

Combinazione di Flavonoidi con *Centella asiatica* e *Melilotus* per gli Edemi Maculari Cistoidei Diabetici che non presentano Ispessimento della Macula

Raimondo Forte, Gilda Cennamo, Maria Luisa Finelli, Paola Bonavolontà, Giuseppe de Crecchio e Giovanni Maria Greco

Riassunto

Scopo: Lo scopo del presente studio era la valutazione della formulazione, somministrata per via orale, di flavonoidi diosmina e troxerutina con *Centella asiatica* e *Melilotus* per la cura degli edemi maculari cistoidei diabetici (EMC) che non presentano ispessimento della macula.

Metodi: A questo studio prospettico, di intervento, controllato hanno partecipato 40 pazienti consecutivi affetti da diabete di tipo 2 ed EMC privo di ispessimento della macula diagnosticato con tomografia a coerenza ottica. I partecipanti sono stati suddivisi in modo casuale in 2 gruppi composti da 20 persone (gruppi di trattamento e di controllo). Al gruppo di trattamento è stata somministrata per via orale una combinazione di diosmina (300 mg al giorno) e troxerutina (300 mg al giorno) con *C. Asiatica* (30 mg al giorno) e *Melilotus* (160 mg al giorno) per 14 mesi. Sono stati valutati all'inizio e con cadenza mensile per 14 mesi i seguenti fattori: migliore valore di acuità visiva, spessore centrale della retina rilevato con tomografia a coerenza ottica, sensibilità retinica (SR) e stabilità della fissazione valutata con microperimetria.

Risultati: In entrambi i gruppi nel corso delle visite di controllo non sono state rilevate differenze inerenti il miglior valore medio di acuità visiva, lo spessore centrale della retina e la stabilità di fissazione ($P > 0,05$). Al 14° mese la SR era migliore nel gruppo di trattamento ($P = 0,01$) mentre nel gruppo di controllo risultava solo una riduzione significativa ($P < 0,001$). In cinque occhi del gruppo di studio è stata osservata la scomparsa delle cisti intraretiniche dopo un tempo medio di $3,5 \pm 0,3$ mesi, che è proseguita nei mesi successivi. Questi cinque occhi presentavano una migliore SR ad ogni visita di controllo una volta confrontati con il gruppo di controllo ($P < 0,05$). Nel gruppo di controllo non è mai stato registrato un miglioramento anatomico.

Conclusioni: La combinazione di flavonoidi, *C. asiatica* e *Melilotus* somministrata per via orale potrebbe favorire il mantenimento della SR nell'ECM diabetico che non presenta ispessimento della macula.

Introduzione

L'EDEMA MACULARE DIABETICO è una delle principali cause di menomazioni della vista e di cecità legale in pazienti affetti da retinopatia diabetica¹. Recentemente nei pazienti diabetici la presenza di edema maculare cistoideo (EMC) privo d'ispessimento della macula diagnosticato con tomografia a coerenza ottica (OCT) è stata segnalata come un'entità emergente definita da OCT². I flavonoidi sono composti polifenolici con un'ampia distribuzione nel regno vegetale e con potenti proprietà antinfiammatorie. Lo studio prospettico, controllato, multicentrico RELIEF (*Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids*) ha coinvolto 5.052 pazienti provenienti da 23 Paesi differenti ed ha dimostrato come l'utilizzo della frazione flavonoidica purificata micronizzata riduca i sintomi di dolore, pesantezza ed edemi nei pazienti affetti da reflusso venoso^{3,4}. È stato provato come la troxerutina limiti il manifestarsi del fattore di crescita dell'endotelio vascolare nei modelli sperimentali grazie alle sue proprietà antiossidanti⁵.

La *Centella asiatica* riduce la permeabilità endoteliale e la filtrazione capillare ed ha un ruolo attivo nella microangiopatia diabetica⁶. È stato dimostrato che la somministrazione orale di alfa tocoferolo, rutina, *Melilotus officinalis* e *C. asiatica* riduce l'edema soprafasciale dei pazienti affetti da insufficienza venosa cronica⁷. Col presente studio abbiamo analizzato la combinazione, somministrata per via orale, di flavonoidi diosmina e troxerutina con *C. asiatica* e *Melilotus* per la cura

degli EMC diabetici che non presentano ispessimento della macula.

Metodi

A questo studio prospettico, interventistico, controllato hanno partecipato 40 pazienti consecutivi affetti da diabete di tipo 2 ed EMC privo di ispessimento della macula diagnosticato con OCT. I partecipanti sono stati suddivisi in modo casuale in 2 gruppi composti da 20 soggetti e (gruppi di trattamento e di controllo). Tutti i soggetti hanno sottoscritto il consenso informato. Lo studio è stato autorizzato dal comitato etico dello studio oculistico dell'Università Federico II di Napoli ed è stato svolto in conformità con gli standard etici stabiliti nella Dichiarazione di Helsinki del 1964. I criteri d'inclusione erano l'assenza di edemi maculari clinicamente significativi in sede di esame clinico, la presenza di EMC non ischemici, un normale spessore centrale della retina (CRT) ed un normale contorno della fovea rilevato con esame OCT e l'assenza di qualsiasi trattamento per la retinopatia diabetica nei 6 mesi precedenti alla prima visita. I criteri di esclusione comprendevano la presenza simultanea di patologie oculari ed opacità significativa che potevano precludere l'esame del fondo oculare. Al gruppo di trattamento è stata somministrata per via orale una combinazione di diosmina (300 mg al giorno) e troxerutina (300 mg al giorno) con *C. Asiatica* (30 mg al giorno) e *Melilotus* (160 mg al giorno) per 14 mesi.

Tutti i pazienti partecipanti al presente studio sono stati esaminati all'inizio e con cadenza mensile per 12 mesi. Ogni

visita prevedeva il controllo della migliore acuità visiva corretta (BCVA) dopo la refrazione attraverso l'utilizzo della tabella ETDRS, l'esame con lampada a fessura, fundoscopia e fotografia del fondo oculare, OCT e microperimetria centrale

(MP). In fase iniziale è stata effettuata un'angiografia a fluorescenza per escludere eventuali edemi maculari di natura ischemica. Il valore medio dell'emoglobina glicata (HbA1c) e la pressione sanguigna sono stati monitorati all'inizio ed ogni

Tabella 1. CARATTERISTICHE DEI 40 PAZIENTI CON EDEMA MACULARE CISTOIDEO PRIVO DI ISPESSIMENTO CHE SONO STATI SUDDIVISI IN 2 GRUPPI (GRUPPO DI CONTROLLO E GRUPPO CURATO CON FLAVONOIDI, CENTELLA ASIATICA E MELILOTUS)

	Gruppo di trattamento	Gruppo di controllo	Differenza statistica
Pazienti, n (occhi)	20 (20)	20 (20)	—
Durata del diabete (media \pm DS), anni	6,4 \pm 4,1	6,2 \pm 4,6	P = 0,1
%HbA1c (media \pm DS, intervallo)	7,2 \pm 1,8 (5,1-12,0)	7,4 \pm 1,3 (5,5-10,6)	P = 0,2
% HbA1c degli ultimi 5 anni (media \pm DS)	7,0 \pm 2,1	6,7 \pm 1,5	P = 0,1
Fase d'ipertensione			
Fase 1 n. (%)	10 (50)	8 (40)	P = 0,1
Fase 2 n. (%)	5 (25)	6 (30)	—
Preipertensione n. (%)	5 (25)	6 (30)	—
Microalbuminuria (media \pm DS), mg/L	4,12 \pm 3,1	4,18 \pm 3,6	P = 0,1

DS, deviazione standard; HbA1c, emoglobina glicata.

3 mesi. I valori HbA1c erano ritenuti normali se compresi tra il 4% ed il 6%. L'ipertensione sanguigna è stata classificata come tensione normale (<120/80), preipertensione (120-139/80-89), fase 1 (140- 159 sistolica o 90-99 diastolica) e fase 2 (\geq 160 sistolica oppure \geq 100 diastolica).⁸

Per valutare il CRT è stata effettuata un'oftalmoscopia a scansione laser con dominio spettrale/dispositivo OCT (SD-SLO/OCT; Ophthalmic Technologies, Toronto, Canada). Il CRT corrispondeva allo spessore individuato nel disco centrale da 1mm che rappresenta la zone foveale. È stato selezionato un limite superiore pari a 280 μ m come CRT normale, in conformità con i normali valori di spessore della retina precedentemente registrati con l'ausilio di SD- SLO/OCT.⁹ Il normale contorno della fovea è stato determinato

dalla presenza di una depressione foveale ben delineata a forma di U che non presentava una marcata curvatura, appiattimento od asimmetria. Le cisti intraretiniche sono state identificate come aree iporiflessive ben circoscritte all'interno della fovea, con un diametro di almeno 10 μ m.² La MP relativa al fondo oculare è stata svolta con il SD-SLO/OCT. È stata utilizzata una strategia a scala doppia 4-2-1 ed i risultati sono stati riportati in decibel. Il modello di fissazione registrato è stato classificato secondo la classificazione di Fujii.¹⁰ Ad ogni visita sono state misurate la sensibilità della retina nell'8° area centrale e la stabilità di fissazione.

Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software Statistical Package for Social Sciences (versione 17.0; SPSS, Chicago, IL). Il confronto dei cambiamenti infragruppo

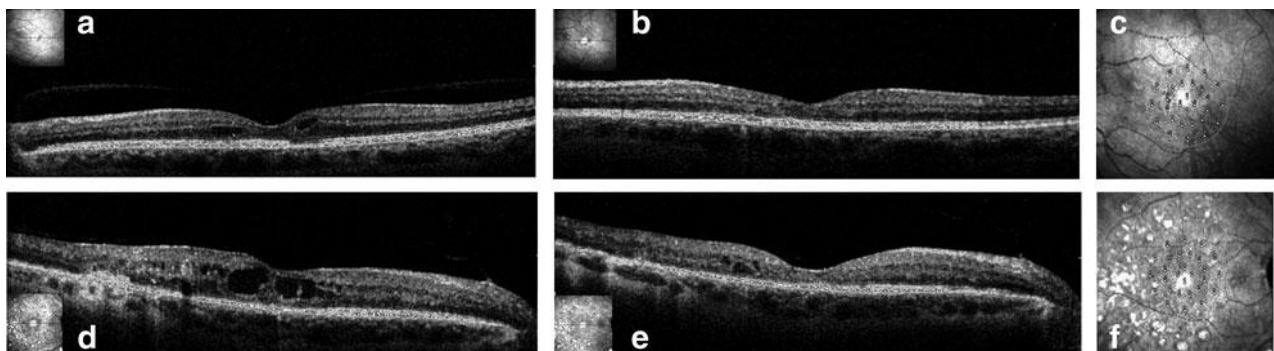


FIG. 1. EMC diabetico privo di ispessimento della macula trattato con una formulazione somministrata per via orale di flavonoidi, Centella asiatica e Melilotus. Nella fase iniziale, (a) le aree cistoidee intraretiniche prive di ispessimento della macula sono visibili con un esame di tomografia a coerenza ottica. (b) Dopo 6 mesi di trattamento è evidente una completa estinzione dell'edema cistoideo e (c) si riscontra un miglioramento della sensibilità retinica in sede di microperimetria differenziale. In un altro caso, le scansioni ottenute con tomografia a coerenza ottica mostrano (d) l'EMC privo di ispessimento della macula nella fase iniziale, (e) la scomparsa dell'EMC dopo 6 mesi di trattamento e (f) il miglioramento della sensibilità retinica secondo la misurazione registrata con la microperimetria differenziale. EMC, edema maculare cistoideo.

infragruppo è avvenuto attraverso ripetute analisi delle misure della varianza con la correzione di Dunnett per comparazioni multiple. Il test esatto di Fisher è stato utilizzato per confrontare ad ogni visita di controllo la sensibilità retinica (SR) tra gli occhi che hanno dimostrato un miglioramento anatomico ed il gruppo di controllo. I risultati venivano ritenuti significativi se il valore P era pari a <0,05. I dati presentati fanno riferimento alla fase iniziale, al 3° mese, al 6° mese ed al 14° mese.

TABELLA 2. DIFFERENZE INTRA E INTERGRUPPO NELLA FASE INIZIALE E DURANTE I 14 MESI

	Fase iniziale Gruppo di trattamento	3° mese Gruppo di trattamento	3° mese Gruppo di controllo	6° mese Gruppo di trattamento	6° mese Gruppo di controllo	14° mese Gruppo di trattamento	14° mese Gruppo di controllo
n	20	20	20	20	20	20	20
BCVA utilizzando la tabella ETDRS	77,39±6,1	77,46±4,0	76,68±4,1	77,40±5,6	76,18±5,4	77,27±4,2	76,02±5,1
CRT	231,0±31,2	226,29±22,0	235,39±21,2	235,29±27,1	242,20±27,1	237,20±20,6	239,22±26,6
MP sensibilità retinica (dB)	16,05±0,49	15,69±0,44	16,17±0,38	15,79±0,32	15,63±0,41	15,78±0,31	15,25±0,26
MP stabilità di fissazione (n)	Stabile 20	Stabile 20	Stabile 20	Stabile 20	Stabile 20	Stabile 20	Stabile 20
%HbA1c	7,7±1,2	7,3±2,2	7,6±1,9	7,3±1,2	7,2±2,2	7,3±1,1	7,2±2,0
Fase di ipertensione	Fase 1, 10 pazienti	Fase 1, 10 pazienti	Fase 1, 8 pazienti	Fase 1, 8 pazienti	Fase 1, 10 pazienti	Fase 1, 8 pazienti	Fase 1, 10 pazienti
Microalbuminuria (mg/L)	4,17±3,1	4,18±5,0	4,28±3,2	4,21±4,2	4,22±4,5	4,11±4,1	4,13±4,0

BCVA, migliore acuità visiva corretta; ETDRS, studio sulla retinopatia diabetica; CRT, spessore della retina centrale; MP, micro perimetria; ΔP, significatività statistica rispetto alla fase iniziale; ΔP, significatività statistica rispetto al gruppo di trattamento

Risultati

L'età media dei 20 pazienti (9 donne e 11 uomini; 20 occhi) appartenenti al gruppo di trattamento era pari a 63,6 ± 3,1 anni. L'età media dei 20 pazienti (9 donne e 11 uomini; 20 occhi) appartenenti al gruppo di controllo era pari a 62,2 ± 3,4 anni. Le caratteristiche iniziali dei 40 pazienti dei 2 gruppi sono riportate nella Tabella 1. Nella fase iniziale non sono state registrate differenze tra i 2 gruppi in merito a sesso, età, durata media del diabete, percentuale attuale di HbA1c e percentuale di HbA1c negli ultimi 5 anni, microalbuminuria e pressione sanguigna.

Nel corso delle visite di controllo non è stata osservata alcuna differenza rilevante tra i 2 gruppi per quanto riguarda la percentuale HbA1c, la pressione sanguigna e la microalbuminuria (Tabella 2). Nel gruppo di trattamento si è verificata una riduzione della BVCA e della SR media nel corso delle visite di controllo che, tuttavia, non ha avuto significatività statistica (P>0,05 al 3°, 6° e 14° mese). In cinque occhi (25%) è stata notata la scomparsa delle cisti retiniche dopo un tempo medio di 3,5± 0,3 mesi ed il miglioramento anatomico è proseguito nei mesi successivi (Figura 1). Rispetto al gruppo di controllo, i 5 occhi in oggetto non hanno mostrato una BCVA media statisticamente differente (76,78±4.1 nella fase iniziale, P= 0,9; 76,11±4,1 al 3° mese, P=0,8; 76,78 ± 4,5 al 6° mese, P= 0,8; 76,15±5,2 al 14° mese, P=0,6) ma è stato rilevato un miglioramento della SR media (16,24±0,31 nella fase iniziale, P=0,8; 16,24±0,49 al 3° mese, P=0,01; 16,32±0,46 al 6° mese, P<0,001; 16,43±0,39 al 14° mese, P<0,001). Durante le visite di controllo due occhi (10%) hanno mostrato un aumento dell'edema retinico associato ad una perdita della vista ed alla riduzione della SR (P>0,05). Nei rimanenti 13 occhi (65%) non sono stati riscontrati cambiamenti significativi nella BVCA, nel CRT e nella SR nel corso delle visite di controllo (P>0,05).

Nel gruppo di controllo non sono stati osservati miglioramenti della BCVA e del CRT durante le visite, però è stato registrato un peggioramento in 5 occhi (25%, P> 0,05) ed una stabilizzazione nei restanti 15 occhi (75%). La Sr media è stata soggetta ad una riduzione nel corso delle visite di controllo (P=0,08 al 3° mese; P<0,001 al 6° ed al 14° mese).

Non sono state registrate diversità tra i 2 gruppi in merito a BCVA, CRT medio e stabilità della fissazione (P>0,05), mentre nel gruppo di trattamento è stata rilevata una migliore SR al 14° mese (P=0,01).

Discussione

Nel presente studio prospettico, di intervento, controllato abbiamo analizzato gli effetti della formulazione, somministrata per via orale, di flavonoidi, C. asiatica e Melilotus sugli EMC diabetici privi di ispessimento della macula nel corso di 14 mesi di controlli. Per quanto di nostra conoscenza, nessuna precedente ricerca si è focalizzata sulla presente tematica. L'EMC privo di ispessimento della macula è stato recentemente presentato da Jun et al. nel 5,6% degli occhi di 653 pazienti affetti da diverse patologie retiniche, di cui il 27% dei casi ha presentato una retinopatia diabetica non proliferativa priva di edema maculare significativo.

Sebbene non siano state riscontrate differenze rilevanti nella BVCA, nel CRT e nella stabilità di fissazione dei 2 gruppi nel corso delle visite di controllo, nella visita del 14° mese il gruppo di trattamento ha mostrato una migliore SR (P=0,01). La riduzione della SR è stata rilevante solo nel gruppo di controllo al 6° ed al 14° mese (P<0,001). Inoltre, in 5 occhi appartenenti al gruppo di trattamento è stata osservata una estinzione delle

cisti intraretiniche che è stata confermata nei successivi controlli ed è stata correlata ad un significativo miglioramento della SR in ogni visita rispetto al gruppo di controllo. Contrariamente, nel gruppo di controllo non è stato riscontrato alcun miglioramento anatomico. Il miglioramento anatomico e funzionale del gruppo di trattamento potrebbe rispecchiare gli effetti benefici della cura, soprattutto tenendo conto del fatto che durante le visite di controllo non sono state rilevate differenze significative tra i 2 gruppi per quanto riguarda i cambiamenti della percentuale di HbA1c, della microalbuminuria e della pressione sanguigna. I flavonoidi hanno migliorato la funzionalità delle cellule endoteliali, hanno avuto un effetto antivascolare sul fattore di crescita endoteliale e hanno potenziato la produzione di agenti fibrinolitici.^{3-5,11} In una valutazione prospettica controllata dei pazienti affetti da occlusione venosa della retina, Glacet-Bernard et al. hanno dimostrato come la troxerutina possa migliorare l'acuità visiva, i tempi della circolazione retinica e l'edema maculare.¹² I flavonoidi agiscono inibendo l'attivazione, il rotolamento, l'adesione e la migrazione dei leucociti.¹³⁻¹⁵ La pianta di Melilotus contiene un glicoside (melilotoside) che rilascia glucosio ed acido cumarico durante il processo di essiccazione che ne permette la trasformazione del 0,4%-0,9% in cumarina. Precedenti studi hanno evidenziato le proprietà antinfiammatorie della cumarina reprimendo la fosforilazione della proteina-chinasi B.¹⁶ Gli effetti benefici sulla SR e la scomparsa delle cisti intraretiniche potrebbero essere legati alla combinazione dell'effetto antinfiammatorio ed alla riduzione della permeabilità delle cellule endoteliali.

Nonostante i benefici riscontrati sulla SR, il gruppo di trattamento non ha mostrato discrepanze rilevanti con il gruppo di controllo in merito alla BCVA ed alla stabilità di fissazione. L'acuità visiva dipende dall'area foveale, mentre la MP testa la SR in un'area più ampia circostante la fovea. Le alterazioni focali possono condizionare l'acuità visiva e la lieve riduzione della sensibilità più che diffondere l'edema,^{17,18} poiché bloccano la luce dai fotorecettori anche prima della diagnosi di un danno strutturale della retina.

Pertanto, le aree cistoidee intraretiniche potrebbero determinare un indebolimento funzionale anche qualora non vi fosse un ispessimento della retina. Piccoli cambiamenti anatomici dovuti alla scomparsa delle cisti retiniche potrebbero risultare più facilmente in un miglioramento della SR piuttosto che in un miglioramento complessivo dell'acuità visiva.

Un limite del presente studio è la dimensione relativamente ridotta del campione nei 2 gruppi, principalmente a causa della struttura prospettica. D'altro canto, i principali punti di forza sono la natura prospettica, la standardizzazione della raccolta dei dati e la lunghezza e l'alto tasso dei controlli. In vista degli inaspettati benefici funzionali nel gruppo di trattamento, il presente studio rappresenta uno studio pilota per un'indagine più ampia che punta a capire definitivamente se una combinazione di flavonoidi, C. asiatica e Melilotus può favorire la conservazione della SR nei EMC diabetici privi di ispessimento della macula.

In conclusione, è stato dimostrato come l'EMC diabetico che non presenta ispessimento della retina possa influire sulla SR nel lungo periodo, senza alcun cambiamento visivo ed anatomico significativo. La MP potrebbe quindi essere considerata come uno strumento diagnostico migliore rispetto alla sola acuità visiva per l'individuazione dei cambiamenti funzionali nel corso delle visite di controllo. Il presente studio pilota prospettico suggerisce un ruolo benefico della

combinazione somministrata per via orale di flavonoidi, C. asiatica e Melilotus per la preservazione funzionale in caso di EMC diabetici privi di ispessimento retinico.

Riconoscimenti

Aesculapius-Bs S.r.l. ha ricevuto una sovvenzione a supporto del presente studio.

Comunicazione Informativa dell'Autore

Interesse proprietario: nessuno

Fonti

1. Fong, D.S., Ferris, F.L., Davis, M.D., and Chew, E.Y. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no. 24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am. J. Ophthalmol.* 127:137-141, 1999.
2. Jun, J.J., Duker, J.S., Bauman, C.R., et al. Cystoid macular edema without macular thickening: a retrospective optical coherence tomographic study. *Retina* 30:917-923, 2010.
3. Jantet, G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids. *Angiology* 53: 245-256, 2002.
4. Jantet, G. RELIEF study: first consolidated European data. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids. *Angiology* 51:31-37, 2000.
5. Chung, H.K., Choi, S.M., Ahn, B.O., Kwak, H.H., Kim, J.H., and Kim, W.B. Efficacy of troxerutin on streptozotocin-induced rat model in the early stage of diabetic retinopathy. *Arzneimittelforschung* 55:573-580, 2005.
6. Incandela, L., Cesarone, M.R., Cacchio, M., De Sanctis, M.T., Santavenere, C., D'Auro, M.G., Bucci, M., and Belcaro, G. Total triterpenic fraction of Centella asiatica in chronic venous insufficiency and in high-perfusion microangiopathy. *Angiology* 52 Suppl 2:S9-S13, 2001.
7. Cataldi, A., Gasbarro, V., Viaggi, R., Soverini, R., Gresta, E., and Mascoli, F. Effectiveness of the combination of alpha tocopherol, rutin, melilotus, and centella asiatica in the treatment of patients with chronic venous insufficiency. *Minerva Cardioangiol.* 49:159-163, 2001.
8. Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, H.R., et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 289:2560-2572, 2003.
9. Forte, R., Cennamo, G.L., Finelli, M.L., and de Crecchio, G. Comparison of time domain Stratus OCT and spectral domain SLO/OCT for assessment of macular thickness and volume. *Eye (Lond)*. 23:2071-2078, 2009.
10. Fujii, G.Y., De Juan, E., Humayun, M.S., et al. Characteristics of visual loss by scanning laser ophthalmoscope microperimetry in eyes with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 136:1067-1078, 2003.
11. Shoab, S.S., Porter, J., Scurr, J.H., et al. Endothelial activation response to oral micronized flavonoid therapy in patients with chronic venous disease—a prospective study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 17:313-318, 1999.
12. Glacet-Bernard, A., Coscas, G., Chabanel, A., Zourdani, A., Lelong, F., and Samama, M.M. A randomized, double-masked study on the treatment of retinal vein occlusion with troxerutin. *Am. J. Ophthalmol.* 118:421-429, 1994.
13. Bouskela, E., Cyrino, F.Z.G.A., and Lerond L. Leukocyte

adhesion after oxidant challenge in the hamster cheek pouch microcirculation. *J Vasc Res* 36(suppl 1):11-14, 1999.

14. Friesenecker, B., Intaglietta, M., Tsai, A.G., et al. Oral administration of purified micronized flavonoid fraction suppresses leukocyte adhesion in ischemia-reperfusion injury: in vivo observations in the hamster skin fold. *Int. J. Microcirc.* 14:50-55, 1994. Korthuis, R.J., and Gute, D. Adhesion molecule expression in postischemic microvascular dysfunction: activity of a micronized purified flavonoid fraction. *J. Vasc. Res.* 36(suppl 1):15-23, 1999.

15. Wu, L., Wang, X., Xu, W., Farzaneh, F., and Xu, R. The structure and pharmacological functions of coumarins and their derivatives. *Curr. Med. Chem.* 16:4236-4260, 2009.

16. Kube, T., Schmidt, S., Toonen, F., et al. Fixation stability and macular light sensitivity in patients with diabetic maculopathy: a microperimetric study with a scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmologica* 219:16-20, 2005. Fortune, B., Schneck, M.E., and Adams AJ. Multifocal electroretinogram delays reveal local retinal dysfunction in early diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 40:2638-2651, 1999.

Ricevuto: 7 novembre 2010

Approvato: 30 dicembre 2010

Inviare corrispondenza a:

Dott. Raimondo Forte Dipartimento di Scienze Oftalmologiche

Università Federico II

Via Pansini 5

80131 Napoli

E-mail italiana: raifor@hotmail.com