale nell'anemia da carenza specifica) o a un meccanismo (come con gli inibitori della pompa protonica per l'ulcera peptica). Le cause della difficoltà a identificare un *primum movens* per la retinopatia e, più in generale, per la microangiopatia diabetica comprendono una serie di buone ragioni: la mancanza di finanziamenti e ricercatori dedicati al problema specifico, una patogenesi presumibilmente multifattoriale e l'indubbia complessità dei fenomeni coinvolti. È auspicabile che, rappresentando il diabete con le sue complicità un fenomeno in aumento in tutto il mondo, le sue conseguenze sulla salute e sulla dimensione economica possano stimolare le ricerche in questo campo.

Bibliografia

1. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Prevalence of diabetes mellitus in Southern Wisconsin. *Am J Epidemiol* 119: 54-61, 1984.
2. Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. *Diabetologia* 45: 1617-1634, 2002.
3. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, et al. JDRF Diabetic Retinopathy Center Group (2006) Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes* 55: 2401-2411, 2006.
4. Lieth E, Gardner TW, Barber AJ, Antonetti DA; Penn State Retina Research Group. Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes. *Clin Exp Ophthalmol* 28: 3-8, 2000.
5. Rungger-Brandl E, Dosso AA, Leuenberger PM. Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:1971-1980, 2000.
6. Lorenzi M, Gerhardinger C. Early cellular and molecular changes induced by diabetes in the retina. *Diabetologia* 44:791-804, 2002.
7. Garcia-Ramirez M, Hernandez C, Villaruel M et al. Interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP) is downregulated at early stages of diabetic retinopathy. *Diabetologia* 52: 2633-2641, 2009.
8. Roy MS, Gunkel RD, Podgor MJ. Color vision defects in early diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 104:225-228, 1986.
9. Shirao Y, Kawasaki K. Electrical responses from diabetic retina. *Prog Retin Eye Res* 17: 59-76, 2008.
10. Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: A neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27: 283-290, 2003.
11. Bearnse MA Jr, Adams AJ, Han Y, et al. A multifocal electroretinogram model predicting the development of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 25: 425-448, 2006.
12. Bronson-Castain KW, Bearnse MA Jr, Neuville J, et al. Adolescents with type 2 diabetes: Early indications of focal retinal neuropathy, retinal thinning, and venular dilation. *Retina* 29: 618-626, 2009.
13. Fletcher EL, Phipps JA, Ward MM, et al. Neuronal and glial cell abnormality as predictors of progression of diabetic retinopathy. *Curr Pharm Des* 13: 2699-2712, 2009.
14. Asnaghi V, Gerhardinger C, Hoehn T, et al. A role for the polyol pathway in the early neuroretinal apoptosis and glial changes induced by diabetes in the rat. *Diabetes* 52: 506-511, 2003.
15. Williamson JR, Chang K, Frangos M, et al. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. *Diabetes* 42: 801-813, 1993.
16. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414: 813-820, 2001.
17. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 108: 1234-1244, 1990.
18. Giardino I, Edelstein D, Brownlee M. Nonenzymatic glycosylation in vitro and in bovine endothelial cells alters basic fibroblast growth factor activity. A model for intracellular glycosylation in diabetes. *J Clin Invest* 94: 110-117, 1994.
19. Charonis AS, Reger LA, Dege JE, et al. Laminin alterations after in vitro nonenzymatic glycosylation. *Diabetes* 39: 807-814, 1990.
20. Hammes HP, Martin S, Federlin K, et al. Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 11555-11558, 1991.
21. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 47: 859-866, 1998.
22. Koya D, Jirousek MR, Lin YW, et al. Characterization of protein kinase C beta isoform activation on the gene expression of transforming growth factor-beta, extracellular matrix components, and prostanoids in the glomeruli of diabetic rats. *J Clin Invest* 100: 115-126, 1997.
23. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 404: 787-790, 2000.
24. Sheetz MJ, Aiello LP, Shahri N, Davis MD, Kles KA, Danis RP; for the MBDV Study Group. Effect of ruboxistaurin (RBX) on visual acuity decline over a 6-year period with cessation and reinstatement of therapy. Results of an open-label extension of the Protein Kinase C Diabetic Retinopathy Study 2 (PKC-DRS2). *Retina* 31: 1053-1059, 2011.

25. Du XL, Edelstein D, Rossetti L, et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 12222–12226, 2000.
26. Du X, Matsumura T, Edelstein D, et al. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose)polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest* 112: 1049–1057, 2003.
27. Beltramo E, Berrone E, Tarallo S, Porta M. Effects of thiamine and benfotiamine on intracellular glucose metabolism and relevance in the prevention of diabetic complications. *Acta Diabetologica* 45: 131–141, 2008.
28. 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. *New Engl J Med* 329: 977–986, 1993.
29. 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.
30. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983–2005). *Arch Intern Med* 169: 1307–1316, 2009.
31. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 343: d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169, 2011.
32. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317: 703–713, 1998.
33. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 370: 829–840, 2007.
34. The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 363: 233–244, 2010.
35. Grant RW, Buse JB, Meigs JB, for the University Health System Consortium (UHC) Diabetes Benchmarking Project Team. Quality of diabetes care in U.S. Academic Medical Centers low rates of medical regimen change. *Diabetes Care* 28: 337–442, 2005.
36. Prévost G, Phan TM, Mounier-Vehier C, Fontaine P. Control of cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes and hypertension in a French national study (Phenomen). *Diabetes Metab* 31: 479–485, 2005.
37. Gill GV, Woodward S, Pradhan S, et al. Intensified treatment of type 2 diabetes. Positive effects on blood pressure but not glycaemic control. *QJM* 96: 833–836, 2003.
38. 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.
39. Saunders SA, Wallymahmed M, MacFarlane IA. Glycaemic control in a type 1 diabetes clinic for younger adults. *QJM* 97: 575–580, 2004.
40. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545–2559, 2008.
41. Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA et al. On behalf of the Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Maternal glycaemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy. A randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care* 30: 771–776, 2007.
42. Ford ES, Little RR, Li C, Mokdad AH. Trends in A1c concentrations among U.S. adults with diagnosed diabetes from 1999 to 2004. *Diabetes Care* 3: 102–104, 2008.
43. Hovind P, Tarnow L, Rossing K et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26: 1258–1264, 2003.
44. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXII. The twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 115: 1859–1868, 2008.
45. 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.
46. Zhang LY, Krzentowski G, Albert A, Lefevbre PJ. Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabetes Care* 24: 1275–1279, 2001.
47. Stefansson E, Bek T, Porta M, Larsen N, Kristinsson JK, Agardh E. Screening and prevention of diabetic blindness. *Acta Ophthalmol Scand* 78: 374–385, 2000.
48. Scanlon PH. The English national screening programme for sightthreatening diabetic retinopathy. *J Med Screen* 15:1–4, 2008.
49. Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS Report No. 9. *Ophthalmology* 98: 766–785, 1991.
50. 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.
51. Lee SS, Hughes PM, Robinson MR. Recent advances in drug delivery systems for treating ocular complications of systemic diseases. *Curr Opin Ophthalmol* 7: 511–519, 2009.
52. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Three-year follow-up of a randomized clinical trial comparing focal/grid laser photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 127: 245–251, 2009.
53. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 128: 289–296, 2010.
54. Lee SS, Highes PM, Robinson MR. Recent advances in drug delivery systems for treating ocular complications of systemic diseases. *Curr Opin Ophthalmol* 20: 511–519, 2009.
55. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM et al. Intravitreal Triamcinolone for Refractory Diabetic Macular Edema Two-Year Results

- of a Double- Masked, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology* 113: 1533–1538, 2006.
56. Avitabile T, Longo A, Reibaldi A. Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 140: 695–702, 2005.
 57. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Three-year follow-up of a randomized clinical trial comparing focal/grid laser photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 127: 245–251, 2009.
 58. Bressler NM, Edwards AR, Beck RW, et al. Exploratory analysis of diabetic retinopathy progression through 3 years in a randomized clinical trial that compares intravitreal triamcinolone acetonide with focal/grid photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 127: 1566–1571, 2009.
 59. Haller JA, Dugel P, Weinberg DV, et al. Evaluation of safety and performance of an applicator for a novel intravitreal dexamethasone drug delivery system for the treatment of macular edema. *Retina* 29: 46–51, 2009.
 60. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et al. Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 125: 309–317, 2007.
 61. Pearson PA, Comstock TL, Ip M, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: A 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology* 118: 1580–1587, 2011.
 62. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. FAME Study Group. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118: 626–635, 2011.
 63. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al; FAME Study Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 119: 2125–2132, 2012.
 64. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 117: 1064–1077, 2010.
 65. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118: 609–614, 2011.
 66. Rinaldi M, Chiosi F, dell’Omo R, et al. Intravitreal pegaptanib sodium (Macugen®) for treatment of diabetic macular oedema: A morphologic and functional study. *Br J Clin Pharmacol* 74: 940–946, 2012.
 67. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 142: 961–969, 2006.
 68. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 33: 2399–2405, 2010.
 69. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 119: 789–801, 2012.
 70. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. READ-2 Study Group. Primary end point (six months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 116: 2175–2181, 2009.
 71. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) Study. *Ophthalmology* 117: 2146–2151, 2010.
 72. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. RESTORE Study Group. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118: 615–625, 2011.
 73. Scott IU, Edwards AR, Beck RW, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 114: 1860–1867, 2007.
 74. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. 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* 117: 1078–1086, 2010.
 75. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: Report 3. *Arch Ophthalmol* 130: 972–979, 2012.
 76. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA VINCI Study: Phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118: 1819–1826, 2011.
 77. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. The DA VINCI Study Group. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 119: 1658–1665, 2012.
 78. 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* 351: 28–31, 1998.
 79. Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, et al; on behalf of the AdRem project team and ADVANCE management committee. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Diabetologia* 52: 2027–2036, 2009.
 80. Chaturvedi N, Porta M, Klein R et al; DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: Randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 372: 1394–1402, 2008.
 81. Sjolie AK, Klein R, Porta M et al; DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 372: 1385–1393, 2008.
 82. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 361: 40–51, 2009.
 83. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): A randomized controlled trial. *Lancet* 370: 1687–1697, 2007.

84. 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.
85. The TIMAD Study Group. Ticlopidine treatment reduces the progression of non-proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 108: 1577-1583, 1990.
86. Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Group. Effects of aspirin treatment of diabetic retinopathy. ETRRS Report No. 8. *Ophthalmology* 98: 757-765, 1991.
87. Dosing study of ranibizumab for diabetic retinal and macular edema. [ClinicalTrials.gov identifier NCT01476449]. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov [online]. Available from URL: <http://www.clinicaltrials.gov> [Accessed 2012 Sep 24].
88. Efficacy and safety of ranibizumab in two "treat and extend" treatment algorithms versus ranibizumab as needed in patients with macular edema and visual impairment secondary to diabetes mellitus (RETAIN) [ClinicalTrials.gov identifier NCT001171976]. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov [online]. Available from URL: <http://www.clinicaltrials.gov> [Accessed 2012 Sep 24].
89. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes: Protocol 3 with high dose - the READ 3 Study [ClinicalTrials.gov identifier NCT01077401]. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov [online]. Available from URL: <http://www.clinicaltrials.gov> [Accessed 2012 Sep 24].
90. A study of the safety and efficacy of a new treatment for diabetic macular edema [ClinicalTrials.gov identifier NCT00168389]. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov [online]. Available from URL: <http://www.clinicaltrials.gov> [Accessed 2012 Sep 24].
91. Safety and efficacy study of small interfering RNA molecule (Cand5) to treat diabetic macular edema. [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00306904]. US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov [online]. Available from URL: <http://www.clinicaltrials.gov>.
92. Sirolimus to treat diabetic macular edema (SDME). [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00711490]. Available from URL: <http://www.clinicaltrials.gov>.
93. Dose ranging study of an ocular sirolimus (rapamycin) formulation in patients with diabetic macular edema. [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00656643]. Available from URL: <http://www.clinicaltrials.gov>.
94. Safety and tolerability of MS-R001 in patients with diabetic macular edema secondary to diabetic retinopathy [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00401115]. Available from URL: <http://www.clinicaltrials.gov>.

**Gruppo di lavoro Complicanze Oculari del Diabete*

Massimo Porta, *Torino (Coordinatore)*
 Francesco Bandello, *Milano*
 Francesco Boscia, *Bari*
 Paolo Fornengo, *Torino*
 Paolo Lanzetta, *Udine*
 Rosangela Lattanzio, *Milano*
 Annarita Leoncavallo, *Torino*
 Edoardo Mannucci, *Firenze*
 Edoardo Midena, *Padova*

Giacomo Panozzo, *Verona*
 Giuseppe Picca, *Foggia*
 Chiara Preziosa, *Milano*
 Flavia Pricci, *Roma*
 Lucia Scoccianti, *Parma*
 Marina Trento, *Torino*
 Monica Varano, *Roma*
 Gianni Virgili, *Firenze*

