



Ferdinando Carlo Sasso<sup>1</sup>, Alessia Piacevole<sup>2</sup>, Maria Ruocco<sup>2</sup>, Giuseppina Tagliaferri<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Professore Ordinario di Medicina Interna, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Caserta

<sup>2</sup> UOC di Medicina Interna Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Caserta

# La retinopatia diabetica dal punto di vista del diabetologo

**Abstract:** Il diabete rappresenta la patologia endocrino-metabolica cronica più diffusa al mondo: secondo i più recenti dati epidemiologici circa 463 milioni di persone in tutto il mondo ne sono affette [1]. La retinopatia diabetica è tra le complicanze croniche più diffuse, rappresentando la principale causa di cecità tra gli adulti in età lavorativa. I principali fattori di rischio associati sia ad un esordio precoce che ad una progressione più rapida sono la durata del diabete, l'emoglobina glicata, la microalbuminuria e l'ipertensione [2]. La durata del diabete e la gravità dell'iperglicemia rappresentano i principali fattori su cui bisogna intervenire. Si raccomanda come obiettivo del controllo glicemico una HbA1c del 7% o inferiore [3]; infatti un controllo glicemico ottimizzato si è dimostrato efficace nel ridurre sia la retinopatia diabetica di nuova insorgenza sia la sua progressione [4,5]. Anche la gestione dei lipidi sierici può ridurre la progressione della retinopatia e la necessità di cure [6,7]. Il recente studio No Blind sottolinea come potenziali fattori di rischio indipendenti per la retinopatia diabetica siano il colesterolo HDL e i valori di albuminuria; in particolare i livelli di HDL colesterolo >60 mg/dL sono altamente correlati con la retinopatia diabetica proliferativa, non è stata osservata nessuna differenza tra la forma non proliferativa lieve e moderata, mentre è stato osservato un trend per quella severa [8]. Quindi mantenere un corretto controllo dei fattori di rischio e della patologia di base è essenziale per trovarsi di fronte ad una complicanza retinica in fase non avanzata e ciò fornisce maggiori strumenti per un più efficace trattamento.

**Keywords:** diabete, complicanze, retinopatia, cecità

Il diabete è una sindrome endocrino-metabolica cronica molto complessa, che comprende molteplici quadri clinici, diversi tra loro nell'origine, eziologia e patogenesi, ma accomunate dal fatto che i livelli di glucosio ematico sono elevati rispetto alla normale omeostasi glicemica [1]. Il termine utilizzato, dal greco antico διαβήτης, diabètēs, derivato a sua volta da διαβαίνω, diabàino, «passare attraverso», viene coniato per la prima volta dal medico greco Areteo di Cappadocia, nel 150 D.C. [2]. Il nome scelto fa riferimento a una delle caratteristiche principali della patologia: la poliuria, che si associa inoltre a polidipsia, polifagia e calo ponderale [1].

Il diabete, secondo le più recenti linee guida, può essere classificato nelle seguenti forme [3]:

1. *Diabete di tipo 1, causato dalla distruzione delle beta-cellule su base autoimmune che determina solitamente una carenza assoluta di insulina;*

2. *Diabete di tipo 2, che ha come cardine l'insulino-resistenza, sulla quale si sviluppa successivamente per una progressiva riduzione della secrezione insulinica;*
3. *Diabete mellito gestazionale, diagnosticato nel secondo o terzo trimestre di gravidanza, causato da difetti funzionali analoghi al diabete mellito tipo 2 che generalmente tende a regredire dopo il parto;*
4. *Tipi specifici di diabete dovuti ad altre cause, come ad esempio forme causate da difetti genetici delle beta-cellule o dell'insulina; secondario a tossicità a farmaci e altre sostanze chimiche; associato ad endocrinopatie; legato a malattie del pancreas esocrino*

Il diabete mellito di tipo 2 rappresenta la forma di diabete più diffusa. Secondo i più recenti dati dell'IDF (International Diabetes Federation), circa 463 milioni di persone in tutto il mondo, di età compresa tra i 20 e i 79 anni ne sono affette, e circa 1,6 milioni di decessi sono attribuiti direttamente al diabete ogni anno; si stima inoltre che un ulteriore 1,2 milioni di bambini e adolescenti (di età compresa tra 0 e 19 anni) abbia il diabete di tipo 1. Sia il numero di casi sia la prevalenza sono aumentati costantemente negli ultimi decenni, e tenderanno ancora ad aumentare, con una stima di circa 642 milioni di affetti nel 2035 [4].

Nel nostro paese il diabete mellito di tipo 2 rappresenta circa il 90% dei casi [5]: secondo i dati dell'ultimo rapporto ARNO del 2019 circa 5 milioni di persone in Italia sono affette da diabete, pari ad 1 caso ogni 12 residenti, con una prevalenza nel suo complesso (tra casi noti e non diagnosticati) intorno all'8,5%. Il numero degli individui affetti salirà probabilmente a 7 milioni solo in Italia fra 15-20 anni. I dati epidemiologici italiani inoltre suggeriscono circa 250.000 nuove diagnosi di diabete tipo 2 e circa 25.000 nuove diagnosi di diabete tipo 1 ogni anno [6].

Il diabete tipo 1 si manifesta, tipicamente, in età precoce, infanzia o adolescenza. Tuttavia, non di rado, è possibile un esordio di questa forma anche in età adulta. La patogenesi è legata alla presenza di una predisposizione genetica sulla quale agiscono diversi fattori ambientali. La predisposizione genetica è dovuta a polimorfismi del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC-II), ed in particolare il 95% dei soggetti affetti esprimono gli alleli HLA-DR3 e/o HLA-DR4 [7,8]. Altri polimorfismi coinvolti riguardano il promotore del gene dell'insulina [9] e il gene CTLA-4 [10]. I fattori ambientali principalmente implicati nella slatentizzazione del diabete tipo 1 sono le infezioni virali (coxiakie virus B [11], virus della Rosolia [12] ed enterovirus [13]) ed esposizione alle proteine del latte vaccino [14]. Nei soggetti geneticamente predisposti, l'esposizione a fattori ambientali innesca l'attivazione anomala del sistema immunitario, con la conseguente formazione di linfociti T autoreattivi ed auto-anticorpi (in particolare anti insulina -IAA e anti cellule insulari-ICA), con una progressiva distruzione delle cellule-β e deficit insulinico [15]. Quando il 90% delle cellule è distrutto si verifica l'esordio clinico del diabete mellito con l'iperglicemia.

Il diabete tipo 2 presenta un esordio tipico in età adulta ed una patogenesi multifattoriale. I principali fattori responsabili della patogenesi della malattia sono di natura genetica, ambientale e inerenti lo stile di vita [16]. Un ruolo importante è esercitato dall'eccesso di peso corporeo, una delle cause principali di insulino-resistenza, che influisce negativamente anche sulla secrezione dell'ormone. La resistenza all'insulina viene inizialmente compensata dall'aumentata produzione della stessa che può essere tale da non determinare un diabete mellito conclamato, ma una condizione che si colloca

a metà strada tra la normalità e il diabete vero e proprio, definita come condizione di pre-diabete. Con il passare del tempo, questa iperattività rischia di esaurire la beta cellula, indebolendo le sue capacità di secernere l'ormone, con conseguente esaurimento funzionale e comparsa di diabete mellito conclamato [17].

Tutte le diverse forme di diabete si caratterizzano soprattutto per le loro complicanze croniche, che non devono essere mai sottovalutate, in quanto altamente disabilitanti e spesso fatali. Il diabete è infatti la principale causa di cecità, di insufficienza renale con necessità di dialisi, di amputazione non traumatica di un arto, e una delle principali cause di infarto del miocardio e ictus cerebrale. In alcuni casi le complicanze sono clinicamente presenti già al momento della diagnosi del diabete tipo-2 per il fatto che la stessa è posta mediamente con un ritardo di 5-10 anni rispetto al reale inizio dell'iperglicemia [17]. Tali complicanze possono essere distinte in complicanze macroangiopatiche e microangiopatiche [18].

Le principali complicanze macroangiopatiche comprendono coronaropatie, tra cui infarto acuto del miocardio, malattie cerebrovascolari e l'arteriopatia obliterante agli arti inferiori, causate dalla presenza di alterazioni delle arterie di tipo aterosclerotico, con conseguente formazione di placche stenosanti, sulle quali possono formarsi trombi che causano occlusione vasale.

Le complicanze microangiopatiche sono associate all'alterazione dei vasi capillari, e colpiscono principalmente la retina, il rene e i nervi periferici [18]. La fisiopatologia del danno vascolare è complessa e prevede l'interazione tra numerosi fattori: il più importante è l'iperglicemia, che riduce la capacità dell'endotelio di produrre ossido nitrico (NO), secondaria a un'eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), compromettendo in tal modo l'efficienza intrinseca del vaso di dilatarsi, per aumento dei fattori che favoriscono la vasocostrizione, l'aggregazione piastrinica e l'infiammazione vascolare [19]. I ROS non sono solo gli effettori finali, ma anche quelli iniziali di vie intracellulari che vengono attivate in presenza di iperglicemia: attivazione della via dei polioli; la formazione di prodotti avanzati di glicazione; la sintesi de novo di diacil-glicerolo e la conseguente attivazione della protein chinasi C; l'attivazione della via delle esosamine. Tutti processi alla base del danno che poi porta allo sviluppo delle complicanze [20].

La retinopatia diabetica rappresenta una delle complicanze più diffuse.

Studi epidemiologici in diverse aree geografiche concordano nel riconoscere la retinopatia diabetica come la principale causa di cecità tra gli adulti in età lavorativa, in Italia così come in molti altri paesi industrializzati. I dati epidemiologici mostrano che almeno il 30% della popolazione diabetica soffre di retinopatia, con un'ampia eterogeneità regionale [21].

La fisiopatologia del danno oculare è legata ad alterazioni dei capillari retinici dovute alla degenerazione delle cellule endoteliali e dei periciti, che hanno come conseguenza la comparsa di fenomeni ischemici e la formazione di microaneurismi. Nelle fasi più avanzate della malattia, si può verificare una proliferazione patologica di vasi retinici dovuta alla sovraregolazione dei mediatori proangiogenici, in particolare del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF). Sulla base delle manifestazioni vascolari possono riconoscersi due forme di retinopatia diabetica: non proliferativa (NPDR) e proliferativa (PDR) [22]. Ci sono, tuttavia, evidenze a supporto della presenza di alterazioni neuronali, sia strutturali che funzionali, che corrono in parallelo alle alterazioni vascolari. Anomalie quali una alterata sensibilità al contrasto, difficoltà di adattamento al buio e atipicità all'elettroretinografia

(ERG) multifocale sono state segnalate prima dell'inizio della retinopatia diabetica o associate alla retinopatia diabetica lieve [23].

Per tale motivo molti studi definiscono la retinopatia diabetica una malattia neurovascolare piuttosto che una pura malattia microvascolare [24]. Le anomalie microvascolari della retina che si verificano in corso di malattia sono molteplici. Le prime manifestazioni sono rappresentate dai microaneurismi (MA) puntiformi che appaiono come piccoli punti rossi a margini acuti. Possiamo inoltre osservare emorragie retiniche e anomalie microvascolari intraretinali (IRMA), segmenti vascolari tortuosi e dilatati. Infine, possono essere riscontrati essudati duri ed essudati cotonosi. I primi, composti principalmente da lipidi, appaiono come macchie bianco-giallastre a margini ben definiti, i secondi invece si caratterizzano come aree ischemiche rotonde o ovali a margini mal definiti [25].

La retinopatia non proliferativa viene classificata in lieve, moderata e severa o preproliferativa, mentre quella proliferativa viene distinta in proliferativa a basso ed alto rischio (ETDRS grading) [26]. La forma lieve è caratterizzata dalla presenza di rari microaneurismi ed emorragie; quella moderata da incremento di tali microaneurismi associati ad essudati cotonosi. Lo stadio non proliferante grave è caratterizzato dalla coesistenza di numerosi microaneurismi, essudati cotonosi, emorragie retiniche profonde, anomalie del calibro venoso ed IRMA. Tali segni oftalmoscopici sono espressione indiretta di fenomeni di danno anatomo-funzionale della parete vasale e di fenomeni di occlusione dei capillari retinici, con conseguente ridotta perfusione di aree retiniche più o meno estese (aree ischemiche). Tali aree di ipoperfusione provocano la liberazione di sostanze angiogeniche, la più importante delle quali è il Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), responsabile delle proliferazioni di neovasi [27]. L'identificazione della retinopatia non proliferante grave è importante in quanto essa evolve in retinopatia proliferante in circa la metà dei casi entro 12 mesi. La retinopatia proliferativa è caratterizzata dallo sviluppo di ciuffi di capillari neofornati (neovasi o neovascolarizzazioni), che rappresentano un tentativo di sopperire alla ridotta perfusione retinica. I neovasi presentano una parete costituita da solo endotelio e, pertanto, sono molto fragili e sanguinano facilmente, causando emorragie all'interfaccia retina-vitreo ed emovitreo [28].

I principali fattori di rischio associati sia ad un esordio precoce che ad una progressione più rapida della malattia sono la durata del diabete, l'elevata emoglobina glicata (HbA1c), la microalbuminuria e l'ipertensione [29]. È proprio nel controllo dei fattori di rischio e della patologia diabetica di base che ha un ruolo fondamentale l'internista diabetologo. Tra i vari fattori di rischio la durata del diabete e la gravità dell'iperglicemia rappresentano i principali fattori su cui bisogna intervenire per frenare lo sviluppo della retinopatia. Dopo 5 anni, si stima che circa il 25% dei pazienti diabetici possa sviluppare retinopatia. Dopo 10 anni, quasi il 60% presenta retinopatia e dopo 15 anni la percentuale sale all'80% [24,30]. È inoltre stato osservato che una durata del DMT2 >10 anni determina un rischio di sviluppare la RD 2.7 volte maggiore rispetto a soggetti affetti da DMT2 con una durata di malattia ≤10 anni, il cui rischio è circa 0.6 volte più elevato ( $p < 0.001$ ). Il controllo glicemico rappresenta quindi il principale fattore di rischio modificabile associato allo sviluppo della retinopatia diabetica, come dimostrato da diversi studi clinici e studi epidemiologici [31,32].

Si raccomanda come obiettivo del controllo glicemico una HbA1c del 7% o inferiore nella maggior parte dei pazienti, mentre in pazienti selezionati potrebbe esserci qualche beneficio nel fissare un target inferiore del 6,5% [33]. In particolare, un controllo glicemico ottimizzato si è dimostrato effica-

ce nel ridurre sia la retinopatia diabetica di nuova insorgenza sia la sua progressione, sebbene non prevenga da un severo danno visivo [34,35]. La gestione intensiva dell'ipertensione può rallentare la progressione della retinopatia, ma i dati rimangono non ancora soddisfacenti [36,37]. Invece studi su grandi popolazioni hanno suggerito che la gestione dei lipidi sierici può ridurre la progressione della retinopatia e la necessità di cure [38-39]. Importanti sono infatti i dati emersi dallo studio No Blind, il quale sottolinea come potenziali fattori di rischio indipendenti per la retinopatia diabetica siano il colesterolo HDL e i valori di albuminuria, con risultati statisticamente significativi.

In particolare, è stato osservato che livelli di HDL colesterolo >60 mg/dL sono altamente correlati con la retinopatia diabetica proliferativa ( $p < 0.001$ ), non è stata osservata nessuna differenza tra la forma non proliferativa lieve e moderata, mentre è stato osservato un trend per quella severa. Non è stata trovata nessuna correlazione con l'edema maculare. [40] Un ulteriore studio ha mostrato che in pazienti con DM2 ad alto rischio con bassi livelli di colesterolo LDL, valori basali di HDL più alti erano predittivi di un più alto rischio cardiovascolare, in contrasto rispetto ai pazienti che possedevano valori intermedi di colesterolo LDL [41].

I dati che emergono dalla letteratura mostrano quanto importante sia la sinergia tra l'internista diabetologo e l'oculista: mantenere un corretto controllo dei fattori di rischio e della patologia di base permette di diagnosticare precocemente una retinopatia diabetica in fase non avanzata e ciò aumenta la possibilità di un più efficace trattamento.

## REFERENCES

1. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: 137-49. *Ophthalmologica*. 2010;224 Suppl 1:16-24. doi: 10.1159/000315152. Epub 2010 Aug 18.
2. Mein CA, Esposito L, Dunn MG, Johnson GC, Timms AE, Goy JV, Smith AN, Sebag-Montefiore L, Merriman ME, Wilson AJ, et al. A search for type 1 diabetes susceptibility genes in family from the United Kingdom. *Nature Genetics* 1998. 19 297-300 (10.1038/991).
3. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102(4):520-6.
4. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, 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. *Br Med J* 2011; 343: d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169.
5. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343: d6898. doi: 10.1136/bmj.d6898.
6. Snow V, Weiss KB, Mottur-Pilson C. The evidence base for tight blood pressure control in the management of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2003;138(7):587-92.
7. Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(3):910-8.
8. Sasso FC, Pafundi PC, Gelso A, Bono V, Costagliola C, Marfella R, Sardu C, Rinaldi L, Galiero R, Acierno C, de Sio C, Caturano A, Salvatore T, Adinolfi LE; NO BLIND Study Group.
9. Mein CA, Esposito L, Dunn MG, Johnson GC, Timms AE, Goy JV, Smith AN, Sebag-Montefiore L, Merriman ME, Wilson AJ, et al. A search for type 1 diabetes susceptibility genes in family from the United Kingdom. *Nature Genetics* 1998. 19 297-300 (10.1038/991)
10. Anjos S, Polychronakos C. Mechanisms of genetic susceptibility to type 1 diabetes: beyond HLA. *Molecular Genetics and Metabolism* 2004. 81 187-195. (10.1016/j.ymgme.2003.11.010)

11. Hober D, Alidjinou EK. Enteroviral pathogenesis of type 1 diabetes: queries and answers. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2013. 26 263–269. (10.1097/QCO.0b013e3283608300)
12. Menser MA, Forrest JM, Bransby RD. Rubella infection and diabetes mellitus. *Lancet* 1978. 1 57 (10.1016/S0140-6736(78)90001-6)
13. Hober D, Sauter P. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: interplay between enterovirus and host. *Nature Reviews Endocrinology* 2010. 6 279–289.
14. Virtanen SM, Saukkonen T, Savilahti E, Ylönen K, Räsänen L, Aro A, Knip M, Tuomilehto J, Akerblom HK. Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. *Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diabetologia* 1994. 37 381.
15. Paschou SA, Petsiou A, Chatzigianni K, Tsatsoulis A, Papadopoulos GK. Type 1 diabetes as an autoimmune disease: the evidence. *Diabetologia* 2014. 57 1500–1501. (10.1007/s00125-014-3229-5)
16. Giugliano D, Colao A, Riccardi G. "Endocrinologia e malattie del metabolismo." *Idelson-Gnocchi*, 2018. 14
17. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 937-42
18. Rugarli C, Cappio F, Cappelli G. *Medicina Interna Sistematica*. 2010; 11:1518
19. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: Part 1. *Circulation* 2003; 108: 1527-32
20. Shah MS, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res* 2016; 118: 1808-29
21. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Lo studio epidemiologico del Wisconsin sulla prevalenza della retinopatia diabetica II e sul rischio di retinopatia diabetica quando l'età alla diagnosi è inferiore a 30 anni. *Arco Oftalmolo.* 1984;
22. Hammes HP, Feng Y, Pfister F, Brownlee M. Diabetic retinopathy: targeting vasoregression. *Diabetes*. 2011 Jan;60(1):9-16. doi: 10.2337/db10-0454.
23. Kleinman ME, Baffi JZ, Ambati J. The multifactorial nature of retinal vascular disease. *Ophthalmologica*. 2010;224 Suppl 1:16-24. doi: 10.1159/000315152. Epub 2010 Aug 18.
24. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2012 Mar 29;366(13):1227-39. doi: 10.1056/NEJMra1005073.
25. Diabetic retinopathy study. Report Number 6. Design, methods, and baseline results. Report Number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Prepared by the Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981 Jul;21(1 Pt 2):1-226.
26. Heng LZ, Comyn O, Peto T, Tadros C, Ng E, Sivaprasad S, Hykin PG. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. *Diabet Med*. 2013 Jun;30(6):640-50. doi: 10.1111/dme.12089.
27. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994 Dec 1;331(22):1480-7.
28. Flaxel CJ, Edwards AR, Aiello LP, Arrigg PG, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Ferris FL 3rd, Gupta SK, Haller JA, Lazarus HS, Qin H. Factors associated with visual acuity outcomes after vitrectomy for diabetic macular edema: diabetic retinopathy clinical research network. *Retina*. 2010 Oct;30(9):1488-95. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181e7974f.
29. Mein CA, Esposito L, Dunn MG, Johnson GC, Timms AE, Goy JV, Smith AN, Sebag-Montefiore L, Merriman ME, Wilson AJ, et al. A search for type 1 diabetes susceptibility genes in family from the United Kingdom. *Nature Genetics* 1998. 19 297–300 (10.1038/991)
30. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102(4):520-6.
31. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995;102(4):647-61.
32. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342(6):381-9.
33. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL, Frier BM. Does severe hypoglycaemia influence microvascular complications in Type 1 diabetes? An analysis of the Diabetes Control and Complications Trial database. *Diabet Med* 2012;29(9):1195-8.
34. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, 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. *Br Med J* 2011; 343: d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169.

35. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343: d6898. doi: 10.1136/bmj.d6898.
36. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:S11-66.
37. Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317(7160):703-13.
38. Snow V, Weiss KB, Mottur-Pilson C. The evidence base for tight blood pressure control in the management of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2003;138(7):587-92.
39. Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(3):910-8.
40. Sasso FC, Pafundi PC, Gelso A, Bono V, Costagliola C, Marfella R, Sardu C, Rinaldi L, Galiero R, Acierno C, de Sio C, Caturano A, Salvatore T, Adinolfi LE; NO BLIND Study Group.
41. Sharif Shahnam, van der Graaf Yolanda, Nathoe Hendrik M, de Valk Harold W, Visseren Frank LJ, Westerkink Jan. HDL cholesterol as a residual risk factor for vascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(8):1424-30.