

Nuovi approcci al trattamento della retinopatia diabetica

Massimo Porta

Centro Retinopatia Diabetica, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino

Dati epidemiologici e classificazione

La retinopatia diabetica 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 insorgenza giovanile 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. Nel nostro paese le casistiche più recenti mostrano una prevalenza del 41% in popolazioni ambulatoriali selezionate. 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 in forma grave nei casi rimanenti.

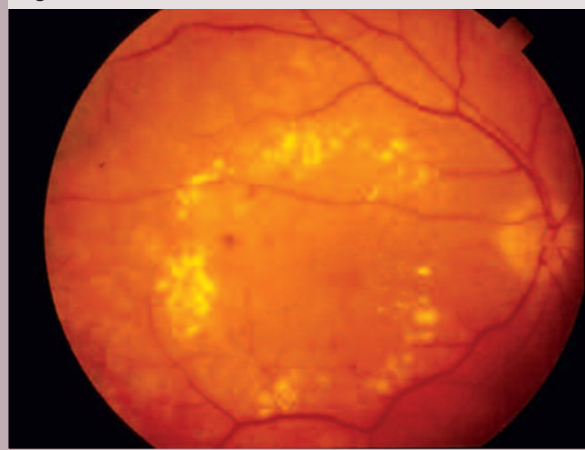
La retinopatia viene classificata in non proliferante e proliferante (2). Alla base della retinopatia diabetica sono presenti alterazioni dei capillari retinici quali: occlusioni multiple, iperpermeabilità della parete e, nella forma proliferante, crescita di vasi neoformati. Le occlusioni causano aree di ischemia e dilatazione focale (microaneurismi) e generalizzata dei capillari rimasti pervi. I vasi dilatati, fragili e iperpermeabili, danno luogo a microemorragie e alla trasudazione di siero e lipoproteine, con la formazione di edema e degli impropriamente definiti "essudati" duri, dal colore giallo brillante e dai margini netti. 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 retinopatia diabetica "non proliferante" che può essere lieve, moderata o severa e che può evolvere verso due forme ad alto rischio di cecità: l'edema maculare diabetico e la retinopatia proliferante.

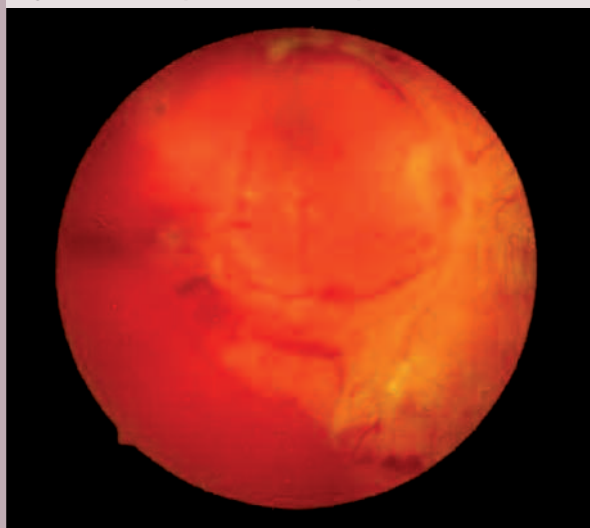
Quando le lesioni della retinopatia coinvolgono la macula, la parte della retina responsabile della visione dei dettagli e dei colori, consegue una grave compromissione di queste funzioni. L'edema maculare (Figura 1) colpisce prevalentemente i pazienti con DMT2 e, poiché questi rappresentano più del 90% della popolazione diabetica, risulta quantitativamente la principale causa di handicap visivo secondario al diabete.

La progressiva ischemia della periferia retinica può determinare invece la crescita di neovasi (Figura 2) che

Figura 1 **Edema maculare**



Edema maculare diabetico con ispessimento della retina in regione maculare e deposizione di essudati duri

Figura 2 **Retinopatia diabetica proliferante**

Retinopatia proliferante con evidenti arcate di neovascolarizzazione accompagnate da tralci di tessuto fibro-gliale a partenza dalla papilla del nervo ottico. Sono presenti segni di trazione retinica e di sanguinamento endovitreali. Alcuni essudati duri in regione maculare indicano la contemporanea presenza di maculopatia

invadono il corpo vitreo e che possono dare luogo a emorragie endoculari e allo sviluppo di tessuto fibroso che, contraendosi, può causare distacco della retina. Se procede verso la parte anteriore dell'occhio, infine, la neovascolarizzazione può raggiungere l'iride ("rubeosi dell'iride"), causando il gravissimo glaucoma neovascolare.

Attuali possibilità di trattamento

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

Il *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) ha dimostrato, in pazienti con DMT1, che 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% (3). Nei pazienti tipo 2, nell'*UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS), il controllo metabolico ottimizzato ha mostrato una diminuzione del 21% della progressione della retinopatia e della necessità di intervento di cataratta nel 24% dei casi (4). L'UKPDS ha anche dimostrato che abbassare la pressione arteriosa (nel corso del trial

da 154/87 a 144/82 mmHg) riduce la progressione della retinopatia del 34% e il rischio complessivo di peggioramento dell'acuità visiva del 47% (5).

Le attuali linee guida raccomandano di perseguire livelli di emoglobina glicata (HbA_{1c}) inferiori a 7,0 o 6,5% e valori pressori inferiori a 130/80 (6). Peraltro, il raggiungimento di questi obiettivi appare tutt'altro che agevole nella popolazione diabetica generale e dati raccolti in USA (7), Francia (8), UK (9), Italia (10) e altri paesi mostrano che meno della metà (spesso meno di un terzo) dei pazienti riesce a ottenere e mantenere livelli di HbA_{1c} inferiori o uguali a 7,0%. 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 (9). 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 di stile di vita, ma nessuna di queste interpretazioni sembra sufficiente a spiegare le difficoltà incontrate nell'ottimizzare il controllo metabolico. Spesso i medici sono scarsamente proattivi nel correggere livelli elevati di HbA_{1c} e pressione arteriosa (7), ma uno studio clinico di intervento, 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 unicamente con la dieta (9). È anche possibile 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} , un punto di vista che può essere visto come pragmatico o utilitaristico, sicuramente in odore di eresia e comunque non supportato da evidenze scientifiche. 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% (11). È anche possibile che gli obiettivi terapeutici siano semplicemente troppo ambiziosi, almeno per i gruppi di età più giovane e più avanzata. 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 (12).

In ogni caso, i livelli di assistenza diabetologica sembrano migliorare progressivamente, grazie alla cre-

scente sensibilizzazione e 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% (13). Probabilmente in connessione con questo fenomeno positivo, anche i dati epidemiologici raccolti in Scandinavia e nel Wisconsin mostrano una minore incidenza cumulativa di retinopatia proliferante nei pazienti a cui è stato diagnosticato il DMT1 negli anni più recenti (14, 15). Nella coorte dello studio DCCT/EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*), a 30 anni dall'ingresso nello studio, l'incidenza cumulativa della retinopatia proliferante è risultata del 21% nei pazienti che furono randomizzati alla terapia ottimizzata, contro il 50% in quelli che rimasero in trattamento convenzionale (16).

Benché importanti dal punto di vista generale, la ricaduta di questi dati sul paziente individuale rimane da verificare. È possibile che la progressione della retinopatia venga ritardata – piuttosto che ridotta – e che, con il prolungamento 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 allungherebbe 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 (17), a fronte del più alto rischio di ipoglicemie gravi e dell'aumento di peso. Infine, rimangono possibili altri fattori predisponenti non meglio identificati, la cui presenza fa parte del bagaglio clinico quotidiano e la cui importanza fu ben dimostrata, sempre nella casistica DCCT. Infatti, uno studio retrospettivo di tutti i pazienti che parteciparono al DCCT dimostrò 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 manifestò lesioni retiniche nel corso dello studio (18). La ricerca di determinanti genetiche che rendono i pazienti suscettibili alla (o protetti dalla) microangiopatia rimane un campo aperto che ha finora prodotto pochi risultati generalizzabili.

Attualmente, il principale mezzo terapeutico a nostra disposizione per prevenire il deficit visivo conseguente alla retinopatia diabetica è la fotocoagulazio-

ne laser, che riduce del 95% l'incidenza di cecità da retinopatia proliferante e del 50% la perdita di acuità visiva dovuta all'edema maculare (19). Quando il laser non è sufficiente, perché applicato tardivamente o perché la retinopatia è molto aggressiva, diventano necessarie procedure di chirurgia vitreo-retinica (vitrectomia) (20). Più recentemente, vengono ottenuti risultati incoraggianti con la somministrazione intravitreale di steroidi – come il triamcinolone – e di inibitori del *vascular endothelial growth factor* (VEGF), come il pegaptanib, il ranibizumab e il bevacizumab, in appoggio alla fotocoagulazione (21).

Poiché i livelli di glicemia e pressione arteriosa raccomandati dalle linee guida non sono sempre raggiungibili e poiché la retinopatia si può sviluppare 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 riconoscere le lesioni che possono identificare, previo approfondimento diagnostico, i quadri clinici da sottoporre a idonea terapia. Lo screening non rappresenta perciò un iter diagnostico completo, ma una metodica per individuare i pazienti che necessitano di ulteriori indagini. Nel 2003 sono state pubblicate le linee guida per lo screening, la diagnostica e il trattamento della retinopatia diabetica in Italia (www.siditalia.it, www.aemmedi.it) (6).

Nuove prospettive terapeutiche

La mancanza di una terapia specifica rimane un grave limite alla prevenzione della cecità secondaria al diabete, nonostante siano stati posti in luce meccanismi patogenetici suscettibili di attacco farmacologico. Numerose evidenze sperimentali suggeriscono un coinvolgimento del sistema renina-angiotensina (RAS) ed è probabile l'esistenza di un RAS intraoculare fisiologicamente attivo dove l'angiotensina 2, tramite i recettori AT-1, favorirebbe l'espressione retinica di VEGF e la proliferazione endoteliale. Lo studio *European Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-dependent Diabetes* (EUCLID) (22) aveva segnalato che il lisinopril, un ACE-inibitore, riduce la progressione della retinopatia e l'incidenza della forma proliferante, a fronte di un calo pressorio di soli 3 mmHg. Peraltro, la retinopatia non era un obiettivo primario

dello studio, che risultava sottodimensionato dal punto di vista statistico. Il più recente studio *Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) (23)/ADVANCE *Retinal Measurements* (AdRem) (24) sembra mostrare un effetto protettivo, non statisticamente significativo, sulla progressione della retinopatia da parte di un altro ACE-inibitore, il perindopril, associato a un diuretico (indapamide) in un gruppo di 1241 pazienti con DMT2.

Diabetic REtinopathy Candesartan Trials (DIRECT) 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 retinopatia diabetica 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*) (25, 26). 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 altri farmaci per l'ipertensione. Il follow-up medio è stato di 4,7 anni.

Prevent-1 ha mostrato che candesartan riduce del 35% il rischio di insorgenza della retinopatia nel DMT1, con un *number needed to treat* (NNT) 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 *Prevent-1* sia in *Protect-1* (25), come pure in *Protect-2* (26). Quest'ultimo studio ha dimostrato una riduzione 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 retinopatia diabetica indotta da un farmaco. L'effetto favorevole del blocco del RAS è stato confermato dallo studio *Renin-Angiotensin System Study* (RASS) (27), condotto su 285 pazienti normotesi trattati con enalapril 20 mg/die, losartan 100 mg/die o placebo. Enalapril e losartan hanno ridotto le probabilità di rallentamento della progressione della retinopatia rispettivamente del 65 e 70%.

Per quanto riguarda altri possibili meccanismi, lo studio *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in*

Diabetes (FIELD) ha dimostrato in pazienti trattati con fenofibrato 200 mg/die una riduzione di circa il 30% della necessità di trattamento laser, sia per edema maculare sia per retinopatia proliferante. Il fenofibrato preveniva la progressione della retinopatia già esistente, indipendentemente dagli effetti metabolici del farmaco, ma non dimostrava efficacia in termini di prevenzione primaria (28). Peraltro, l'eventuale effetto sulla retinopatia rappresentava un obiettivo terziario, misurato in 1012 sui 9795 pazienti dell'intero studio e non sono noti i possibili meccanismi di questa inattesa azione del fenofibrato.

Da lungo tempo si sospetta che un'aumentata tendenza all'aggregazione piastrinica nel diabete 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 (29, 30) ma di non influenzarne l'evoluzione quando questa ha raggiunto le forme pre-proliferanti e proliferanti o la maculopatia (31). L'aspirina non aumenta tuttavia il rischio di emorragie dai neovasi, per cui la retinopatia proliferante non rappresenta una controindicazione al suo impiego per altre indicazioni (31). Un'altra molecola che per lungo tempo si è ritenuta dotata di proprietà vasoprotettive, il dobesilato di calcio, si è dimostrata priva di effetti terapeutici in pazienti affetti da edema maculare diabetico (32).

Nel complesso, i risultati dei trial riferiti qui sopra suggeriscono che interventi 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 troppo progrediti. Qui si pone il problema dell'esistenza o meno di un *point of no return* nella storia naturale della retinopatia. I farmaci antiaggreganti piastrinici apparivano rallentare la retinopatia in uno stadio molto iniziale caratterizzato dalla presenza dei soli microaneurismi (29, 30), ma non successivamente quando prevalgono i fenomeni di occlusione capillare (31). Anche in DIRECT *Protect-2* (26) 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 responsabili, suggerendo che il blocco del RAS possa essere efficace in situazioni più precoci di quelle inizialmente ipotizzate, di nuovo quando il danno della parete capillare è minimo. Ciò significa che l'(iper)attivazione 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.

Tuttavia, i dati emersi dallo studio FIELD (28), se confermati, dimostrerebbero che l'evoluzione della retinopatia può essere arrestata anche nei suoi stadi più progrediti, classificati come non proliferanti moderati e severi, lasciando intravedere la possibilità che meccanismi patogenetici diversi si verifichino nei vari stadi della complicità e che sia perciò possibile intervenire farmacologicamente con agenti selezionati.

Dove l'inibizione del VEGF si è dimostrata decisamente efficace, anche se in periodi limitati, è nel caso dei farmaci iniettati per via intravitale nel trattamento delle forme più aggressive di neovascolarizzazione e di edema maculare non dominabili con la sola fotocoagulazione. Attualmente sono disponibili tre agenti anti-VEGF: il pegaptanib, un aptamero che antagonizza l'isoforma attiva VEGF-165 e due anticorpi monoclonali, il ranibizumab e il bevacizumab. Quest'ultimo ha indicazione come agente antiangiogenico nel trattamento del carcinoma colon-rettale, del polmone e della mammella ed, essendo molto meno costoso degli altri due, viene utilizzato *off-label* per l'impiego oculistico. Anche il triamcinolone acetone viene utilizzato nel trattamento dell'edema maculare diabetico e della retinopatia proliferante. Nel caso di tutti questi farmaci i risultati terapeutici iniziali sono eclatanti ma di durata limitata (2-3 mesi dalla somministrazione) e gli effetti collaterali pesanti, soprattutto nel caso degli steroidi (aumento della pressione endoculare, cataratta, infezioni), ma anche degli anti-VEGF (sospetta fibrosi vitreoretinica, infezioni) e, naturalmente, più frequenti nel caso di somministrazioni ripetute. Se il meccanismo d'azione degli anti-VEGF è intuibile, quello dei corticosteroidi lascia immaginare una importante componente infiammatoria nella genesi dell'edema della macula (finora ritenuta legata a fattori prevalentemente metabolici sulle *tight junctions* dei capillari retinici) ma anche dei neovasi. Mancano tuttavia i risultati di studi clinici randomizzati controllati che permettano una valutazione completa e a lungo termine dei benefici di questo approccio (21, 33).

Conclusioni

Quanto sopra esprime da un lato i progressi conseguiti nel perseguire un trattamento medico mirato alla patogenesi della retinopatia e, dall'altro, i limiti che ancora ci sono imposti dall'incompletezza delle nostre conoscenze sui meccanismi che determinano questa ancor temibile complicanza. Sembrano ancora lontani i tempi in cui sarà possibile correggere un disturbo singolo ben noto con una terapia specifica (come, ad esempio, l'anemia sideropenica con il trattamento marziale) o almeno contenerne le manifestazioni più gravi senza ricorrere a interventi deostruenti (come ad esempio gli inibitori di pompa protonica nella prevenzione e trattamento dell'ulcera peptica). Esistono cause precise per la finora mancata identificazione di un *primum movens* della retinopatia e, più in generale, della microangiopatia diabetica? È forse possibile invocare una serie di concause: carenza di fondi e di ricercatori dedicati al problema specifico, una probabile pluri-fattorialità patogenetica, l'indubbia complessità dei fenomeni in gioco.

Bibliografia

1. Klein R, Klein BE, 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. 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.
4. 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.
5. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317: 703-713, 1998.
6. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2007. http://www.siditalia.it/documenti/AMD_SID_04.pdf.
7. Grant RW, Buse JB, Meigs JB, for the University HealthSystem 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.
8. 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.
9. Gill GV, Woodward A, Pradhan S, et al. Intensified treatment of

- type 2 diabetes. Positive effects on blood pressure but not glycaemic control. *Q J Med* 96: 833–836, 2003.
10. 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.
11. Saunders SA, Wallymahmed M, Macfarlane IA. Glycaemic control in a type 1 diabetes clinic for younger adults. *Q J Med* 97: 575–580, 2004.
12. Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, Heller S, McCance D, Duran S, Bellaire S, Raben A, on behalf of the Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Maternal glycemic 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.
13. 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* 31: 102–104, 2008.
14. Hovind P, Tarnow L, Rossing K, et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26: 1258–1264, 2003.
15. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. 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.
16. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JY, Genuth S, Miller R, Orchard TJ. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS Report No. 9. *Ophthalmology* 98: 766–785, 1991.
20. 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.
21. Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: Therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol* 142: 660–668, 2006.
22. 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.
23. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B; 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.
24. Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, Cruickshank JK, Hughes AD, Stanton A, Lu J, McG Thom SA, Grobbee DE, Stolk RP; 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 randomised controlled trial. *Diabetologia* 52: 2027–2036, 2009.
25. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, Bilous R, Sjolie AK; 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.
26. Sjolie AK, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving HH, Bilous R, Chaturvedi N; 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.
27. 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.
28. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, Taskinen MR, Simes RJ, Tse D, Williamson E, Merrifield A, Laatikainen LT, d'Emden MC, Crimet DC, O'Connell RL, Colman PG; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): A randomised controlled trial. *Lancet* 370: 1687–1697, 2007.
29. The DAMAD Study Group. Effect of aspirin alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic retinopathy. A multicenter randomized controlled clinical trial. *Diabetes* 38: 491–498, 1989.
30. The TIMAD Study Group. Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 108: 1577–1583, 1990.
31. Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Group. Effects of aspirin treatment of diabetic retinopathy. ETDRS Report No. 8. *Ophthalmology* 98: 757–765, 1991.
32. Haritoglou C, Gerss J, Sauerland C, Kampik A, Ulbig MW, for the CALDIRET study group. Effect of calcium dobesilate on occurrence of diabetic macular oedema (CALDIRET study): Randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 373: 1364–1371, 2009.
33. O'Doherty M, Dooley I, Hickey-Dwyer M. Interventions for diabetic macular oedema: A systematic review of the literature. *Br J Ophthalmol* 92: 1581–1590, 2008.