

SAVREMENI PRINCIPI LEČENJA DIJABETSKE RETINOPATIJE

Tatjana Šarenac

Klinika za oftalmologiju, Klinički centar "Kragujevac", Kragujevac

MODERN PRINCIPLES IN THE TREATMENT OF DIABETIC RETINOPATHY

Tatjana Šarenac

Ophthalmology Clinic, Clinical Centre "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

SAŽETAK

Diabetes mellitus (DM) je jedan od vodećih uzroka slepila radnoaktivnog stanovništva u svetu. Prema podacima iz 2009, dvesta miliona ljudi u svetu boluje od diabetes mellitus-a. Lečenje dijabetske retinopatije je veliki izdatak za svaku državu. Ta cena je samo jedna osmina troškova države za slepe osobe. Mnogo su veći gubici za državu u produktivnosti i kvalitetu života slepih osoba. Svetska incidenca DM kod odraslih iznosi oko sto sedamdeset jedan milion u 2000. godini, a smatra se da će 2030. godine taj broj iznositi oko trista šezdeset šest miliona. Prevalenca DR se povećava sa dužinom trajanja DM, poremećenim vrednostima glikemije i Hgb A1c, hipertenzijom, hiperlipidemijom, trudnoćom i bubrežnim oboljenjima. Dijabetski makularni edem je najčešći uzrok pada vidne oštine kod obolelih, a proliferativna forma dijabetske retinopatije je odgovorna za teža oštećenja vida. Svrha ovog rada je da prikaže protokole za lečenje dijabetske retinopatije i makularnog edema u vremenu ekspanzije farmaceutskih kuća i njihovih novih, još uvek nedovoljno ispitanih i skupih lekova. Laserfotokoagulacija je i dalje glavno sredstvo u borbi protiv okularnih komplikacija DM.

Ključne reči: oko; dijabetesna retinopatija; makularni edem; terapija laserom; koagulacija svetlošću.

UVOD

Diabetes mellitus (DM) je jedan od vodećih uzroka slepila radno aktivnog stanovništva zbog svoje komplikacije koja se naziva dijabetska retinopatija (DR). Prema podacima iz 2009. godine, oko dvesta miliona ljudi u svetu boluje od DM (1). U SAD oko šesnaest miliona ljudi boluje od DM, a od toga samo 50% njih zna da boluje od ove bolesti. Polovina od onih koji znaju da boluju od šećerne bolesti odlaze na redovne oftalmološke preglede. Diabetes mellitus je glavni uzrok slepila kod oko 8 000 ljudi svake godine u SAD i odgovoran je za povećanje stope slepila za 12% (2). Globalna prevalenca DM je sto sedamdeset jedan milion pacijenata u 2000. godini, a smatra se da će 2030. godine taj broj iznositi oko trista šezdeset šest miliona (3).

Svrha ovog rada je da prikaže savremene protokole za lečenje dijabetske retinopatije i dijabetesnog makularnog edema (ME) u vremenu ekspanzije farmaceutskih preporuka za korišćenje novih, nedovoljno ispitanih i

ABSTRAKT

Diabetes mellitus (DM) is one of the most common causes of blindness among the working population in the world. According to the data from 2009, 200 million people in the world are affected with diabetes mellitus. The treatment of diabetic retinopathy produces tremendous costs for every country, but it is only the eighth part of the countries' costs for blind persons. Much greater losses are the decrease of productivity and the low quality of blind persons' lives. The global prevalence of diabetes mellitus was 171 million in 2000. The trend of the disease will be increasing to 366 million in 2030. Prevalence grows with the duration of the disease, with disturbed glicemia and Hgb A1c level, uncontrolled hypertension, hyperlipidemia, pregnancy and renal diseases. Diabetic macular edema is the most common cause of the low visual acuity. Proliferative diabetic retinopathy is responsible for the greater complication. The main goal of this paper is to present modern protocols for the diabetic retinopathy treatment. Laser photocoagulation is the main instrument in the combat against hard complications of the diabetic retinopathy.

Keywords: eye; diabetic retinopathy; macular edema, laser therapy; light coagulation.

skupih lekova. Lečenje DR je veliki farmakoekonomski i socijalni izdatak za svaku državu, a ta cena je osmina troškova države za slepe osobe. Još veća cena i gubitak za svaku državu je smanjenje opšte produktivnosti i kvaliteta života slepih osoba (4). Prevalenca DR se povećava sa dužinom trajanja DM, nekontrolisanim glikemijama i HgbA1c, stepenom hipertenzije, hiperlipidemijskim statusom i gojaznošću (5). Dijabetesni makularni edem je najčešći uzrok pada vidne oštine, a proliferativna forma DR je odgovorna za gubitak vida. Laserfotokoagulacija (LFK) je i dalje kontrolisano, terapijsko sredstvo u neizvesnoj borbi protiv očnih komplikacija u evoluciji šećerne bolesti. Oflamološke komplikacije DM uključuju promene na rožnjači, neovaskularizaciju dužice, kataraktu, neuropatije, kao i dijabetsku retinopatiju. Dijabetska retinopatija predstavlja mikrovaskularnu komplikaciju DM. Panretinalna laserfotokoagulacija usporava progresiju slepila u znatnom broju pacijenata. Laserski tretman ME ne daje tako dobre rezultate. S obzirom na to da se govori o ulozi endotelijalnih faktora rasta u nastanku DR i ME, širom sveta se rade studije o

efikasnosti intravitrealnog davanja *antivascular endothelial factor* (VEGF) preparata i triamcinolona (3). Upotreba ovih preparata u našoj ustanovi nije dobila dozvolu Etičkog komiteta, kao i u mnogim drugim zdravstvenim ustanovama, a takođe je i veliki finansijski izdatak za državu. Sada se radi na uvođenju ovih lekova u protokolarno, kombinovano lečenje – laserfotokoagulacije i antiVEGF preparata u refraktnim teškim slučajevima dijabetске retinopatije i makularnog edema.

Klasifikacija dijabetске retinopatije prema *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) iz 1985. godine podrazumeva kategorizaciju makularnog edema i dijabetске retinopatije. Klasifikacije se zasnivaju na kliničkom nalazu, angiografiji i optičkoj koherentnoj tomografiji.

Klasifikacija ME

- bez makularnog edema
- sa makularnim edemom – zadebljanje retine veličine 1 dijametra papile (DP) od centra makule, sa postojanjem tvrdih eksudata
- klinički značajan makularni edem (CSME) – zadebljanje retine do 500 μ od centra makule sa tvrdim eksudatima ili zadebljanje retine veličine 1 dijametra papile (DP), čiji se deo nalazi na rastojanju manjem od 1 DP od centra makule (slika 1).

Korigovana oštrina vida nije direktno povezana sa makularnim nalazom i varira od 1,2 (DP) do osećaja svetla, pa se ne uzima kao kriterijum u proceni makularnog edema.

Angiografska klasifikacija ME

- fokalni ME – dobro definisano područje difuzije kontrasta koje je povezano sa pojedinačnim ili spojenim mikroaneurizmama
- multifokalni ME – sa nekoliko zona curenja kontrasta
- difuzni ME – definiše se kao područje hiperfluorescencije sa kasnim izlivom boje, koji je veći od 2DP, uključujuću i foveu žute mrlje. Obično se ispoljava bilateralno i asimetrično
- kombinovani ME – kombinacija fokalnog i difuznog ME

Klasifikacija ME prema Optic Coherence Tomography (OCT)

- na osnovu morfologije – E1, jednostavno zadebljanje makule; E2, cistoidno zadebljanje; E3, neuroepitelna ablacija retine
- na osnovu postojanja epiretinalne trakcije – T0, bez hiperreflektujuće linije, T1, postojanje linije, ali bez

izvijanja iste; T2, postojanje linije, ali sa izvijanjem; T3, anteroposteriorna trakcija

Međunarodna klasifikacija DR (GRDPG)

- bez znakova za DR
- srednja neproliferativna DR (NDPR) – prisustvo mikroaneurizmi sa manje od 20 intraretinalnih hemoragija u svakom kvadrantu, tvrdi eksudati, „cotton wool“, izvijugane vene u 1 kvadrantu na očnom dnu – NPDR (slika 1).



Slika 1. Srednja neproliferativna dijabetška retinopatija.

- teška neproliferativna DR – mikroaneurizme i hemoragije u sva četiri kvadranta, venska izvijuganost u dva kvadranta, i postojanje mikrovaskularnih anomalija (IRMA) u jednom kvadrantu
- proliferativna DR (PDR) – novoformirani krvni sudovi na očnom dnu i/ili retinalne i vitrealne hemoragije (slika 2).



Slika 2. Neproliferativna dijabetška retinopatija

Lečenje dijabetičke retinopatije

Lečenje dijabetičke retinopatije zavisi od tipa diabetes mellitus-a. Kod bolesnika sa DM tip 1 prvi pregled se vrši posle 3–5 godina od postavljanja dijagnoze. Ako ne postoje znaci za DR, redovne kontrole treba obavljati jednom godišnje. Posle 10–15 godina 25–50% pacijenata ima promene u smislu DR. Prevalenca DR raste na 75–95% posle 15 godina od početka bolesti, a posle 30 godina svi pacijenti imaju promene na očnom dnu (4). Kod bolesnika sa DM tipa 2 incidenca DR se povećava sa dužinom trajanja bolesti. Zbog toga posle 11–13 godina NDPR se uočava kod 23% pacijenata, posle 14–16 godina kod 41%, a posle 16 godina kod 60% obolelih od DM tipa 2 (4). Prvi pregled trebalo bi da se uradi u momentu postavljanja dijagnoze osnovne bolesti. Ukoliko ne postoje znaci za DR, kontrolni pregledi ovih bolesnika trebalo bi da se sprovede jednom godišnje ili posle dve godine od uspostavljanja dijagnoze. Ukoliko postoje promene koje ukazuju na DR, preglede, kontrole i intervencije treba sprovoditi prema ustaljenim protokolima. Na osnovu stepena DR i ME, određuje se učestalost kontrolnih oftalmoloških pregleda. Endokrinološka kontrola glikemije, hipertenzije, gojaznosti, poremećenog lipidnog statusa, kardiološkog i bubrežnog statusa sprovode se po ustaljenim protokolima. Trudnice bez znakova za DR imaju za 10% veću mogućnost za nastanak NPDR za vreme trudnoće. Ukoliko pre trudnoće imaju NPDR, 4% od njih dobijaju PDR. Posledice nelečene PDR su loše, ali ukoliko se kod takvih pacijenata pre trudnoće uradi PRP, promene na očnom dnu obično ne progrediraju za vreme graviditeta (6).

Opisano je pet kategorija bolesnika sa DM u smislu protokola za prevenciju i lečenje dijabetičke retinopatije:

1. Pacijenti bez postojanja znakova za DR – Predlažu se kontrolni pregledi oftalmologa jednom godišnje.

2. Blaga NDPR – Podrazumeva prisustvo mikroneurizmi temporalno od makule, sa edemom makule ili bez edema makule. Pregled kod oftalmologa treba obavljati jednom godišnje. Posebnu pažnju treba usmeriti ka bolesnicima koji imaju veliki broj mikroneurizmi oko foveove žute mrlje, na pacijente kod kojih nisu obavljani redovni kontrolni pregledi, na one koji su prevedeni s oralnih antidijabetika na insulinsku terapiju, kao i na trudnice. Kod trudnica kontrole treba obavljati na tri meseca, odnosno na šest meseci u prvoj godini posle porođaja (6).

3. Srednja NDPR – U ovoj fazi mogu da nastanu: ME, „cotton wool“ eksudati, retinalna krvarenja (RH), anomalije na venama (VA), intraretinalne mikrovaskularne anomalije (IRMA), prisutne u jednom do dva kvadranta očnog dna.

Kod ovih pacijenata se predlažu pregledi kod oftalmologa svakih šest meseci, a kod pacijenata sa DM

tipom 2 kontrole treba obavljati svaka 3 meseca. Nije neophodno da se uradi fluoresceinska angiografija (FA), kao ni panretinalna fotokoagulacija (PRP).

4. Teška NPDR – Stadijum je praćen prisustvom IRMA, RH, ME i VA.

Bolesnici sa ovim oblikom DR spadaju u grupu visokog rizika (50,2%) za nastanak PDR u periodu od 12 do 15 meseci (7). Za pacijente sa DM tip 1 i tip 2 kontrole oftalmologa treba obavljati svaka 2–4 meseca. Rana PRP mogla bi da se radi kod pacijenata sa lošom regulacijom osnovne bolesti, koji ne dolaze na redovne kontrole kod oftalmologa, kod onih koji imaju PDR na drugom oku, kao i kod onih koji su planirani za operaciju katarakte, kod trudnica ili onih koji planiraju trudnoću i kod onih koji na FA imaju velika polja ishemije. Osobe koje imaju DM tip 1, tešku NPDR i makularni edem, tretiraju se PRP-om. Kod osoba sa DM tip 2 i edemom makule, prvo se leči edem makule, a kasnije se radi PRP. Fotokoagulacija se radi na sledeći način: LFK jednog kvadranta, počev od nazalnog ili donjeg, i na kraju temporalnog kvadranta, LFK se radi svake 2–3 nedelje (8).

5. PDR sa providnim medijima – PDR se reko javlja kod pacijenta sa DM tip 1 u prvih 10 godina od početka bolesti, ali posle 15 godina učestalost PDR-a je 14–17%. Kod pacijenata sa DM tip 2 PDR se javlja u oko 3% pacijenata posle 11 godina od početka bolesti (9). Razvoj PDR-a kod ovih bolesnika je neposredno povezan sa dužinom bolesti. Lečenje PRP-om započinje se na 500 mikrona od PNO ili na 2DP od fovee. Aplikuju se pečati od 200 do 500 mikrona s razmakom od veličine jednog pečata, osim u zonama neovaskularizacije gde se postavljaju pečati jedan do drugog. Najčešće je potrebno da se aplikuje od 1 200 do 1 600 pečata u 2 ili 3 tretmana. Ako postoji i makularni edem prvo se radi LFK u smislu obezbeđivanja makule, pa potom PRP. Ako je indikovana hitna PRP oba tretmana se obavljaju u jednom aktu. Prvo se radi makularni deo, a posle nazalni deo retine. Prva kontrola se obavlja mesec dana posle PRP. Ukoliko ne dođe do povlačenja neovaskularizacije, ponavlja se PRP. Kontrole posle urađene PRP obavljaju se na 3–6 meseci. Ako ne dođe do povlačenja NVS, trebalo bi da se razmotri upotreba antiVEGF preparata na 4–6 nedelja ili da se bolesniku predloži vitreoretinalna operacija (8).

Posebni slučajevi dijabetičke retinopatije

- Ako postoji izražena vitreoretinalna adhezija, moguća je upotreba antiVEGF preparata uz vitreoretinalnu hirurģiju (RVH).
- Za dijabetičku tracionu papilopatiju je indikovana RVH
- Za tracionu makulopatiju – RVH
- Kod postojanja rubeoze dužice – intenzivna PRP.

PDR sa krvarenjem u staklastom telu – Kod

regmatogene ili kombinovane ablacije retine, indikovana je RVH; bez ablacije retine pacijenti se kontrolišu na 15 dana i to ultrazvučnim pregledom i kontrolom vida. Ukoliko nema poboljšanja indikovana je RVH posle 2–3 meseca, tj davanje intravitrealnih injekcija antiVEGF na 4 nedelje kod teških i perzistentnih krvarenja. Ukoliko ni posle 3 meseca ne dođe do poboljšanja indikovana je RVH.

PDR sa premakulnom retrohijaloidnim krvarenjem

– Indikovana je RVH posle 30 dana od trenutka nastanka.

PDR sa recidivirajućim krvarenjem u staklastom telu posle RVH – Ovo stanje je povezano sa ranim i kasnim komplikacijama operacije.

Rane komplikacije nastaju neposredno posle RVH, zbog disekcije fibrovaskularnih membrana ili usled disperzije krvi. Kod najvećeg broja pacijenata krv se resorbuje spontano za nekoliko dana ili nedelja, i smatra se da je važno da bolesnik što više pozicionira glavu u elevaciju. U ovim slučajevima kontrolni pregledi treba da se obavljaju na 15 dana (vidna oštrina, ehografski pregled). Ukoliko posle 2 meseca ne dođe do poboljšanja indikovana je reoperacija, i može preoperativno da se ordinira anti-VEGF preparat. On se primenjuje na 4–6 nedelja sa ehografskim kontrolama na 15 dana. Ukoliko posle ovih tretmana dođe do poboljšanja indikovana je intenzivna PRP.

Kasne komplikacije nastaju kod polovine operisanih (8), najčešće zbog krvarenja perifernog proliferativnog tkiva u predelu sklerotomije. Lečenje se sastoji u RVH. Prednja fibrovaskularna proliferacija s pojavom krvarenja u staklastom telu 1 do 7 meseci posle RVH nastaje usled proliferacije fibrovaskularne membrane sa periferije retine kroz hijaloidnu membranu do zadnje kapsule sočiva. Lečenje ove komplikacije je teško, pa je važno da se bolesnici sa većim rizikom (mladi pacijenti sa DM tip 1, teška retinalna ishemija, PDR bez odgovora na PRP, recidivirajući hemoftalmusi) pažljivo kontrolišu. Kod ovih pacijenata je neophodna PRP, a ukoliko to nije moguće, treba uraditi RVH sa presecanjem fibrovaskularnih membrana, parcijalnom lensektomijom, endolaserfotokoagulacijom krvnih sudova. Ukoliko postoji trakciona ablacija retine, neophodna je periferna retinotomija sa instalacijom silikonskog ulja.

PDR sa ablacijom mrežnjače – Ukoliko postoji trakciona ablacija retine koja zahvata makulu neophodna je RVH±TAIV, a kod regmatogene ablacije ili kombinovane (regmatogena sa trakcionom), neophodno je da se u prvih 48 h izvrši RVH silikonskim uljem.

Neovaskularni glaukom – Rana faza neovaskularnog glaukoma leči se antiglaukomatoznom lekovima uz cikloplegike i kortikosteroide ili upotrebom anti-VEGF preparata (subkonjunktivno ili intrakameralno). Obavezno je, ukoliko uslovi dozvoljavaju, da se uradi PRP. U kasnoj

fazi leči se hirurški (trabekulektomija uz upotrebu antimetabolita ili drenažnih implanta) i ciklokrioterapijom, a u krajnjoj fazi davanjem retrobulbarnih injekcija alkohola, evisceracijom ili enukleacijom.

Zrela staračka skrama – Kod pacijenata koji boluju od DM-a i kod mlađih od 65 godina postoji 3–4 puta veća mogućnost za nastanak katarakte. Skramu ne treba operisati sve dok postoji mogućnost vizuelizacije očnog dna. Smatra se da se nalaz na očnom dnu pacijanata sa DR pogoršava u periodu od tri meseca posle operacije katarakte (10). Postoperativno je važno da se što ranije obavi pregled očnog dna kako bi se sprovelo odgovarajuće lečenje.

Dijabetički makularni edem – Kod ovog patološkog stanja je veoma važna korekcija glikemije, arterijske tenzije, lipidnog statusa i telesne težine. Podaci ukazuju na loš ishod lečenja makularnog edema kod pacijenata kod kojih postoji poremećeno metaboličko stanje (11, 12). Medikamentno lečenje ME podrazumeva intravitrealno aplikovanje triamcinolona ili bevacizumaba. Neke studije predlažu prvo davanje triamcinolona intravitrealno, a prema mišljenju nekih LFK je prvi u tretmanu. Pored toga intravitrealno davanje bevacizumaba (rekombinantna humana AT) je i dalje u 2. fazi kliničke, prospektivne, randomizirane, multicentrične studije. Do sada je pokazano da znatno smanjuje ME, ali studija još nije prošla 3. fazu kliničkog ispitivanja (13). Prema rezultatima Diabetic Retinopathy Clinical Research Network posle multicentrične, randomizirane, kliničke studije u toku koje su poređeni efekti LFK i intravitrealne injekcije triamcinolona u lečenju ME, data je prednost primeni LFK zbog manje neželjenih efekata (katarakta, glaukom) (14). Primenom LFK kod pacijenata sa ME za 50% se umanjuje opasnost od redukcije oštrine u periodu od tri godine (15). Zbog toga je preporučljivo da se uradi ranije, jer je uočen slabiji terapijski efekat kod bolesnika koji već imaju znatno smanjenu vidnu oštrinu. Laserski tretmen ME je indikovano do 6 nedelja pre PRP (10). Vitrektomija ima važno mesto u lečenju težih formi ME jer se smatra da presecanje vitreomakularne trakcije smanjuje ME i poboljšava oštrinu vida. Ova operacija se preporučuje kod bolesnika sa CSME i difuznim ME.

Fokalni makularni edem – Kod ove vrste edema indikovana je fokalna LFK. Ukoliko je edem u makuli veći od 400 μ , trebalo bi da se primeni TAIV ili anti VEGF, a posle toga LFK. RVS se primenjuje u stanjima trakcije staklastog tela na makulu.

Difuzni makularni edem – Za lečenje difuznog ME je indikovano „grid“ LFK. Vršiti se direktna laserfotokoagulacija mikroaneurizmi, i ishemičnih i zadržanih delova retine. Postoje i modifikacije ovog načina lečenja koje se sastoje u kombinaciji sa intravitrealnom aplikacijom TA ili anti VEGF. Posle rezolucije edema, LFK se ponovo radi u predelima „curenja“ na FA. Ukoliko ne

dođe do poboljšanja, indikovana je ponovna upotreba anti VEGF. Ako i posle toga ne dođe do poboljšanja jedini preostali modalitet lečenja je operacija.

Cistoidni makularni edem – Cistoidni makularni edem sa vitreoretinalnom trakcijom je indikacija za RVS bez presecanja ILM. Ukoliko posle 6 meseci od lečenja ne dođe do poboljšanja, indikovana je RVS sa presecanjem unutrašnje granične membrane. U krajnoj fazi ove vrste edema makule primena anti VEGF i TAIV može da bude korisna.

Ishemijski makularni edem – Stanje proširenja avaskularne fovealne zone od 1DP od centra makule je vrlo refrakturno na sve oblike lečenja. Najčešće se ispod ishemijskog edema u makuli nalazi subretinalna neovaskularna membrana. Anti-VEGF preparati u nekim slučajevima ove vrste edema mogu da dovedu do povlačenja subretinalne neovaskularne membrane, ali i do značajnog smanjenja vida.

SKRAĆENICE

CSME – clinical significant macular edema

DM – diabetes mellitus

DP – dijametar papile

DR – dijabetička retinopatija

FA – fluorescenska angiografija

LFK – laserfotokoagulacija

ME – makularni edem

OCT – Ocular coherence tomography

PRP – panretinalna laserfotokoagulacija

RVH – retinovitrealna hirurgija

TAIV – intravitrealno davanje triamcinolona

VEGF – vascular endothelial growth factor

LITERATURA

- International Diabetes Federation: Diabetes Atlas 4th ed. Brussels: IDF, 2005.
- Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXII: the twenty five year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmol* 2009; 116: 497–503.
- Ockrim Z, Yorston D. Managing diabetic retinopathy. *British Medical J* 2010; 341: 5400.
- Bhavsar AR, Drouilhet JH. Retinopathy, diabetic, Background. Available from: emedicine.medscape.com/viewarticle/1225122-print.htm (last updated 2009 October 06; accessed 2010 May 31).
- Quresh M, Mark CG, Tien YW. Management of diabetic retinopathy. *JAMA* 2007; 298: 8.
- Klein BE, Moss SE, Linton KL. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990; 13(1): 34–40.
- Verdaguer TJ. Clasificación de la retinopatía diabética. In: Alfaro V, Gomez-Ulla F, Quiroz-Mercado H, Figueroa MS, Villalba SJ. *Retinopatía diabética. Tratado médico quirúrgico*. Madrid: MacLine SL, 2006; 3: 43–50.
- Pareja-Rios A, Serrano G, Marrero-Soavedra MD, et al. Guidelines of clinical practice of the SERV: management of ocular complications of diabetes. Diabetic retinopathy and macular oedema. *Arch Soc ESO Oftalmol* 2009; 84: 429–50.
- Bhavsar AR, Atebara NH, Drouilhy JN. Retinopathy, diabetic, proliferative. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1225210-overview> (updated Septembar 7, 2006; accessed February 17, 2009).
- Jurecka T, Batkova Z, Ventruba J, Synek S. Macular edema after cataract surgery in diabetic patients with retinopathy. *Cesk Slov Oftalmol*. 2007; 63: 274–84.
- Mavrikakis E, Lam WC, Khan BU. Macular edema, diabetic: treatment and management. Available from: <http://emedicina.medscape.com/article/1224138-overview> (updated October 10.2011; accessed March 2011).
- Chew EY, Klein ML, Ferris FL, et al. Association of elevated serum lipids with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1079–84.
- Cunningham ET, Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmol* 2005; 112: 1747–57.
- Avitabile T, Longo A, Reibaldi A. Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 695–702.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report Number 2. *Ophthalmol* 1987; 94: 761–74.