

Revisión bibliográfica: edema macular diabético, repercusiones y tratamiento

Luis Roberto Carmona-Moxica,^a Fabiola Hernández-Núñez^a

Literature review: Diabetic macular edema. Repercussions and treatment.

In our country there is a report of prevalence of Diabetes Mellitus in the adult population of a 10%, occupying one of the first causes of morbidity-mortality, also visual and labor incapacity. Macular edema is the first cause of lost vision in the diabetic patient. There are classic methods to detect it, as the examination with biomicroscope, indirect ophthalmoscopy, fluorangiography (FAR), and the new and gold standard method for diagnostic and sequence examination, Ocular Coherence Tomography (OCT). With OCT had been possible the study of distinct types of macular edema, that could represent distinct clinical states, with specific treatments. The protocol of treatment of macular edema, continues changing. The traditional methods as metabolic control and fotocoagulation with Laser now have more options as intravitreal injection of triamcinolone, or antiangiogenic substances, even surgical treatment with vitrectomy. There are many prospective and randomized studies evaluating this methods, so until now is difficult to determine wich treatment is the best.

Keywords	Palabras clave
Macular Edema	Edema macular
Diabetes Mellitus	Diabetes mellitus
Therapeutics	Terapéutica

La diabetes mellitus es una entidad cuya prevalencia en la población de los países desarrollados está entre 6 y 8 %.^{1,2} En nuestro país se reporta en un 10 % en la población adulta, siendo también una de las principales causas de morbilidad en el país, y causante de discapacidad laboral en la población económicamente activa, principalmente por las repercusiones a nivel ocular que comprometen la visión de los pacientes.

Aunque tanto la retinopatía diabética proliferativa como el edema macular diabético pueden provocar pérdida visual, se acepta que el edema macular es la principal causa de pérdida visual en los pacientes afectados por esta enfermedad.^{1,2}

El abordaje de este proceso presenta varios retos para el oftalmólogo, en primer lugar, y en lo que se refiere al diagnóstico, está claro que los métodos clásicos para la detección de esta enfermedad, como son el examen biomicroscópico, la oftalmoscopia indirecta o la angiografía con fluoresceína (AGF), se han visto superados por nuevos métodos como la tomografía de coherencia óptica (OCT). Algunos autores incluso sugieren que los distintos tipos de edema macular detectados con el OCT podrían representar entidades clínicas diferentes, que requerirían tratamientos específicos.³ Pero tampoco el enfoque terapéutico del edema macular diabético está del todo claro en la actualidad. A los métodos tradicionales de control metabólico^{4,5} y fotocoagulación con láser⁶ se han unido en los últimos años nuevas alternativas, como la inyección intravítrea de triamcinolona^{7,8} y de otras sustancias antiangiogénicas,^{9,10} como bevacizumab y ranibizumab, o el tratamiento quirúrgico mediante vitrectomía.^{11,12} Hasta el momento existen pocos estudios prospectivos aleatorizados para evaluar la mayor parte de estas terapias, lo que hace aún más difícil determinar cuál es el tratamiento más adecuado en cada circunstancia.

Fisiopatología

La alteración histológica encontrada en el edema macular diabético es una acumulación de líquido en la capa de Henle y la capa nuclear interna de la retina.

Este líquido proviene del compartimiento intravascular y su flujo, como en el resto de los tejidos, está modulado por el balance entre la presión hidrostática y

^aDivisión de Oftalmología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Luis Roberto Carmona-Moxica
Teléfono: (55) 3041 9655
Correo electrónico: lrcm_587@hotmail.com

Recibido: 20/10/2014

Aceptado: 26/01/2015

En nuestro país se reporta que un 10 % de la población adulta vive con diabetes mellitus, siendo esta enfermedad una de las principales causas de morbilidad, así como de discapacidad visual y laboral. El edema macular es la principal causa de pérdida visual en el paciente diabético. Existen métodos clásicos para su detección, como el uso de biomicroscópico, la oftalmoscopia indirecta o la angiografía con fluoresceína (AGF), que se han visto superados por nuevos métodos como la tomografía de coherencia óptica (OCT), estándar de oro en la actualidad para su diagnóstico y seguimiento; mediante este, se han estudiado distintos tipos de edema macular, que podrían representar enti-

dades clínicas diferentes que requerirían tratamientos específicos. El enfoque terapéutico del edema macular diabético continúa evolucionando. A los métodos tradicionales de control metabólico y fotocoagulación con láser se han unido, en años recientes, nuevas alternativas como la inyección intravítrea de triamcinolona y sustancias antiangiogénicas, incluso el tratamiento quirúrgico mediante vitrectomía. Continúan realizándose diversos estudios prospectivos aleatorizados para evaluar la mayor parte de estas terapias, lo que hace aún más difícil determinar cuál es el tratamiento más adecuado en cada circunstancia.

Resumen

la presión osmótica. Pero en la retina existe otra estructura, que es la barrera hematorretiniana (BHR), que también actúa regulando la permeabilidad vascular.

El principal mecanismo que conduce al acúmulo extracelular de líquido en la retina es una alteración en la permeabilidad de la BHR.¹ Parece ser que la hiperglucemia mantenida y la hipoxia provocan un aumento en la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) por parte de las células gliales, microgliales y neuronales de la retina.¹³

El VEGF, además de ser una sustancia con capacidades angiogénicas, tiene una muy importante actividad permeabilizante y actuaría aumentando la permeabilidad de la BHR y facilitando la extravasación de líquido del compartimiento intravascular.^{13,14}

La mayor susceptibilidad de la mácula a la formación de edema podría deberse al hecho de que esta zona de la retina posee muy pocos astrocitos. Estas células sintetizan factores que aumentarían la síntesis de proteínas de las uniones estrechas de la BHR y disminuirían, por tanto, su permeabilidad.

También los factores sistémicos pueden favorecer el desarrollo del edema macular diabético. La hipertensión provoca un incremento en la presión hidrostática de los capilares retinianos.^{4,5} Otras circunstancias como la hipoalbuminemia van a disminuir la presión oncótica. Ambas circunstancias conducen a un aumento de la permeabilidad vascular y favorecen la aparición de edema.

Manifestaciones clínicas

La principal causa de pérdida visual en los pacientes diabéticos es el edema macular diabético.^{1,2}

La alteración que define la aparición del edema macular diabético es un engrosamiento de la retina en el área macular provocado por la extravasación de líquido al espacio extravascular.¹ Este engrosamiento

puede ser detectado en el examen biomicroscópico o por medio de dispositivos diagnósticos como el OCT. El engrosamiento de la retina puede acompañarse de exudados duros, que están formados por material lipídico y proteináceo extravasado de los vasos de la retina y depositado en las capas externas de la retina o, incluso, en el espacio subretiniano (figura 1).

La manifestación clínica más relevante en el edema macular diabético es una disminución visual central, asociada a una deformación de las imágenes, que puede aparecer en estadios muy tempranos de la enfermedad.^{1,2} El edema macular diabético puede desarrollarse asociado a diferentes grados de retinopatía diabética, que pueden ir desde una retinopatía no proliferativa moderada hasta una retinopatía diabética proliferativa avanzada.⁶

Clasificación

Hasta la aparición del OCT el edema macular diabético se clasificaba en focal o difuso.^{1,6} El edema focal se caracteriza por la aparición de exudados duros circinados alrededor de grupos de microaneurismas. En la AGF se evidencia un escape focal generalmente a través de microaneurismas. En el edema difuso no es tan evidente la aparición de exudados o de microaneurismas y en la AGF aparece un escape difuso en toda la zona macular (figura 2).

El Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)⁶ introdujo el término de edema macular diabético clínicamente significativo, que se define como:

- Engrosamiento retiniano a 500 micras o menos del centro de la fovea.
- Exudados duros a 500 micras o menos del centro de la fovea si se asocian con engrosamiento retiniano adyacente.

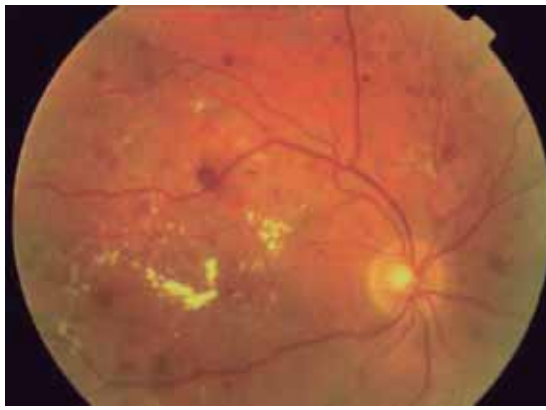


Figura 1 Se observan varios exudados duros por dentro de arcadas vasculares temporales en un paciente diabético con edema macular significativo, así como otras lesiones propias de retinopatía diabética

- Engrosamiento retiniano de al menos un disco de área y que parte del mismo se encuentre dentro de un disco de diámetro del centro de la fovea.

Según el ETDRS serían los pacientes cuyo edema pudiese encuadrarse como clínicamente significativo los que se beneficiarían del tratamiento con láser y de ahí la importancia de esta clasificación.

De forma más reciente se ha propuesto la Clasificación Internacional de la Retinopatía Diabética,¹⁶ que en lo que se refiere al edema macular diabético propone tres grados:

- Leve: engrosamiento retiniano o exudados duros en el polo posterior pero lejos del centro de la mácula.
- Moderado: cercanía del engrosamiento o los exudados al centro de la mácula.
- Severo: los exudados o el engrosamiento afectan al centro de la mácula.

La introducción del OCT al diagnóstico del edema macular diabético ha hecho que se propongan nuevas clasificaciones. Otani describe tres tipos de edema basados en los cambios estructurales hallados en el OCT:¹⁷

- El engrosamiento esponjiforme de la retina se caracteriza por un aumento moderado del grosor de la mácula y la aparición de áreas de baja reflectividad en las capas externas de la retina.
- El edema macular quístico muestra grandes espacios quísticos que ocupan todo el grosor de la retina y provocan una importante distorsión de la anatomía macular.
- El desprendimiento seroso subfoveal se manifiesta como una zona hiporreflectiva de configuración fusiforme en el espacio subfoveal.

Kim propone una nueva clasificación en la que incluye los tres tipos descritos por Otani, aunque al engrosamiento esponjiforme pasa a denominarlo engrosamiento difuso de la retina. Además añade otros dos tipos, que son la tracción hialoidea posterior sin desprendimiento de retina traccional y la tracción hialoidea posterior con desprendimiento de retina^{18,19} (figura 3).

Diagnóstico

El método utilizado clásicamente para diagnosticar el edema macular diabético ha sido el examen biomicroscópico. El problema de este método es que la información que proporciona es exclusivamente cualitativa y subjetiva, y es poco sensible puesto que se necesitan grandes variaciones en el grosor de la retina para que puedan ser detectadas mediante el examen biomicroscópico.¹⁸

También la AGF se ha empleado para diagnosticar el edema macular diabético.¹⁵ Sin embargo, la interpretación de los resultados de esta prueba es también

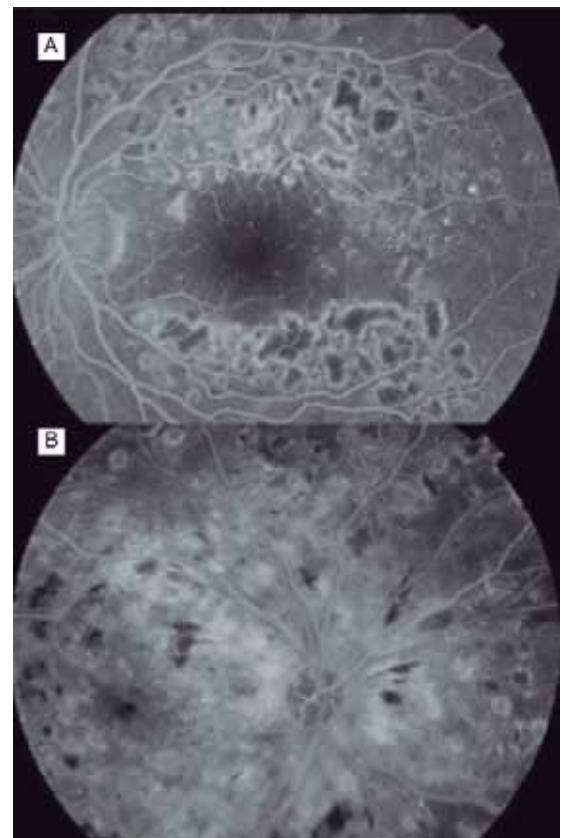


Figura 2 Tipos angiográficos de edema macular diabético. (A) Edema macular focal, con fuga localizada en los microaneurismas perimaculares. (B) Edema macular difuso. Fuga de colorante de forma difusa y extensa en toda la red capilar perifoveal

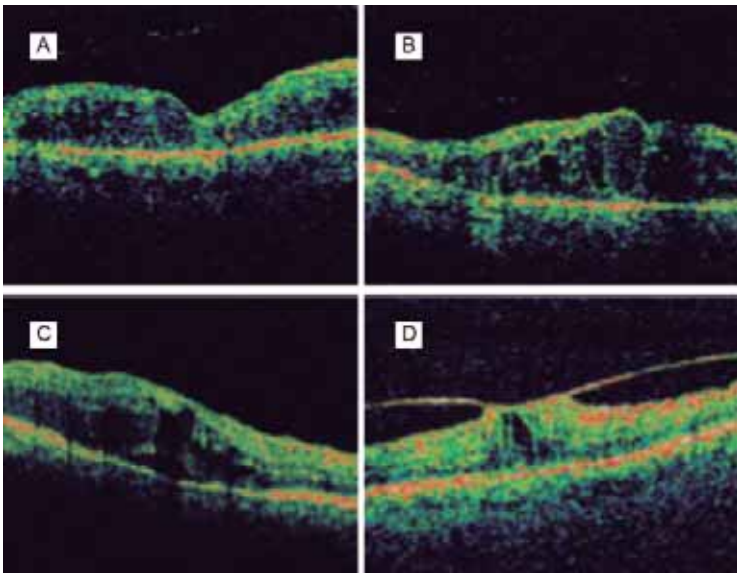


Figura 3 Tipos de edema macular diabético según OCT. (A) Engrosamiento difuso de la retina. La retina está aumentada de grosor y muestra una disminución de reflectividad en las capas externas, pero conserva su configuración anatómica con la depresión foveal central. (B) Edema macular quístico. Se forman grandes cavidades quísticas en todo el espesor de la retina, perdiendo la arquitectura normal de ésta. (C) Desprendimiento seroso subfoveal. Acúmulo de líquido seroso en el espacio subfoveal, además de algunas cavidades quísticas en el resto del espesor retiniano. (D) Tracción hialoidea posterior. La hialoides posterior tracciona la mácula provocando un desprendimiento central

subjetiva y aunque es útil para detectar el escape vascular, este no siempre está asociado a engrosamiento de la retina,⁶ que es lo que define la presencia, o no, de edema macular diabético. La AGF tendría actualmente dos indicaciones: la primera es detectar puntos focales de fuga para guiar el tratamiento con láser, y la segunda es valorar la presencia de isquemia macular, que es un factor de muy mal pronóstico en lo que a la recuperación visual se refiere.¹⁵

El OCT es hoy en día la prueba más útil para diagnosticar y clasificar el edema macular diabético.¹⁹ Los cortes tomográficos pueden detectar de forma objetiva y con precisión la presencia de líquido en las capas de la retina, y permiten rastrear la existencia de zonas de engrosamiento retiniano, que además pueden ser medidas, teniendo así datos objetivos para valorar la evolución y la respuesta al tratamiento de estos pacientes (figura 4). También permite examinar con detalle la interfase vítreo-macular y detectar posibles alteraciones susceptibles de tratamiento quirúrgico, muy frecuentes en los pacientes diabéticos.^{18,19}

Tratamiento

Hasta la fecha tan solo el control metabólico^{4,5} y la fotocoagulación con láser²⁰⁻²² han demostrado de forma concluyente su eficacia en el tratamiento del edema macular diabético mediante estudios prospectivos aleatorizados.

El ETDRS demostró que la fotocoagulación focal con láser era capaz de frenar la pérdida visual en pacientes con edema macular clínicamente significativo.²⁰⁻²² Parece ser que el efecto del láser en el edema macular diabético es, por una parte, destruir fotorreceptores en la zona macular para disminuir la hipoxia

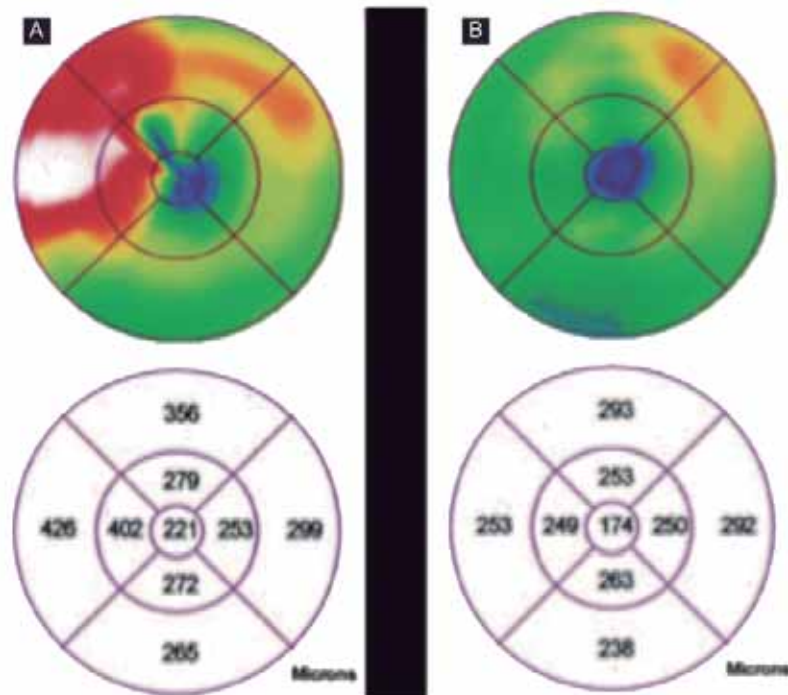
en esta zona. También el láser podría actuar induciendo la proliferación de las células endoteliales y de las células del epitelio pigmentario retiniano. De esta forma, las células destruidas por el láser serían sustituidas por otras nuevas, de mejor funcionalidad, con lo que mejoraría la eficacia de la BHR interna y externa en el control del edema.²⁰ A pesar de estos supuestos buenos resultados obtenidos en el ETDRS, menos de un 3 % de estos pacientes experimentan mejoría en su visión, 12 % continúan perdiendo agudeza visual a pesar del tratamiento y en 40 % de ellos persiste el edema pasados 12 meses.^{20,22} También se ha comprobado que aquellos pacientes cuyo edema se clasificaba como de tipo difuso serían refractarios al tratamiento con láser.^{21,22}

Los malos resultados visuales obtenidos con el láser y su incapacidad para tratar los edemas difusos han hecho surgir en los últimos años alternativas de tratamiento como la vitrectomía o la inyección intravítrea de triamcinolona o de otras sustancias antianangiogénicas.

Uno de los tratamientos que ha despertado gran interés y ha levantado enormes expectativas para el tratamiento del edema macular diabético es la inyección intravítrea de triamcinolona.^{7,8} Esta sustancia actuaría reduciendo temporalmente la permeabilidad de los capilares o disminuyendo la producción de VEGF,²⁸ pero no actúa sobre la hipoxia, que podría estar implicada en el desarrollo del edema macular.

Entre los inconvenientes que presenta es que, aunque a corto plazo se obtiene una desaparición del edema y una mejoría de la visión en un gran porcentaje de pacientes, su eficacia es temporal,²⁹ y a mediano plazo la recidiva del edema es la norma.³⁰ Por otra parte, un importante porcentaje de los pacientes que reciben esta terapia desarrollan elevación de la presión

Figura 4 Medición del grosor retiniano mediante OCT de un paciente con edema macular diabético. (A) Antes del tratamiento con láser se aprecia mayor grosor en la parte izquierda de la imagen. (B) Después del tratamiento con láser, el grosor de la retina en la zona tratada ha disminuido



intraocular o catarata. Para intentar mejorar los pobres resultados obtenidos con la inyección aislada de triamcinolona, se ha propuesto combinar este tratamiento con la fotocoagulación con láser.³²

Se plantea una secuencia en la cual primero se realizaría la inyección intravítrea de triamcinolona y unas semanas después, cuando el edema hubiese desaparecido, se realizaría la fotocoagulación en rejilla en la zona macular (figura 5). En teoría, este procedimiento permitiría aplicar el láser de forma más precisa y con menos intensidad al hacerlo sobre una retina menos engrosada. Esto aumentaría la eficacia del láser y prolongaría el efecto de la triamcinolona. También, los resultados de estos estudios, que en general han incluido a un escaso número de pacientes, han arrojado datos contradictorios. Así, mientras algunos encuentran beneficios en este tratamiento combinado,^{31,32} para otros esta opción no proporciona ventajas significativas.³²

En lo que respecta a la vitrectomía, Lewis fue el primero en plantear que este era un tratamiento efectivo en aquellos casos en los que el edema no había respondido al láser y se asociaba a la presencia de una hialoides posterior engrosada y tensa.²³ Posteriormente, esta modalidad terapéutica ha sido aplicada también a pacientes cuya hialoides posterior no estaba engrosada,²⁴ e incluso en casos en los que estaba desprendida.²⁵

De forma más reciente se ha introducido el pelado rutinario de la membrana limitante interna (MLI) en los pacientes con edema macular diabético que eran trata-

dos mediante vitrectomía.^{26,27} La mayor parte de los estudios efectuados para comprobar la validez de este procedimiento incluyen un número escaso de pacientes y arrojan resultados contradictorios. Mientras que algunos encuentran mejoría tanto anatómica como funcional,¹¹ otros describen solo mejoría en el aspecto anatómico de la mácula, pero sin cambios en la agudeza visual.¹² Probablemente, mientras no aparezcan estudios que demuestren lo contrario, parece razonable restringir el uso de la vitrectomía en el edema macular diabético a aquellos casos en los que el OCT demuestre tracción sobre la zona macular o importantes alteraciones de la interfase vitreoretiniana (figura 6).

Por último, y en lo que respecta a la inyección de sustancias antiangiogénicas, tanto ranibizumab como el pegaptanib llevan la delantera en cuanto a número de estudios Fase II-III aleatorizados y multicéntricos, mostrando su eficacia en cuanto a conseguir a corto plazo la desaparición del edema y sin tantos efectos secundarios como la triamcinolona intravítrea.^{9,10}

Resaltamos algunos de estos estudios de referencia internacional respecto al uso de antiangiogénicos en el tratamiento del edema macular diabético.¹⁴ El estudio RESTORE³³ evaluó el tratamiento de edema macular usando antiangiogénico ranibizumab (Lucentis), anti VEGF, en monoterapia y combinado con láser, comparado con tratamiento único de láser; dando mejor respuesta en disminución de edema macular y ganancia de líneas de agudeza visual para los grupos tratados con ranibizumab solo o con láser. El READ-2³⁴

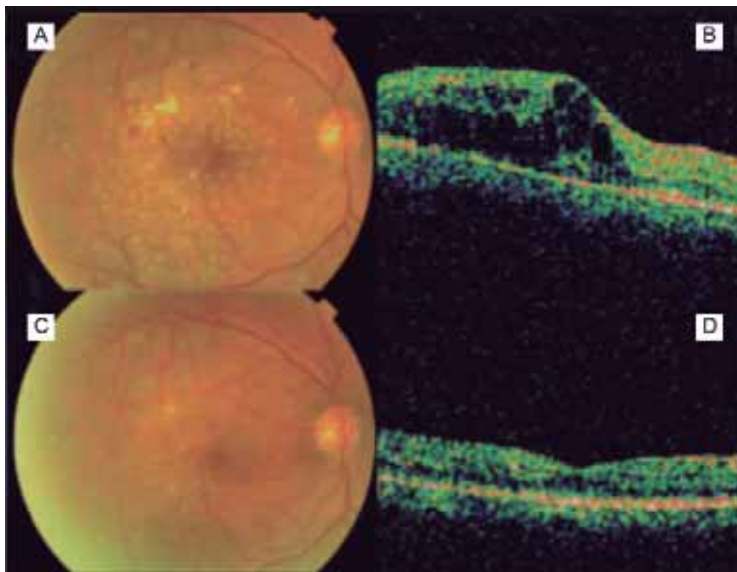


Figura 5 Tratamiento con triamcinolona intravítrea y fotocoagulación con láser en un paciente con edema macular diabético. (A) En la foto de fondo se aprecian exudados duros maculares y las huellas de láser en rejilla sobre la zona macular. Un mes antes del láser se le aplicaron al paciente 4 mg de triamcinolona intravítrea. (B) OCT realizada antes de la inyección de triamcinolona que muestra un edema de tipo quístico y un pequeño desprendimiento seroso subfoveal. (C) Aspecto de la retina 11 meses después del tratamiento. Los exudados están en regresión y se observan unas leves cicatrices de láser. (D) OCT realizado a los 11 meses del tratamiento en la que se aprecia una completa reducción del edema

también concluyó una mejoría en ganancia de agudeza visual y disminución del edema macular en pacientes del grupo de tratamiento con monoterapia de ranibizumab, respecto a única fotocoagulación con láser o láser más ranibizumab. El estudio RESOLVE evaluó la respuesta a ranibizumab dosis estandarizada comparada con placebo, demostrando una rápida y continua mejoría en la agudeza visual y sin efectos adversos considerables desde el primer mes de tratamiento con ranibizumab.³⁵ Los estudios RISE and RIDE evaluaron cada uno a 380 pacientes con edema macular diabético, en el que se trabajó con 3 grupos de tratamiento a base de ranibizumab, con dosis de 0.3 mg, 0.5 mg y placebo, obteniendo mejoría visual significativa y disminución de edema macular en el grupo de ranibizumab 0.5 mg, demostrando eficacia y seguridad en el tratamiento, dados los nulos efectos adversos a 1 y 2 años de seguimiento.³⁶

Actualmente, también se han realizando estudios con aflibercept (VGEF TRAP),³⁷ molécula que bloquea la actividad de todas las familias de VEGF, incluyendo los factores de crecimiento placentarios (PLGF1 y 2), de ahí su eficacia con menor concentración de fármaco, así como mayor duración; entre estos destacan el VIEW 1 y 2, así como el GALILEO, COOPÉRNICO y DA VINCI,^{38,39} realizados en pacientes con edema macular por oclusión venosa retiniana como por degeneración macular senil, con posibles aplicaciones futuras también para su uso en edema macular diabético.³⁹

Conclusiones

La diabetes es una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel mundial, teniendo especial incidencia y prevalencia en nuestra población mexicana. Como

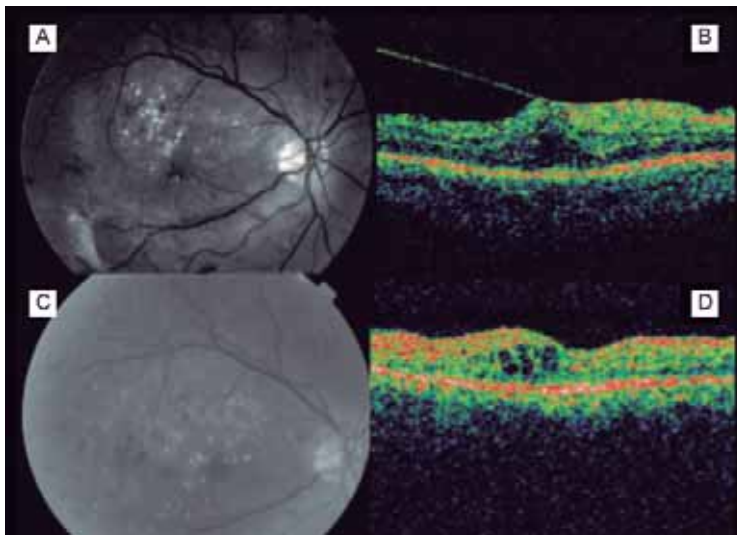


Figura 6 Tratamiento mediante vitrectomía de un paciente diabético con desprendimiento por tracción macular. (A) En la fotografía de fondo aparecen exudados duros maculares y pliegues con contracción focal en la arcada temporal inferior. (B) En el OCT se puede ver una banda que tracciona sobre la zona macular. (C) Aspecto de la mácula después de la vitrectomía. Los exudados están en regresión y han desaparecido los pliegues y la contracción focal de la arcada temporal inferior. (D) En el OCT se observa desaparición de la tracción, la mácula ha recuperado su configuración, aunque persiste un discreto acúmulo de líquido intraretiniano

parte del protocolo de abordaje de todo paciente diabético es indispensable la valoración oftalmológica oportuna para detectar las alteraciones relacionadas a esta enfermedad a nivel retiniano, como es el edema macular diabético, principal causal de baja visual en pacientes diabéticos, y la retinopatía diabética en sus diferentes estadios, principal causa de ceguera en pacientes diabéticos. Haciendo esto, se puede dar un tratamiento y seguimiento oportuno a los pacientes con esta afección, y llegar a ofrecer un tratamiento, de entre los conocidos

y mencionados en esta revisión, que revierta las alteraciones y favorezca la preservación de agudeza visual en los pacientes, reflejo tangible de una mejor calidad de vida para el paciente con diabetes mellitus.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Gabriele E. Lang. Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica* 2012;227(suppl 1):21-29 DOI:10.1159/000337156
- Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep*. 2012;12:346-354.
- Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 405-412.
- DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes in the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 317: 703-713.
- The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report n° 1. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1796-1806.
- Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 109: 920-927.
- Jonas JB, Kreising I, Sofker K, Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 57-61.
- Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an antivascular endothelial growth factor aptamer for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112: 1747-1757.
- Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS, Bankert JM. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006; 113: 1706-1712.
- Kimura T, Kiryu J, Nishiwaki H, Oh H, Suzuma K, Watanabe D et al. Efficacy of surgical removal of the internal limiting membrane in diabetic cystoid macular edema. *Retina* 2005; 25: 454-461.
- Patel JI, Hykin PG, Schadt M, Luong WY, Fitzke F, Gregor ZJ. Pars plana vitrectomy with and without peeling of the inner limiting membrane for diabetic macular edema. *Retina* 2006; 26: 5-13.
- Deissler HL, Lang GE. In vitro studies on the mechanism of action of VEGF and its inhibitors. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2008; 225: 623-628.
- Ho AC, Scott IU, Kim SJ, Brown GC, Brown MM, Ip MS, Recchia FM. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for diabetic macular edema: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2012;119:2179-2188.
- Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 1986; 93: 989-997.
- Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M et al. Proposed International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scales. *Ophthalmology* 2003; 110:1677-1682.
- Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 688-693.
- Pires I, Bernardes RC, Lobo CL, Soares MA, Cunha-Vaz JG. Retinal thickness in eyes with mild nonproliferative retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: comparison of measurements obtained by retinal thickness analysis and optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1301-1306.
- Gupta A1, Raman R, Sharma T. Optical coherence tomography in diabetic macular edema: sub-retinal fluid pattern and related risk factors. *Nepal J Ophthalmol*. 2014 Jan;6(1):123-4. doi:10.3126/nepjoph.v6i1.10786.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991; 98: 766-785.
- Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long term visual results. *Ophthalmology* 1991; 98: 1594-1602.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline. ETDRS report n° 19. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1144-1155.
- Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992; 99: 753-759.
- Tachi N, Ogino N. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 258-260.
- Yamamoto T, Akabane N, Takeuchi S. Vitrectomy for diabetic macular edema: the role of posterior vitre-

- ous detachment and epimacular membrane. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 369-377.
26. Stefanitou M, Aspiotis M, Kalegeropoulos C *et al.* Vitrectomy results for diffuse diabetic macular edema with and without inner limiting membrane removal. *Eur J Ophthalmol* 2004; 14: 137-143.
 27. Radetzky S, Walter P, Fauser S, Koizumi K, Kirchhof B, Joussen AM. Visual outcome of patients with macular edema after pars plana vitrectomy and indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242: 273-278.
 28. Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, Noma H, Mimura T, Suzuki M *et al.* Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112: 806-816.
 29. Inoue M, Takeda K, Morita K, Yamada M, Tanigawara Y, Oguchi Y. Vitreous concentration of triamcinolone acetonide in human eyes after intravitreal or subtenon injection. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 1046-1048.
 30. Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann JF, Benosman R *et al.* Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: Preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004; 111: 218-225.
 31. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized clinical trial comparing intravitreal Triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008; 115: 1447-1459.
 32. Liu X1, Zhou X2. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(19):3471-6.
 33. Mitchell P1 *et al.* The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):615-25. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.031.
 34. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do DV, *et al.* Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010;117:2146-51.
 35. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, Mitchell P, Sharp D, Wolf-Schnurrbusch UE, Gekkieva M, *et al.* Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33:2399-2405.
 36. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Schlottmann PG, Rundle AC, Zhang J, Rubio RG, Adamis AP, Ehrlich JS, Hopkins JJ; RIDE and RISE Research: Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013; 120: 2013-2022.
 37. F. Bandello a L. Berchicci a. Evidence for Anti-VEGF Treatment of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Res* 2012;48(suppl 1):16–20 DOI: 10.1159/000339843
 38. Sivaprasad S, Browning RC, Starita C. An open-label, one-year, noncomparative study to evaluate the safety and tolerability of intravitreal pegaptanib sodium in patients with diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2014 Aug 21;8:1565-71.
 39. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ, Vitti R, Ruckert R, Sandbrink R, Stein D, Yang K, Beckmann K, Heier JS: The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118: 1819-1826.