

Controllo prolungato dell'Assunzione per via orale di Flavonoidi, *Centella asiatica* e *Melilotus* per gli Edemi Maculari Cistoidei Diabetici che non presentano Ispessimento della Macula*

AU1

Raimondo Forte, Gilda Cennamo, Paola Bonavolonta',
Arduino Pascotto, Giuseppe de Crecchio e Giovanni Cennamo

Riassunto

Scopo: Valutazione del controllo prolungato della formulazione, somministrata per via orale, di flavonoidi con *Centella asiatica* e *Melilotus* per la cura degli edemi maculari cistoidei diabetici (EMC) che non presentano ispessimento della macula.

Metodi: Settanta pazienti consecutivi affetti da diabete di tipo 2 ed EMC privo di ispessimento della macula diagnosticato con tomografia a coerenza ottica (OCT) sono stati suddivisi in maniera prospettica e casuale in due gruppi composti rispettivamente da 35 partecipanti (gruppo di trattamento e gruppo di controllo). I pazienti del gruppo di trattamento sono stati curati con una formulazione orale di diosmina (300 mg al giorno), con *C. asiatica* (15 mg al giorno) e *Melilotus* (160 mg al giorno). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un esame oftalmologico completo, a OCT (Spectralis HRA-OCT) ed a microperimetria centrale (SD-SLO/OCT) all'inizio, al 3° mese, al 6° mese, al 12° mese, al 24° mese ed al 36° mese.

Risultati: Nel corso delle visite non sono state osservate differenze tra i due gruppi in relazione alla percentuale di HbA1c, alla pressione sanguigna, alla microalbuminuria, all'acuità visiva, allo spessore retinico centrale medio ed alla stabilità di fissazione ($p > 0,05$). Nel gruppo di controllo la sensibilità retinica è diminuita solo dal 6° mese fino al 36° mese ($p < 0,001$). Nel gruppo di trattamento è stata riscontrata una maggiore sensibilità retinica al 12° mese, al 24° mese ed al 36° mese ($p = 0,001$). Non sono stati osservati effetti collaterali della terapia.

Conclusioni: La somministrazione per via orale di flavonoidi, *C. asiatica* e *Melilotus* nei pazienti affetti da EMC privi di ispessimento della macula ha permesso di salvaguardare la sensibilità retinica nel corso dei 36 mesi di controllo rispetto ai pazienti a cui non è stata somministrata tale terapia.

Introduzione

LA MACULOPATIA DIABETICA è la causa primaria della perdita della vista nei pazienti affetti da retinopatia diabetica, oltre a retinopatia diabetica proliferante.¹⁻³ Gli edemi maculari cistoidei (EMC) possono essere individuati in pazienti diabetici anche se in sede di tomografia a coerenza ottica (OCT) non è stata diagnosticato alcun ispessimento maculare.^{4,5} I flavonoidi sono composti polifenolici con potenti proprietà antinfiammatorie ed antiossidanti e sono in grado di ridurre il manifestarsi del VEGF nei modelli sperimentali.⁶ Il *Melilotus officinalis* ha effetti antinfiammatori correlati all'attivazione dei fagociti circolanti ed all'abbassamento della produzione di citrullina.⁷ La *Centella asiatica* riduce la permeabilità endoteliale e la filtrazione capillare.⁸ L'effetto terapeutico dei flavonoidi con la *C. asiatica* ed il *Melilotus* somministrati per 14 mesi è stato comprovato per gli EMC privi di ispessimento della retina.⁹

Metodi

Settanta pazienti consecutivi affetti da diabete di tipo 2 e da EMC privo di ispessimento della macula in sede di OCT sono stati suddivisi in maniera prospettica e casuale in due gruppi rispettivamente composti da 35 persone (gruppo di trattamento e gruppo di controllo). Lo studio è stato approvato dal comitato etico 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. Sono stati esclusi i pazienti con patologie oculari coesistenti e con opacità medie significative che potevano precludere l'esame del fondo oculare.

Dipartimento di Oculistica, Università Federico II, Napoli, Italia.

*Lo studio è stato svolto con consenso informato ed in conformità con tutte le linee guida per le analisi sperimentali richieste dal Comitato Etico dell'Università Federico II di Napoli.

Ai pazienti del gruppo in trattamento è stata somministrata una formulazione di diosmina (300 mg al giorno), *C. asiatica* (15 mg al giorno) e *Melilotus* (160 mg al giorno). È stata somministrata per via orale una compressa (VENOPLANT 20; Aesculapius Farmaceutici Srl Italia) contenente la suddetta formulazione una volta al giorno durante il periodo di controllo. Ad ogni visita di controllo ai pazienti è stato chiesto di registrare l'inizio di altri trattamenti e di confermare l'adesione al protocollo.

I dati presentati sono relativi alla fase iniziale, al 3° mese, al 6° mese, al 12° mese, al 24° mese ed al 36° mese.

Al basale e ad ogni visita di controllo tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un esame oftalmico completo, inclusa la migliore acuità visiva corretta (BCVA) dopo la refrazione utilizzando la tabella dello Studio sulla Retinopatia Diabetica (ETDRS), l'esame di lampada a fessura, la fundoscopia e la fotografia del fondo oculare, OCT e la microperimetria centrale. Nella fase iniziale è stata effettuata un'angiografia a fluorescenza al fine di escludere qualsiasi edema maculare ischemico. All'inizio e ad ogni visita sono stati monitorati il valore medio dell'emoglobina glicosilata (HbA1c) e la pressione sanguigna. Il normale intervallo di HbA1c è stato considerato tra il 4% ed il 6%. L'ipertensione sanguigna è stata classificata in tensione normale (<120/80), preipertensione (120-139/80-89), fase 1 (140-159 sistolica o 90-99 diastolica) e fase 2 (≥ 160 sistolica oppure ≥ 100 diastolica).¹⁰

Per la valutazione del CRT è stato utilizzato un dispositivo OCT con dominio spettrale (Spectralis HRA-OCT; Heidelberg Engineering). Il tracciamento oculare attivo di Spectralis OCT permette al sistema di rilevare una funzione precisa di riscansione automatica che pone le scansioni di controllo esattamente nella medesima posizione delle scansioni precedenti. Il CRT corrispondeva allo spessore individuato nel disco centrale da 1 mm che rappresenta la zona foveale. È stato selezionato un limite superiore pari a 270 μm come CRT normale, in conformità con i normali valori di spessore della retina precedentemente registrati con l'ausilio di Spectralis OCT.¹¹ 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 μm .^{4,5,8} La microperimetria relativa al fondo oculare è stata svolta con il SD-SLO/OCT (Ophthalmic Technologies Inc.). 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 Fuji.¹² 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 Inc.).

Il confronto tra l'intragruppo e le differenze intragruppo è stato effettuato con misure ripetute ANOVA tramite la correzione di Dunnett per le comparazioni multiple. Il test esatto di Fisher è stato utilizzato per confrontare ad ogni visita di controllo la sensibilità retinica tra gli occhi che hanno mostrato un miglioramento anatomico ed il gruppo di controllo. I risultati venivano ritenuti significativamente differenti se il valore *p* era pari a $<0,05$.

Risultati

L'età media dei 35 pazienti (19 donne e 16 uomini; 35 occhi) appartenenti al gruppo di trattamento era pari a $64,8 \pm 3,6$ anni. L'età media dei 35 pazienti (21 donne e 14 uomini; 35 occhi) appartenenti al gruppo di controllo era pari a $65,1 \pm 3,1$ anni. Le caratteristiche iniziali dei 70 pazienti dei 2 gruppi sono riportate nella Tabella 1. Nella fase iniziale non sono state registrate differenze tra i due 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.

Nessun paziente è mancato ai controlli. Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi nel corso delle visite di controllo in merito alla percentuale di HbA1c, alla pressione sanguigna ed alla microalbuminuria (Tabella 2). Non sono stati notati effetti collaterali della cura nel corso dei controlli.

Nel corso delle visite è stata riscontrata una riduzione della sensibilità retinica media nel gruppo di trattamento, sebbene non fosse significativa ($p > 0,05$ al 3° mese, al 6° mese, al 12° mese, al 24° mese ed al 36° mese). La BCVA è invece aumentata leggermente nella visita del 12° mese e del 24° mese ($p > 0,05$) ed è tornata ai valori iniziali nella visita del 36° mese. Le cisti intraretiniche sono sempre state localizzate nell'anello ETDRS centrale da 3 mm, nello strato nucleare interno in 31 casi (88,6%) e nello strato nucleare esterno in 4 casi (11,4%). In 7 occhi su 35 (20%) è stata osservata la scomparsa delle cisti retiniche dopo un periodo medio di $3,1 \pm 0,4$ mesi e tale condizione è proseguita nel corso dei controlli. Rispetto al gruppo di controllo, i 7 occhi in oggetto non hanno mostrato una BCVA media statisticamente differente ($75,50 \pm 3,7$ lettere ETDRS nella fase iniziale, $p = 0,8$; $75,09 \pm 3,5$ lettere ETDRS al 3° mese, $p = 0,8$; $75,61 \pm 3,1$ lettere ETDRS al 6° mese, $p = 0,6$; $75,51 \pm 4,5$ lettere ETDRS al 12° mese, $p = 0,6$; $75,38 \pm 4,1$ lettere ETDRS al 24° mese, $p = 0,5$; $75,10 \pm 3,1$ lettere ETDRS al 36° mese, $p = 0,6$) ed hanno presentato una maggiore sensibilità retinica media ($16,12 \pm 0,25$ dB nella fase iniziale, $p = 0,8$; $16,41 \pm 0,32$ dB al 3° mese, $p = 0,02$;

TABELLA 1. CARATTERISTICHE DEI 70 PAZIENTI CON EDEMA MACULARE CISTOIDEO PRIVO DI ISPESSENTAMENTO MACULARE RANDOMIZZATI IN 2 GRUPPI (GRUPPO DI CONTROLLO E GRUPPO TRATTATO CON FLAVONOIDI, *CENTELELLA ASIATICA* E *MELILOTUS*)

	Gruppo di trattamento	Gruppo di controllo	Differenza statistica
Pazienti, <i>n</i> (occhi)	35 (35)	35 (35)	-
Donne/uomini	19/16	21/14	$P = 0,1$
Età (anni)	$64,8 \pm 3,6$	$65,1 \pm 3,1$	$P = 0,2$
Durata del diabete (media \pm DS), anni	$6,9 \pm 5,2$	$6,6 \pm 4,1$	$P = 0,1$
%HbA1c (media \pm DS, intervallo)	$7,1 \pm 1,4$ (5,0-12,0)	$7,3 \pm 1,2$ (5,3-11)	$P = 0,2$
% HbA1c degli ultimi 5 anni (media \pm DS)	$7,0 \pm 2,4$	$6,5 \pm 1,2$	$P = 0,1$
Fase di ipertensione			
Fase 1 n. (%)	16 (45,7)	15 (42,9)	$P = 0,1$
Fase 2 n. (%)	11 (31,4)	10 (28,5)	-
Preipertensione N. (%)	8 (22,9)	10 (28,5)	-
Microalbuminuria (media \pm DS), mg/L	$4,12 \pm 2,7$	$4,10 \pm 4,1$	$P = 0,1$

DS, deviazione standard; HbA1c, emoglobina glicata.

EFFETTI A LUNGO TERMINE DEI FLAVONOIDI SUGLI EDEMI MACULARI DIABETICI

TABELLA 2. INTRAGRUPO E DIFFERENZE INTRAGRUPO NELLA FASE INIZIALE E DURANTE I 36 MESI

	Fase iniziale		12° mese		24° mese		36° mese	
	Gruppo di trattamento	controllo	trattamento	controllo	trattamento	controllo	trattamento	controllo
n	35	35	35	35	35	35	35	35
BCVA, lettere ETDRS (media ± DS)	77,21±5,2	76,82±3,7 (Δ ² P=0,2)	77,32±4,1 (ΔP=0,2)	76,43±3,2 (ΔP=0,1; Δ ² P=0,1)	77,35±4,2 (ΔP=0,1)	76,22±5,1 (ΔP=0,07; Δ ² P=0,3)	77,21±3,3 (ΔP=0,1)	76,10±4,4 (ΔP=0,07; Δ ² P=0,1)
CRT, μm (media ±DS)	222,0±41,1	226,18±22,8 (Δ ² P=0,09)	224,21±32,1 (ΔP=0,08)	227,2±27,3 (ΔP=0,2; Δ ² P=0,3)	231,13±26,4 (ΔP=0,3)	228,31±2,4 (ΔP=0,07; Δ ² P=0,09)	231,41±23,3 (ΔP=0,08)	230,26±24,1 (ΔP=0,08; Δ ² P=0,08)
MP sensibilità retinica dB (media ±DS) Δ ² P=0,001)	16,12±0,55	16,21±0,27 (Δ ² P=0,1)	15,82±0,37 (ΔP=0,07)	15,45±0,39 (ΔP<0,001; Δ ² P=0,001)	15,71±0,27 (ΔP=0,08)	15,22±0,18 (ΔP<0,001; Δ ² P=0,001)	15,71±0,42 (ΔP=0,3)	15,12±0,39 (ΔP<0,001;
MP stabilità di fissazione, N (media ±DS)	Stabile 35	Stabile 35	Stabile 35	Stabile 35	Stabile 35	Stabile 35	Stabile 35	Stabile 35
%HbA1c (media ±DS)	7,5±1,6	7,7±1,1 (Δ ² P=0,2)	7,4±2,7 (ΔP=0,2)	7,3±3,0 (ΔP=0,2; Δ ² P=0,2)	7,3±1,6 (ΔP=0,1)	7,0±2,1 (ΔP=0,1; Δ ² P=0,1)	7,0±1,4 (ΔP=0,1)	6,9±1,5 (ΔP=0,1; Δ ² P=0,1)
Fase di ipertensione	Fase 1, 16 pazienti	Fase 1, 15 pazienti	Fase 1, 16 pazienti	Fase 1, 15 pazienti	Fase 1, 18 pazienti	Fase 1, 16 pazienti	Fase 1, 13 pazienti	Fase 1, 15 pazienti
Microalbuminuria, mg/L (media ±DS)	4,10±2,9	4,21±2,6 (Δ ² P=0,1)	4,07±3,0 (ΔP=0,1)	4,19±4,2 (ΔP=0,09; Δ ² P=0,2)	4,15±4,1 (ΔP=0,8)	4,15±3,6 (ΔP=0,1; Δ ² P=0,4)	4,12±3,8 (ΔP=0,3)	4,10±4,1 (ΔP=0,1; Δ ² P=0,2)

BCVA, migliore acuità visiva corretta; ETDRS, studio sulla retinopatia diabetica; CRT, spessore della retina centrale; MP, microperimetria; HbA1c, emoglobina glicata; Δp, significatività statistica rispetto alla fase iniziale. Δ²P, significatività statistica rispetto al gruppo di trattamento.

16,40±0,37 dB al 6° mese, $p = 0,01$; 16,61±0,31 dB al 12° mese, $p = 0,01$; 16,65±0,40 dB al 24° mese, $p = 0,01$; 16,63±0,32 dB al 36° mese, $p = 0,01$). Nei rimanenti 28 occhi (80%) non sono stati riscontrati cambiamenti significativi nella BVCA, nel CRT e nella sensibilità retinica nel corso delle visite di controllo ($p > 0,05$).

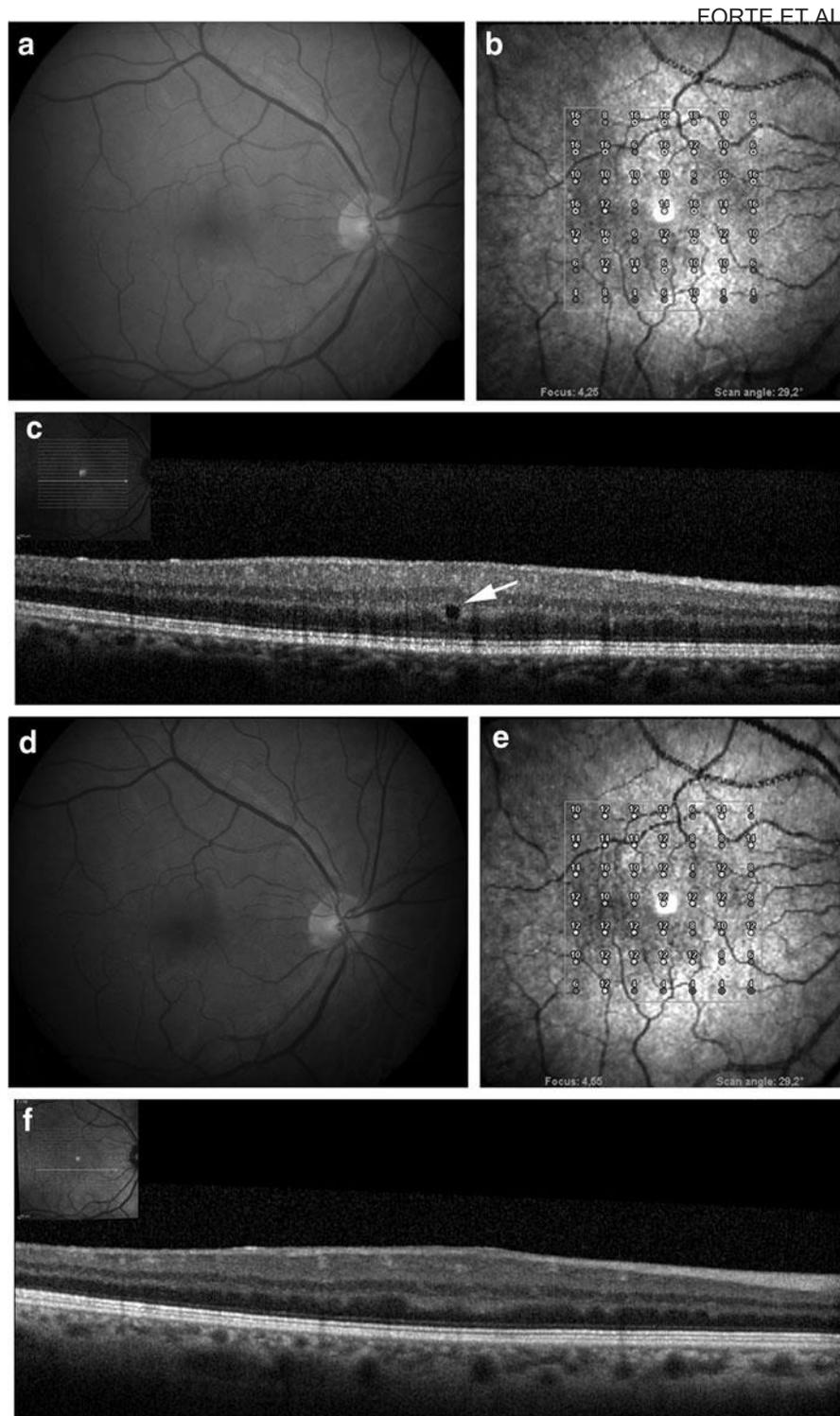
Nel gruppo di controllo è stata riscontrata la stabilizzazione della BCVA e del CRT in 27 occhi (77,1%) ed un peggioramento in 8 occhi (22,9%, $p > 0,05$), mentre non è stato rilevato alcun miglioramento. È stata osservata una riduzione della sensibilità retinica media ($p = 0,08$ al 3° mese e $p < 0,001$ al 6° mese, al 12° mese, al 24° mese ed al 36° mese).

In generale, tra i due gruppi non sono state individuate differenze nel corso dei controlli in merito a BCVA, CRT medio e stabilizzazione della fissazione ($p > 0,05$). Nel gruppo di trattamento, invece, è stata riscontrata una sensibilità retinica migliore nel 12° mese, 24° mese ed al 36° mese ($p = 0,001$).

Discussione

In precedenza si suggeriva la somministrazione di flavonoidi, *C. asiatica* e *Melilotus* per gli edemi maculari diabetici privi di ispessimento della macula per migliorare l'edema maculare e per preservare la sensibilità retinica nei controlli a breve termine.⁹ Nel presente studio sono stati confermati gli effetti benefici di tale combinazione, in assenza di effetti collaterali, nel corso dei 36 mesi di controllo. L'EMC privo di ispessimento maculare è stato recentemente registrato nel 5,6% degli occhi di 653 pazienti affetti da diverse patologie retiniche. È stato dimostrato come la frazione flavonoidica purificata micronizzata riduca i sintomi del dolore, della pesantezza e degli edemi nei pazienti affetti da reflusso venoso nello studio prospettico, controllato, multicentrico RELIEF (*Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids*).^{13,14} L'assunzione per 3 mesi di picnogenolo, un integratore alimentare ricco di flavonoidi, ha permesso il potenziamento della circolazione sanguigna nella retina ed ha indotto la regressione dell'edema nella fase iniziale della retinopatia diabetica, migliorando positivamente la vista dei pazienti.¹⁵

Nonostante non siano stati individuati cambiamenti significativi della BCVA e della fissazione in nessuno dei due gruppi, è stata invece osservata una notevole riduzione della sensibilità retinica nel gruppo di controllo. La riduzione non è risultata significativa nel gruppo di trattamento. Complessivamente è stata osservata una diminuzione significativamente maggiore della sensibilità retinica nel gruppo non sottoposto al trattamento nel 12° mese, 24° mese e 36° mese. Nel corso delle visite di controllo i due gruppi non hanno presentato differenze rilevanti in merito alle variazioni della percentuale HbA1c, della microalbuminuria e della pressione sanguigna. Sulla base di questi dati possiamo presupporre che la preservazione funzionale nel gruppo sottoposto al trattamento potrebbe riflettere gli effetti benefici del trattamento stesso. I flavonoidi sono stati utilizzati anche in seguito all'occlusione venosa della retina e sono stati riscontrati effetti benefici sull'acuità visiva, sui tempi della circolazione retinica e sull'edema maculare,¹⁶ dovuti alla loro azione sulla funzionalità delle cellule endoteliali, sulla produzione di agenti fibrinolitici^{6,13,14} e sull'effetto anti-VEGF.¹⁷



AU4 FIG. 1. Edema maculare diabetico privo di ispessimento della retina (a) Immagine a coloridel fondo oculare, (b) microperimetria, e (c) scansione longitudinale B che mostra un'area cistoidea intraretinica iporiflettente ben circoscritta (freccia) nella fase iniziale. Sensibilità retinica ridotta nella macula centrale 7 x 7. (d) Immagine a colori del fondo oculare, (e) microperimetria, e (f) scansione longitudinale B passante per lo stesso punto dopo 12 mesi di trattamento con diosmina, *Centella asiatica* e *Melilotus*. Sono stati riscontrati un miglioramento della sensibilità retinica e la scomparsa della ciste intraretinica, condizioni che sono perdurate fino alla visita del 36° mese.

Le cisti intraretiniche sono state individuate nello strato nucleare interno (88,6%) e nello strato nucleare esterno (11,4%). L'aumento della permeabilità della barriera emato-retinica interna potrebbe essere responsabile per la localizzazione nella retina interna,¹⁸ mentre la localizzazione nella retina esterna potrebbe essere dovuta alla permeabilità maggiore della barriera emato-retinica esterna. Le cisti più grandi dello strato nucleare esterno e l'accumulo del liquido sottoretinico compaiono relativamente tardi nell'edema maculare diabetico e sono i probabili responsabili della riduzione della funzionalità retinica conseguente ai danni ai fotorecettori ed alla giuntura del segmento interno/segmento esterno.¹⁹ Il presente studio ha utilizzato un dispositivo Spectralis OCT. Il tracciamento oculare attivo di Spectralis OCT permette al sistema di rilevare una funzione precisa di

riscansione automatica che pone le scansioni di controllo esattamente nella medesima posizione delle scansioni precedenti. Grazie a tale metodo è stato possibile ottenere una valutazione corretta dei cambiamenti avvenuti nelle cisti intraretiniche. In 7 dei 35 occhi sottoposti alla cura (20%) è stata notata la scomparsa delle cisti intraretiniche nel corso dei controlli, mentre tale miglioramento non è stato registrato nel gruppo di controllo. Come suggerito in precedenza, gli effetti benefici sulla sensibilità retinica e la scomparsa delle cisti intraretiniche potrebbero essere correlate alla combinazione dell'effetto antinfiammatorio ed alla riduzione della permeabilità cellulare endoteliale.⁹

Nonostante il peggioramento della sensibilità retinica nel gruppo non sottoposto al trattamento, la BCVA e la fissazione retinica sono risultate stabili in entrambi i gruppi.

La BCVA e la fissazione dipendono dall'area foveale, mentre la microperimetria testa la sensibilità in un'area più ampia circostante la fovea. Pertanto, i cambiamenti maculari focali potrebbero probabilmente condizionare la sensibilità della macula, mantenendo invariate la BCVA e la fissazione nel lungo periodo. L'edema maculare diabetico privo di ispessimento retinico è caratterizzato da alterazioni focali in un'area maculare diversamente normale. Le alterazioni focali possono determinare una riduzione della sensibilità alla luce più che diffondere l'edema,^{20,21} poiché bloccano la luce dai fotoricettori anche prima della diagnosi di un danno strutturale della retina. La microperimetria degli occhi che presentano EMC privo di ispessimento della macula potrebbe quindi essere considerata come un metodo affidabile per valutare i cambiamenti funzionali nel corso delle visite di controllo.

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, la lunghezza e l'alto tasso dei controlli.

In conclusione, la somministrazione per via orale di flavonoidi, *C. asiatica* e *Melilotus* nei pazienti affetti da EMC privi di ispessimento della macula ha permesso di salvaguardare la sensibilità retinica nel corso dei 36 mesi di controllo rispetto ai pazienti a cui non è stata somministrata tale cura. In questi casi si potrebbe pertanto considerare tale combinazione come una valida opzione terapeutica per stabilizzare la funzionalità retinica.

Comunicazione Informativa dell'Autore

Non sussistono interessi finanziari concorrenziali.

Fonti

1. Paulus, Y.M., and Gariano, R.F. Diabetic retinopathy: a growing concern in an aging population. *Geriatrics* 64:16-20, 2009.
2. Deshpande, A.D., Harris-Hayes, M., and Schootman, M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys. Ther.* 88:1254-1264, 2008.
3. Klein, R., Knudtson, M.D., Lee, K.E., Gangnon, R., and Klein, B.E. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 116:497-503, 2009.
4. Jun, J.J., Duker, J.S., Bauman, C.R., McCabe, F., Reichel, E., Rogers, A.H., Seddon, J.M., and Tolentino, F.I. Cystoid macular edema without macular thickening: a retrospective optical coherence tomographic study. *Retina* 30:917-923, 2010.
5. Forte, R., Cennamo, G., Finelli, M.L., Bonavolonta', P., Greco, G.M., and de Crecchio, G. Retinal micropseudocysts in diabetic retinopathy: prospective functional and anatomic evaluation. *Ophthalmic Res.* 48:6-11, 2012.
6. 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.
7. Plesca-Manea, L., Pa'rvu, A.E., Pa'rvu, M., Taa'maxs, M., Buia, R., and Puia, M. Effects of *Melilotus officinalis* on acute inflammation. *Phytother. Res.* 16:316-319, 2002.
8. 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.
9. Forte, R., Cennamo, G., Finelli, M.L., Bonavolonta', P., de Crecchio, G., and Greco, G.M. Combination of flavonoids with *Centella asiatica* and *Melilotus* for diabetic cystoid macular edema without macular thickening. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 27:109-113, 2011.
10. Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, H.R., Cushman, W.C., Green, L.A., Izzo, J.L., Jr., Jones, D.W., Materson, B.J., Oparil, S., Wright, J.T., Jr., and Rocella, E.J. 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.
11. Grover, S., Murthy, R.K., Brar, V.S., and Chalam, K.V. Normative data for macular thickness by high-definition spectral-domain optical coherence tomography (spectralis). *Am. J. Ophthalmol.* 148:266-271, 2009.
12. Fujii, G.Y., De Juan, E., Jr., Humayun, M.S., Sunness, J.S., Chang, T.S., and Rossi, J.V. 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.
13. 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.
14. Jantet, G. RELIEF study: first consolidated European data. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids. *Angiology* 51:31-37, 2000.
15. Steigerwalt, R., Belcaro, G., Cesarone, M.R., Di Renzo, A., Grossi, M.G., Ricci, A., Dugall, M., Cacchio, M., and Schönlaue, F. Pycnogenol improves microcirculation, retinal edema, and visual acuity in early diabetic retinopathy. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 25:537-540, 2009.
16. 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.
17. Shoab, S.S., Porter, J., Scurr, J.H., and Coleridge-Smith, P.D. 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.
18. Tremolada, G., Pierro, L., Benedetto, U.D., Margari, S., Gagliardi, M., Maestranzi, G., Calori, G., Lorenzi, M., and Lattanzio, R. Macular micropseudocysts in early stages of diabetic retinopathy. *Retina* 31:1352-1358, 2011.
19. Deak, G.G., Bolz, M., Ritter, M., Prager, S., Benesch, T., and Schmidt-Erfurth, U. Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. A systematic correlation of morphology and functional alterations in diabetic macular edema. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 51:6710-6714, 2010.
20. Kube, T., Schmidt, S., Toonen, F., Kirchhof, B., and Wolf, S. Fixation stability and macular light sensitivity in patients with diabetic maculopathy: a microperimetric study with a scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmologica* 219:16-20, 2005.
21. Fortune, B., Schneck, M.E., and Adams, A.J. Multifocal electroretinogram delays reveal local retinal dysfunction in early diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 40:2638-2651, 1999.

Ricevuto: 23 gennaio 2013
 Approvato: 23 maggio 2013

Inviare corrispondenza a:
 Dott. Raimondo Forte, Dipartimento di
 Scienze Oftalmologiche
 Università Federico II
 Via Pansini 5
 80131 Napoli
 E-mail italiana: raifor@hotmail.com

RICHIESTE DELL'AUTORE PER JOP-2013-0010-VER9-FORTE 1P

AU1: Si prega di verificare tutti i cognomi degli autori per un'accurata indicizzazione. AU2: Si prega di definire VEGF.
AU3: Si prega di approfondire ANOVA. AU4: Si prega di citare la Fig. 1 nel testo.