

ROLUL TEHNOLOGIEI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL RETINOPATIEI DIABETICE

The role of technology in the diagnosis and treatment of diabetic retinopathy

Șef Lucr. Dr. Horia T. STANCA

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

Diabetul zaharat (DZ), o boală metabolică cronică, reprezintă o problemă majoră de sănătate publică din cauza complicațiilor asociate (1). Una dintre complicațiile majore ale DZ este retinopatia diabetică (RD), care este o cauză importantă de alterare severă a vederii, prevenibilă însă prin măsuri specifice. În Statele Unite, RD este cauza principală de cecitate la vârstele cuprinse între 20 și 64 de ani. De asemenea, 80% dintre pacienții cu DZ care au peste 20 de ani de boală sunt frecvent diagnosticați cu RD. Cel puțin 90% dintre cazurile noi de RD prezintă ameliorare structurală și funcțională după instaurarea unui tratament adecvat (3).

RD este o complicație microvasculară comună care se dezvoltă în timp. Stadii avansate de RD, incluzând retinopatia diabetică proliferativă (RDP) și edemul macular diabetic (EMD), determină, fără tratament, scăderea acuității vizuale până la orbire (4). Studii epidemiologice au arătat că aproximativ 1 din 3 persoane cu DZ are RD și 1 din 10 are RDP sau EMD (5-7).

Din perspectiva sănătății publice, pierderea de vedere determinate de RD poate fi prevenită printr-o atitudine bazată pe dovezi medicale certe cu atestare largă. Această abordare secvențială are mai multe componente: în primul rând informarea medicală adecvată și țintită spre grupuri populaționale, prin sporirea cunoștințelor publicului; în al doilea rând, realizarea de programe de screening bine implementate la nivel comunitar sau național, pentru toate persoanele cu DM; în al treilea rând, facilitarea prezentării din timp a cazurilor mai avansate de RD; și în final, instituirea unui tratament adecvat

pentru formele de RD avansată, precum RDP și EMD (8-10).

Examenul oftalmologic al pacientului diabetic este absolut obligatoriu și trebuie să se supună unor protocoale de urmărire agreate de către oftalmolog și medicul diabetolog curant. Oftalmologia este o specialitate aparte, complet dependentă de aparate optice, iar evoluția tehnologică în acest domeniu a influențat major progresul în diagnosticarea și tratarea unor afecțiuni oculare considerate iremediabile în trecutul nu foarte îndepărtat.

În situația recomandării examenului oftalmologic la un pacient cunoscut cu DZ, istoricul medical și examenul clinic includ evaluarea simptomelor vizuale, determinarea acuității vizuale, măsurarea tensiunii intraoculare, uneori chiar gonioscopie – evaluarea optică a unghiului camerular (când există indicație), biomicroscopia segmentului anterior și examinarea fundului de ochi. În istoricul medical trebuie menționate pe lângă simptomelor vizuale relatate de către pacient, statusul glicemic (hemoglobina A1c) și profilul medical general (ex. sarcina, tensiunea arterială, nivelul de lipide serice, statusul renal).

Examinarea retinei pentru determinarea unor potențiale leziuni specifice RD se poate face prin: oftalmoscopie directă sau indirectă, examinarea biomicroscopică a fundului de ochi cu lentile specifice de contact sau non-contact și fotografia polului posterior. Tehnologia foto include în prezent sisteme digitale de mare rezoluție, care pot captura imagini ale fundului de ochi cuprinse între 30° și 210°, în format bidimensional sau tip stereofotografie. Capturile se pot realiza pe pupilă dilata-

tă (recomandabil) sau nedilatată. Imaginile fotografice se pot combina sau nu cu tomografia în coerență optică (OCT).

OCT-ul este considerat cea mai sensibilă metodă de detecție și evaluare a EMD (4). Scanarea hărții retiniene este utilă pentru localizarea zonei de îngroșare retiniană; scanarea unei singure linii este utilă în detalierea unor modificări morfologice specifice din EMD, precum chiste intraretiniene, lichid subretinian sau decolare și tracțiune vitreo-retiniană. Cu toate acestea, din cauza costurilor ridicate ale echipamentelor de imagistică, precum și a cerinței de pregătire calificată a oftalmologilor, evaluarea EMD prin intermediul OCT este în prezent considerată posibilă doar în țările cu resurse ridicate. Fotografia fundului de ochi rămâne o modalitate eficientă de înregistrare a activității bolii și este, de asemenea, utilă pentru a determina cu acuratețe severitatea leziunilor. Tehnicile de evaluare fotografică a pacienților diabetici ar trebui să fie fezabile pentru țările cu resurse reduse sau intermediare. Angiofluorografia (AFG) nu este necesară pentru a diagnostica RD, RDP sau EMD, toate acestea fiind diagnosticate prin examinarea instrumentală a polului posterior. Cu toate acestea, trebuie menționat că AFG poate fi utilizată în ghidarea evaluării zonelor de non-perfuzie retiniană, identificarea pre-zenței neovascularizației retiniene și a microanevrismelor sau a non-perfuziei capilare a regiunii maculare în EMD. De asemenea, în unele cazuri, AFG poate fi utilă pentru a diferenția anomaliile microvasculare intraretiniene de neovasele observate în RDP (11).

Tomografia în coerență optică (OCT)

Introducerea tomografiei în coerență optică (OCT) în 1991 (12) și evoluția acesteia în timp au revoluționat imagistica retiniană. OCT-ul este unic, deoarece este comparabil cu microscopia histologică în imagistica retinei. În prezent, OCT-ul este o modalitate imagistică esențială care nu are alternativă în practica clinică în gestionarea obiectivă și cantitativă a afecțiunilor vitreo-retiniene, inclusiv maculopatia diabetică (12,13).

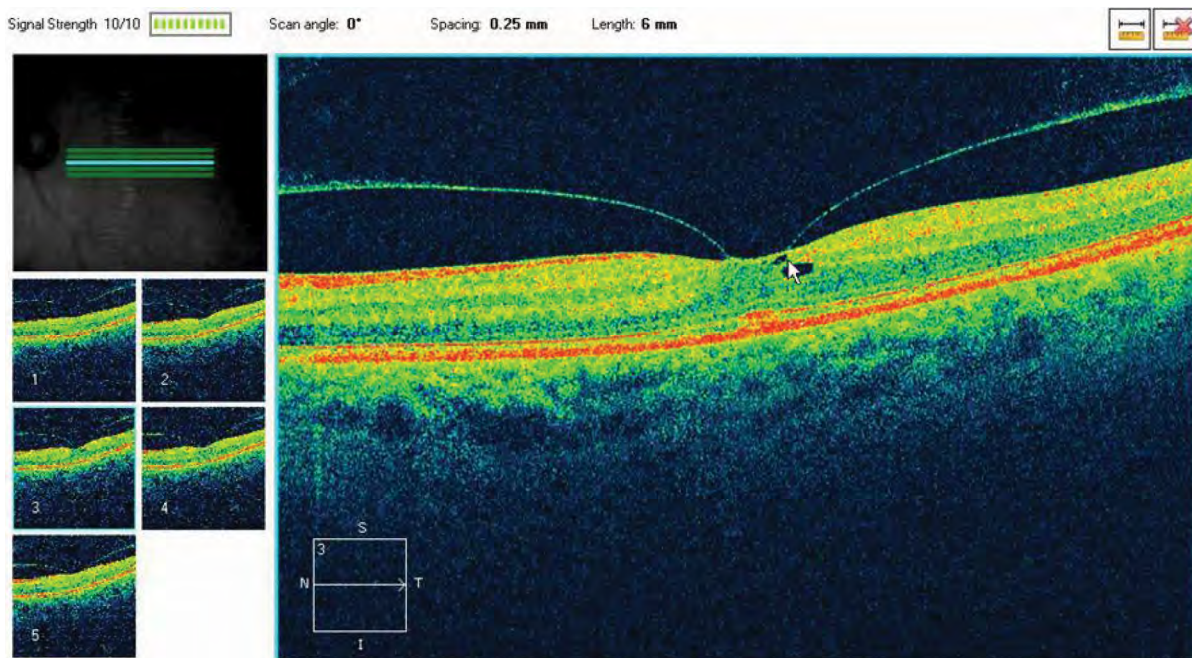
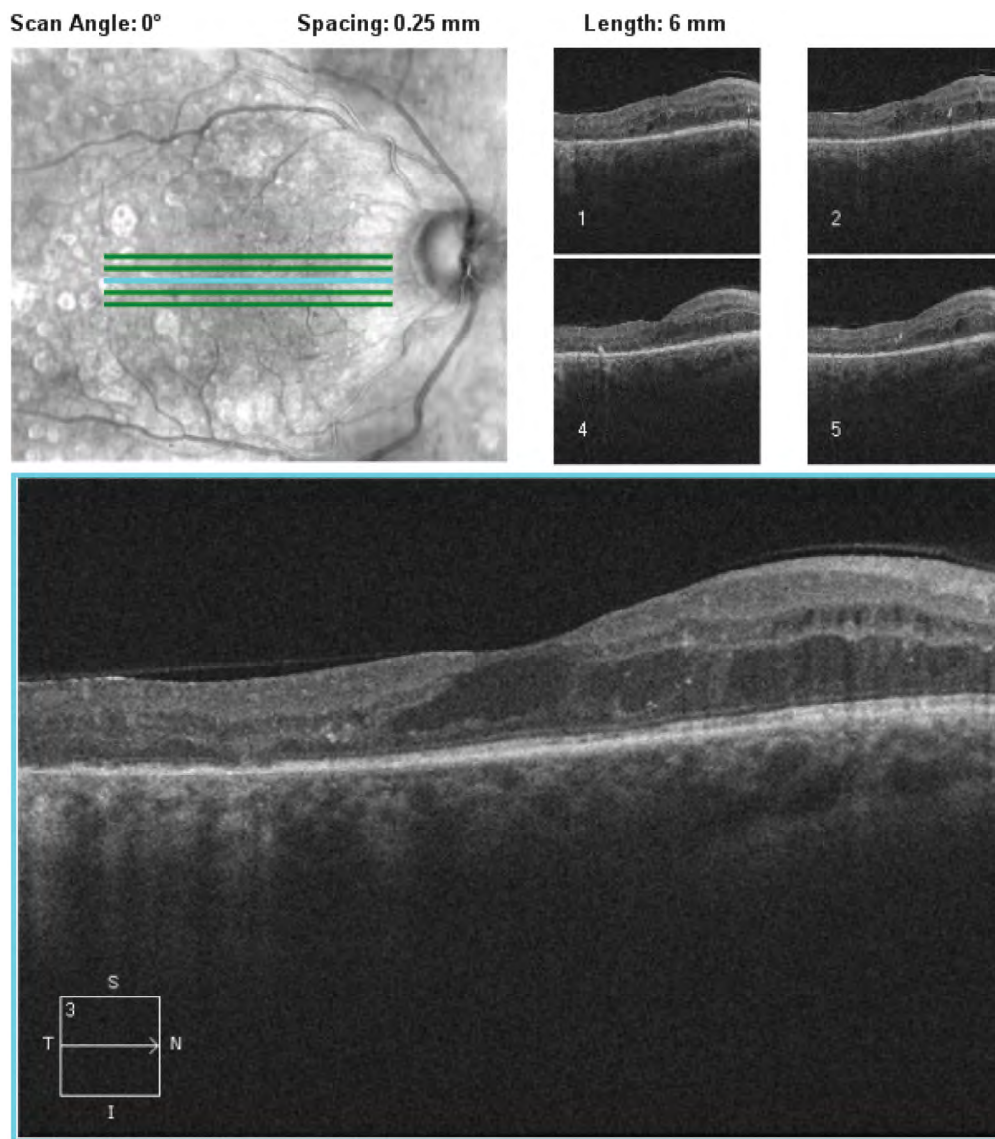
OCT-ul permite obținerea imaginilor în secțiune transversală (tomograme) de înaltă rezoluție (câțiva microni) ale retinei umane într-un mod noninvasiv (14). Morfologia retinei este reconstruită pe baza analizei luminii retrodifuzate sau reflectate. Spre deosebire de fotografia clasică a fundului de ochi realizată cu sistemele tip fundus camera, OCT-ul oferă și informații despre profunzimea tisulară de la care provine lumina dispersată. Dacă lumina este reflectată de straturile retiniene mai profun-

de, ea trebuie să parcurgă un drum mai lung pentru a reveni la detector în comparație cu lumina reflectată din straturile mai superficiale. Această caracteristică face posibilă determinarea cu precizie din ce zonă de adâncime retiniană (strat histologic retinian) provine semnalul specific. Prin urmare, OCT-ul se aseamănă cu imagistica ultrasonică, singura diferență constând în utilizarea luminii în loc de ultrasunete. Razele laser infraroșii conferă OCT-ului o rezoluție axială mai mare în comparație cu oricare alte tehnici imagistice utilizate în prezent în medicina clinică.

Din punct de vedere tehnic orice aparat OCT conține un biomicroscop sau o fundus camera, o fibră optică cu sursă de lumină o diodă superluminescentă (810-1050 nm), un separator de fascicol luminos și o oglindă mobilă sau un spectrometru. De-a lungul timpului tehnologia OCT a evoluat de la varianta „Time Domain” (TD), la „Spectral Domain” (SD) ajungând astăzi la „Swept Source” (SS), variante tehnice ce au permis creșterea vitezei de achiziție a imaginilor, îmbunătățirea semnificativă a rezoluției axiale, eliminarea artefactelor, elaborarea unor protocoale de diagnostic și monitorizare mai sofisticate. Dacă OCT-urile TD realizau 400 scanări tip unidimensional/secundă cu o rezoluție axială de 10 microni, cele SD au ajuns să performeze cu 80.000 scanări tip unidimensional/secundă cu o rezoluție axială de 4 microni. Aparatele cele mai noi din gama SS au o viteză de 100.000 scanări tip unidimensional/secundă, iar rezoluția axială este de aproximativ 5 microni, profunzimea și amplitudinea imaginilor fiind însă superioare celorlalte echipamente.

Utilizarea OCT-ului în maculopatia diabetică

OCT-ul permite măsurarea precisă a grosimii maculare. Astfel, facilitează detectarea edemului macular, care este principala caracteristică patologică a maculopatiei diabetice. Aceasta este definită ca orice îngroșare retiniană detectabilă datorită acumulării de lichid (raportul ETDRS nr. 10, 1991). Edemul poate fi simetric sau poate implica doar un sector al regiunii maculare. De obicei, începe ca o leziune focală și progresează spre un aspect mai difuz. În unele cazuri, marginile maculare pot fi îngroșate, chiar dacă conturul centrului foveal rămâne normal. Edemul persistent al retinei care determină necroza celulelor Müller duce la formarea cavităților chistice, localizate în



principal în retina externă (fibrelor lui Henle și stratul plexiform extern) și, uneori, și în stratul plexiform intern. În cele mai avansate stadii de edem macular persistent, mai multe chisturi centrale pot conflua formând o cavitate mare hiporeactivă, cu îngroșarea semnificativă a foveei. Prin urmare, principalele caracteristici ale edemului macular în OCT, în afară de grosimea crescută a retinei, includ spații intraretiniene cu reflectivitate redusă, dezințegritatea structurii stratificate retiniene și, de obicei, dispariția depresiunii foveale centrale. În unele cazuri, fluidul poate fi identificat sub retina neurosenzorială (15). Tomogramele OCT pot releva, de asemenea, exudate dure și hemoragii, ca mici depozite hiperreflective cu con de umbră posterior.

Capacitatea de a evalua interfața vitreo-retiniană este o caracteristică unică a OCT-ului. Prin tomografie se poate determina existența tracțiunii maculare (tangențiale sau antero-posterioare), care poate juca un rol determinant sau agravant în apariția și dezvoltarea edemului macular (16,17). Tracțiunea poate fi indusă de anomalii ale interfeței vitreo-retiniene, cum ar fi decolarea posterioară incompletă a vitrosului (DPV) sau prezența unor membrane epiretiniane (MER).

Dacă hialoida posterioară este subțire și este ușor detașată de suprafața maculară, acesta nu este vizibilă la examinarea oftalmoscopică, dar poate fi cu ușurință detectată de OCT. Același lucru este valabil și pentru

MER; dacă este subțire și nu provoacă o deformare importantă a retinei, aceasta poate fi vizualizată doar utilizând OCT-ul.

Detectarea tracțiunii maculare semnificative clinic poate afecta managementul terapeutic al EMD. Eliberarea chirurgicală a tracțiunii prin vitrectomie posterioară poate fi cea mai bună opțiune de tratament în situațiile respective (18). Din acest motiv evaluarea interfeței vitreo-retiniene este un pas esențial în analiza regiunii maculare la pacienții cu retinopatie diabetică. Mai mult decât atât, OCT-ul funcționează bine nu doar ca instrument de diagnostic în tracțiunea maculară, dar poate fi utilizat și pentru a monitoriza rezultatele morfologice postoperatorii. De asemenea, poate ajuta și la identificarea complicațiilor postchirurgicale ale vitrectomiei, precum dezlipirea de retină, apariția MER și/sau a găurii maculare lamelare. Diferențierea OCT a țesuturilor se face în funcție de reflectivitatea acestora. Astfel decolarea posterioară de vitros (DPV) se prezintă la scanarea OCT drept o linie orizontală sau oblică, mediu sau hiperreflectivă, în cavitatea vitreană, care este hiporeactivă, deasupra retinei sau inserându-se în aceasta. Membrana epiretiniană (MER) pe scanările OCT se prezintă ca o linie hiperreflectivă situată pe suprafața retinei. Poate duce la creșterea grosimii maculare, la pierderea depresiunii foveale și la formarea spațiilor chistice intraretiniene sau pseudo-găurilor. Distincția dintre MER și DPV se face de

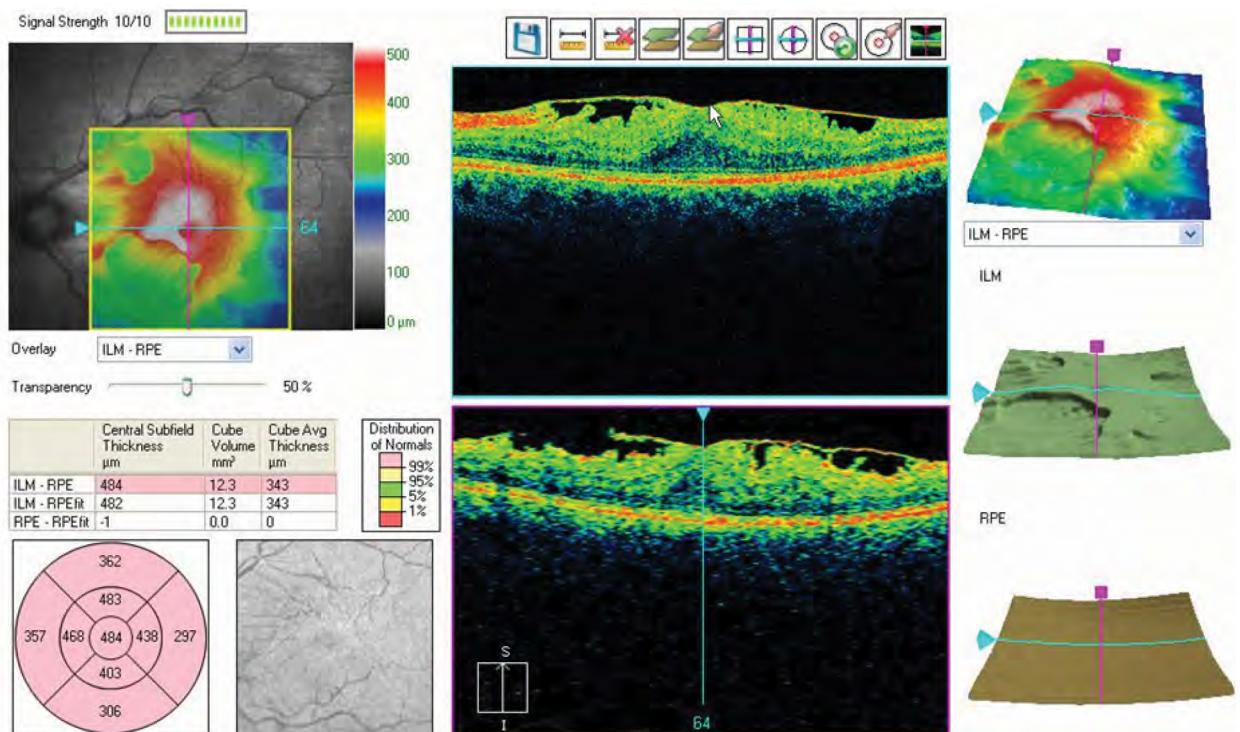


FIGURA 3. Aspect OCT: Tracțiune tangențială asupra regiunii maculare prin membrană epiretiniană

obicei pe baza reflectivității. Aceasta din urmă are de obicei o reflectivitate mai mică și un aspect mai puțin consistent decât membrana preretiniară, care reprezintă țesut fibrotic. Trebuie menționat că OCT-ul este complementar scanării cu ultrasunete în evaluarea interfeței vitreo-retiniene. Scanările cu ultrasunete oferă o imagine mai extinsă a patologiei vitreene, dar cu costul unei rezoluții mai mici. OCT, pe de altă parte, oferă o imagine mai detaliată a interfeței vitreo-retiniene, dar limitată la o zonă relativ îngustă. Deoarece OCT-ul folosește lumină pentru analizele specifice, dacă mediile optice sunt opacificate, iar fundul de ochi nu poate fi vizualizat, secțiunile transversale retiniene nu se vor mai realiza. Limitările sunt similare cu cele asociate cu oftalmoscopia și AFG. Cu toate acestea, uneori, imaginile OCT pot fi obținute în cazuri în care evaluarea retinei prin oftalmoscopie/biomicroscopie este imposibilă, pentru că lumina infraroșie a OCT-ului penetrează mai bine prin medii opace comparativ cu lumina vizibilă. O altă valoare particulară extrem de importantă a OCT este posibilitatea fiabilă și reproductibilă de măsurare a grosimii retiniene. Folosind hărți ale grosimii retinei, este posibilă monitorizarea progresiei EMD și evaluarea rezultatelor tratamentului după fotocoagulare laser, injecții intravitreene cu agenți anti-VEGF și/sau steroizi sau vitrectomie. Rezultatele obținute pot fi comparate cu bazele de date normative. Datorită hărților de evaluare a grosimii retiniene, nu doar edemul (îngroșarea), ci și atrofia (subțierea) pot fi detectate. Atrofia retiniană duce la lipsa ameliorării sau chiar scăderea vederii după rezoluția edemului.

Din nefericire, OCT nu furnizează informații directe cu privire la modificările funcționale și dinamice din structurile și vascularizația retiniană și coroidiană inclusiv viteza fluxului sanguin, distincția dintre arterele aferente și venele eferente, sau identificarea modificărilor de permeabilitate vasculară (20). Prin urmare, angiografia cu fluoresceină (AFG) și angiografia cu verde indocianină (ICGA) încă rămân modalitățile imagistice standard de vizualizare a vaselor de sânge și a modificărilor dinamice din cadrul vascularizației retiniene. AFG și ICGA prezintă limitări; necesită administrarea intravenoasă a colorantului, sunt consumatoare de timp (până la 20 de minute) și nu sunt capabile să furnizeze imagini topografice 3-dimensionale (3-D). Mai mult, imaginile sunt de rezoluție joasă și cuantificarea constatărilor este dificilă.

Angiografia OCT (OCTA)

Introducerea angiografiei OCT a rezolvat aceste probleme furnizând rapid și non-invaziv imagini 3-D de înaltă rezoluție a vascularizației și structurilor retiniene și coroidiene. Deasemenea OCTA oferă informații cantitative credibile folosind algoritmi de analiză reproductibili (21-27). Tehnologia OCTA compară scanări consecutive, repetate și presupune că singurele structuri aflate în mișcare din retină sunt celulele sangvine din interiorul vaselor. Aceste contraste în schimbare sunt interpretate ca vase de sânge în imaginile finale. Tehnologia este suprasensibilă la mișcări oculare minime și necesită cooperarea pacientului pentru menținerea fixației în timpul scanării, făcând ca timpul de achiziție al imaginii să fie destul de imprecizabil (28). Introducerea unor echipamente de scanare de viteză mai mare, a dispozitivelor de urmărire a mișcărilor globilor oculari (tip eye trackers) și dezvoltarea protocoalelor software a corectat semnificativ limitările anterioare (28,29). Hărțile OCTA furnizează angiograme de la diferite niveluri de segmentare. Regiunile cel mai frecvent utilizate, în mod tipic furnizate automat de programul OCTA, sunt plexul capilar superficial (superficial capillary plexus – SCP) care este rețeaua capilară cuprinsă în stratul celulelor ganglionare și/sau stratul de fibre nervoase; plexul capilar profund (deep capillary plexus – DCP), ce constă în rețeaua capilară din stratul nuclear intern (INL) și/sau stratul plexiform extern și coriocapilară (CC).

Regiunea externă retiniană (de fotoreceptori) nu prezintă vascularizație. În ochii sănătoși, o densitate mai mare a vascularizației este observată în straturile interne comparativ cu cele externe. În plus, diferite niveluri de scanare personalizate și setări manuale sau automate pot fi utilizate pentru a se adapta preferințelor utilizatorului. Astfel OCTA segmentată manual și folosind softul de eliminare a artefactelor de proiecție (projection resolved – PR) poate distinge o rețea vasculară diferită de SCP și DCP care se numește plexul capilar mijlociu (MCP) (30,31). Retinopatia diabetică (RD) reprezintă o serie de modificări vasculare ce implică diferite straturi retiniene. Acest lucru poate conduce la complicații vizuale serioase inclusiv edem macular, ischemie maculară și neovascularizație. Până recent, AFG era singura modalitate imagistică disponibilă clinic pentru studiul diferitelor stadii de RD. Folosind OCTA, este acum posibilă vizualizarea caracteristicilor vasculare, atât morfologic cât și din punct de vedere al distribuției în diferitele straturi retiniene. Cu toate că evaluarea morfologică și calitativă a modificărilor vasculare ne poate ajuta să înțelegem mai bine

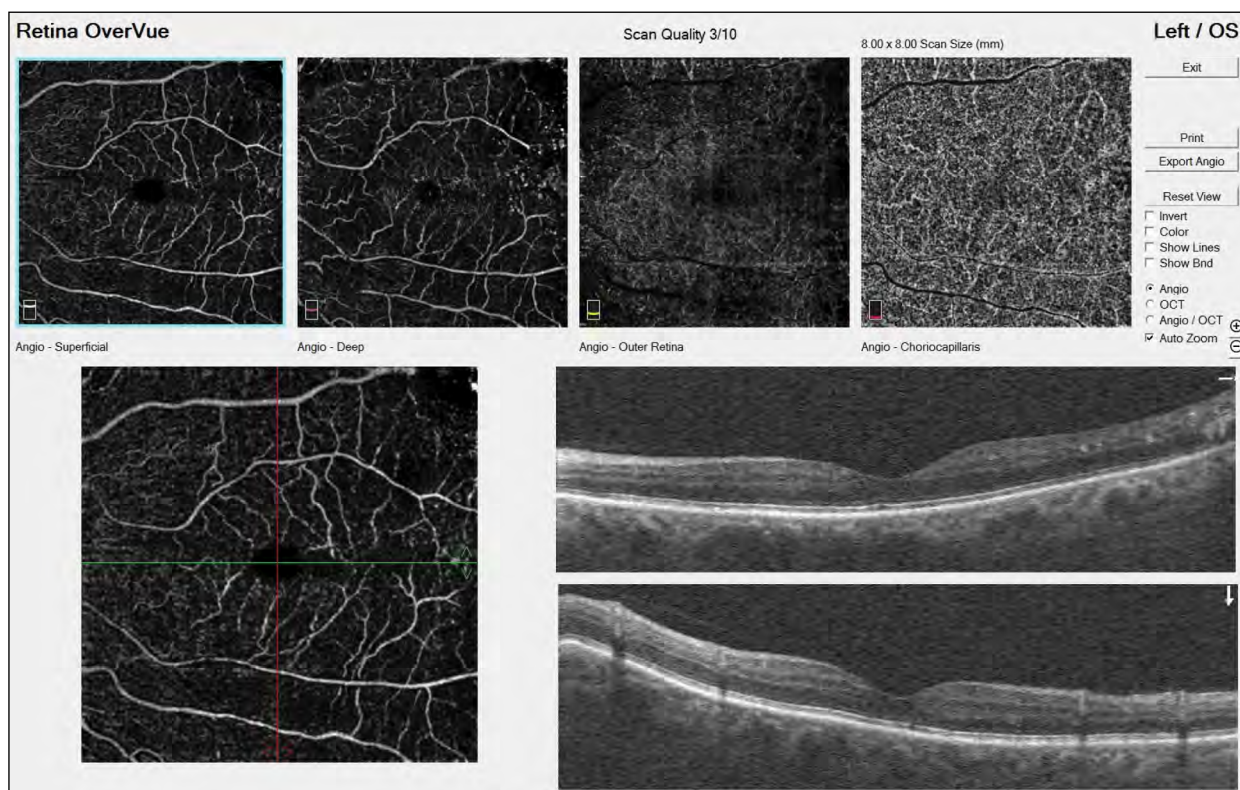


FIGURA 4. Aspect AngioOCT: modificări la nivelul plexului capilar profund (DCP) la un pacient diabetic

procesele fiziopatologice, să determinăm activitatea bolii, ne oferă posibilitatea unui tratament adecvat cu urmărirea totodată a evoluției afecțiunii, multe dintre caracteristicile importante ale RD precum cuantificarea colapsului vascular, a ramificațiilor vasculare, a numărului (densității) de vase, a tortuozității acestora și a vitezei fluxului sanguin sunt încă în stadii investigaționale. Evaluarea modificărilor vasculare prin OCTA pot fi utilizate în evaluarea fiziopatologică, predicția, diagnosticul, stadializarea, evaluarea răspunsului la tratament și urmărirea RD (21-27).

Atitudinea clinico-terapeutică în retinopatia diabetică

S-au elaborat numeroase protocoale clinico-terapeutice în ceea ce privește gestionarea specifică a RD. În principiu, controlul medical sistemic este critic pentru toți pacienții diabetici cu sau fără RD. Recomandările medicale includ menținerea controlului glicemic cu realizarea unui nivel al hemoglobina A1c mai puțin de 7,0%, tratamentul hipertensiunii arteriale sistemice și al dislipidemiei.

Alături de aceste elemente de conduită generale există bineînțeles și abordările specifice oftalmologice în

prezența unor leziuni specifice care necesită tratament. Cele trei mari categorii de terapii, care se adresează pacienților cu boală oculară diabetică sunt: tratamentul laser, injecțiile intravitreene cu agenți anti-VEGF și chirurgia vitreo-retiniană.

Tratamentul laser în retinopatia diabetică

Laserele au devenit disponibile pentru aplicațiile oftalmologice la sfârșitul anilor '60 și au devenit mai frecvent utilizate în anii 1970. Tratamentul de fotocoagulare laser a retinei pentru retinopatia diabetică a devenit un standard de îngrijire de la publicarea rezultatelor Studiului Retinopatiei Diabetice (DRS) la sfârșitul anilor 1970 (32). Acest studiu a arătat o mare reducere a pierderii severe de vedere în boala proliferativă de risc înalt atât pentru fotocoagularea laser xenon, cât și pentru cea cu argon (33). Tehnologia laser a evoluat semnificativ de-a lungul a patruzeci de ani de experiență clinică trecând de la fotocoagularea cu arc Xenon, la laserul cu argon albastru-verde, apoi la cel cu argon verde și ajungând astăzi la laserii roșii sau galbeni. Toate aceste diferențe de culoare au legătură cu lungimea de undă, care este selectată în funcție de efectul terapeutic dorit. Emisia radiației laser a suferit schimbări în timp trecând de la regimul continuu,

la cel subliminal (subthreshold) și ajungând astăzi la modul micropulsat. Dimensiunile laserilor s-au redus impresionant datorită modernizărilor sistemului de răcire ajungându-se de la aparate de sute de kilograme, amplasate într-o încăpere special destinată, la echipamente mobile transportate cu ușurință la locul ales pentru tratament.

Există două tipuri principale de tratamente laser: fotocoagulare laser tip focal sau grid și fotocoagulare laser tip scatter (panretiniană). În cazul tratamentului focal sau grid, sunt țintite vase de sânge individuale, alterate structural prin procese de tip ocluziv. Energia laser vizează direct zona de interes pentru a distruge țesutul retinian lezat și a elimina scotoamele și alterarea vederii. În tratamentul tip scatter – panfotocoagularea retiniană (PRP) – se distribuie un număr variabil de spoturi laser în afara regiunii centrale maculare, în scopul distrugerii retinei periferice ischemice generatoare de factor de creștere vasculară endotelială – VEGF (vascular endothelial growth factor). Prezența VEGF generează vase anormale retiniene (neovase), care sunt markerul retinopatiei diabetice proliferative (RDP). Neovasele nu au pereți proprii indemni și sunt responsabile de apariția complicațiilor grave ale bolii oculare diabetice avansate – hemoragie vitreană, dezlipire

de retină tracțională și glaucom secundar neovascular. Distrugerea neovaselor și inhibarea secreției de VEGF este efectul major indus de laserii termici în tehnica de panfotocoagulare. De regulă tratamentele laser nu sunt menite să îmbunătățească direct vederea, ci să prevină degradarea subsecventă a funcției vizuale.

Panfotocoagularea laser retiniană (PRP)

PRP laser este considerată tratamentul de bază al RDP de aproape o jumătate de secol (34,35) și poate fi de asemenea luată în considerare pentru anumiți pacienți cu risc înalt care prezintă retinopatie diabetică nonproliferativă (RDNP) severă (4). Extinderea indicației de PRP la acești pacienți se face în prezența unor factori precum complianță scăzută la urmărire, extracția de necesitate a cataractei sau sarcină iminentă, precum și corelat cu situația ochiului congener (ex. cecitate sau RDP avansată).

La mijlocul anilor '90, s-au dezvoltat agenții anti-angiogenici de tip anti-VEGF, inițial destinați tratamentului prin injecții intravitreene al neovascularizației coroidiene din degenerescența maculară legată de vârstă (DMLV)

forma exudativă, dar care ulterior și-au dovedit utilitatea și în tratamentul altor afecțiuni care implică patologie neovasculară, inclusiv RDP. Există tot mai multe dovezi din studii clinice care demonstrează că injecțiile anti-VEGF reprezintă un tratament sigur și eficient pentru RDP în situația administrării timp de cel puțin 2 ani (36). Acest lucru a fost demonstrat pentru ranibizumab și aflibercept (37), dar alți agenți anti-VEGF intravitreeni precum bevacizumab sunt, de asemenea, eficienți împotriva neovascularizației retiniene. Există controverse, susținute de industrie, în prezent legate de tratamentul optim al PDR-PRP laser sau agenți anti-VEGF, dar consensul actual rămâne că atât în cazul centrelor cu resurse scăzute sau intermediare cât și cazul celor fără restricționări financiare, PRP ar trebui luată în considerare drept alegerea favorită de tratament în RDNP severă cu risc înalt și în toate stadiile de RDP. Abordarea PRP în momentul de față folosește impulsuri laser scurte de 20-30 ms cu 2.000 până la 4.000 de arsuri în funcție de extinderea și diametrul leziunilor, beneficiind de echipamente moderne tip solid-state, cu viață lungă de utilizare și costuri reduse de întreținere.

În ceea ce privește tehnica de tratament laser este foarte importantă familiarizarea medicului cu aparatul și lentilele laser necesare focalizării radiației laser pe retină. Și aici tehnologia ultimilor ani a adus îmbunătățiri majore existând lentile dedicate pentru fiecare tip particular de aplicație laser fie panretiniană, fie focală. În ceea ce privește echipamentele laser actuale există patru tipuri principale de lungimi de undă: 532 (verde), 577 (galben), 670 (roșu) și 810 (infraroșu) nm. Cele mai frecvente metode de aplicare a radiației laser în PRP sunt fie prin biomicroscop, fie prin oftalmoscopul indirect. Mai rar PRP se poate realiza și intraoperator, prin endofibre laser. Lasele galben (577 nm) și verde (532 nm) sunt cele mai populare pentru aplicarea PRP, fiind mai confortabile atât pentru pacient cât și pentru medic. Cu aceste lungimi de undă, PRP ar trebui aplicată cu cea mai mică putere necesară pentru a induce arsuri retiniene obținând astfel din punct de vedere clinic o albire ușoară la locul de impact. În general pentru a preveni eventuale complicații prin supradozarea laser, PRP-ul se preferă a se realiza în mai multe ședințe.

Tratamentul laser al edemului macular diabetic

S-a constatat în anii precedenți că fotocoagularea laser focală sau grid este un tratament eficient pentru ede-

mul macular diabetic semnificativ clinic (EMDCS), un termen definit de Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Group bazat pe examene clinice ale fundului de ochi (40,41). În general, protocolul modificat al ETDRS de fotocoagulare cu laser grid sau focal a fost propus ca tratament de elecție pentru EMDCS (42). Deși acest termen continuă încă să fie utilizat pe scară largă, ghidurile actuale recomandă ca edemul macular diabetic (EMD) să fie clasificat în forma cu implicare centrală sau cea fără implicare centrală, în acord cu evaluarea clinică și OCT (când este posibil). Pacienții cu edem macular diabetic fără implicare centrală pot fi puși în observație până la progresia către EMD cu implicare centrală sau se poate efectua laser focal pentru a trata microanevrismele în cazul în care foveea este amenințată. Nu trebuie aplicat niciun tratament laser în emisie continuă pentru leziuni mai apropiate de 300 până la 500 microni de centrul maculei.

- Când ar trebui aplicat laserul în edemul macular diabetic?

Tratamentul laser poate fi considerat ca și terapie de primă linie în următoarele situații:

- Edem macular diabetic fără implicare centrală – tratament focal (emisie continuă sau micropulsată);

- Edem macular diabetic cu interesare centrală, dar cu acuitate vizuală încă bună (minimum 20/25) și control glicemic bun (HbA1C 7% sau mai mică) se va folosi tratament focal sau grid doar cu laser micropulsat, când grosimea centrală a retinei este înșă de 350 microni sau mai mică;

- Pacienți cu infarct miocardic acut sau accident vascular cerebral în ultimele 4 luni sau pacienți cu risc cardiovascular înalt;

- Pacienți care nu acceptă injecții intravitreene (39).

- Care este cea mai bună modalitate de aplicare a laserului în edemul macular diabetic?

Ca și în retinopatia diabetică proliferativă (PDR), cunoașterea echipamentului laserului este foarte importantă. Laserele galbene cu lungime de undă de 577 nm pot ținti în siguranță microanevrismele și exudația asociată acestora din ochii chiar cu edem important. Dacă este folosit înșă un laser verde de 532 nm, grosimea retinei ar trebui redusă la cel mult 400 microni înaintea tratamentului. Sistemele actuale de navigație laser monospot sau cele multispot cu distribuție selectabilă pot fi foarte utile în tratamentul laser al EMD. Planificarea aplicării spoturilor laser în EMD este util a se face prin ghidaj

OCT sau AFG. În prezent există două tipuri de unde laser: în emisie continuă (continuous wave – CW) și în emisie micropulsată. Primul tip de laseri menționat crește temperatura țesutului retinian, inducând arsuri termice, în timp ce laserii micropulsați induc fotostimulare și evită deteriorarea țesuturilor. Regimul de emisie micropulsat generează pachete foarte scurte de unde, separate de pauze, care permit răcirea țesuturilor și prevenind astfel apariția necrozei de coagulare. Numeroase studii recente au arătat că laserul galben micropulsat este mai eficient decât laserul în emisie continuă în reducerea grosimii retiniene și ameliorarea edemului macular diabetic (43), deoarece micropulsurile nu provoacă leziuni corioretiniene și, prin urmare rezultatele anatomice sunt mai bune (44). Când se utilizează un laser în emisie continuă spoturile se aplică fie direct în centrul zonelor de exudație, provocând o albire ușoară a țesutului subiacent fie într-un grid modificat conform protocoalelor actuale ETDRS cu spoturi discrete spațiate la două diametre de spot unul de celălalt și aplicate pe zona de edem. Zona foveală avasculară trebuie cruțată cu o marjă de cel puțin 500 microni. Laserul micropulsat se aplică folosind protocoale cu intensitate mică, dar densitate mare a spoturilor, care se distribuie confluent într-un tipar adaptat regiunii edematoase. Tratamentul cu micropulsuri nu induce reacții vizibile tisulare, iar efectul terapeutic se produce după un interval variabil de 2-3 luni. În situația neatingerii obiectivelor terapeutice, tratamentul cu laseri micropulsați se poate repeta asupra aceleiași zone de țesut, fără riscul distrugerii acesteia.

Terapia laser subprag (subliminală), cu intensitate minimă, nondistructivă

Mecanismul de acțiune propus al laserului nondistructiv este prin inducerea hipertermiei la nivelul epitelului pigmentar retinian (EPR) sub pragul critic al morții celulare. Numeroase studii au demonstrat că laserul termic are un efect de stimulare asupra metabolismului și regenerării EPR prin diverse mecanisme. S-a dovedit că fotocoagularea stimulează activitatea metabolică și expresia genelor la nivelul EPR, precum și eliberarea ulterioară a factorilor de creștere, enzimelor și citokinelor care reglează angiogeneza și extravazarea intratisulară a lichidelor intravasculare (factorul de creștere endotelial (VEGF), facto-

rul derivat din epiteliul pigmentar (PEDF), factorul de transformare a creșterii beta2 (TGF-b2), factorul celular derivat din stromă 1 (SDF-1) și matrix metaloproteinazele (MMP) (45-51). Alte studii au demonstrat că energia laser subliminală sau subprag induce efecte locale de regenerare, cum ar fi refacerea barierei hemato-retiniene externe și creșterea adeziunii intercelulare (52). Informații mai recente au susținut rolul expresiei proteinelor de șoc termic generate la stresul celular din leziunea termică subliminală. Aceste proteinele de șoc termic sunt molecule ubicuitare ce apar ca răspuns la stres și ajută la repararea țesutului lezat și la crearea unei „toleranțe termice”, crescând astfel pragul la care apar deteriorarea și apoptoza celulară de cauză termică, inflamatorie, oxidativă sau hipoxică (53,54). S-a demonstrat că energia necesară pentru a stimula expresia proteinelor de șoc termic este semnificativ mai mică decât cea necesară pentru a induce apoptoza sau a crea o arsură laser vizibilă (53). Un laser „subvizibil” eficient se bazează pe titrarea potrivită a parametrilor de aplicare pentru a obține niveluri ale energiei suficient de înalte pentru a „stresa” celulele EPR și a produce un răspuns biochimic fără a cauza însă leziuni celulare permanente. Acumulând astfel de noi date, o

nouă eră a terapiei laser a apărut relativ recent și diverse strategii au fost implementate în încercarea de a minimiza intensitatea laser la nivelul de stimulare a EPR, dar fără a cauza leziuni retiniene permanente sau vizibile. Conceptul general al acestei noi tehnologii este numit laser subprag sau subvizibil. Spre deosebire de laserele convenționale, avantajul laserului subprag este că tratamentul este nedureros și nondistructiv. Zone mari de retină pot fi tratate în mod confluent, fovea poate fi tratată direct, iar tratamentul poate fi repetat fără a induce leziuni structurale sau funcționale detectabile.

Laserii galbeni actuali sunt de trei tipuri în funcție de lungimea de undă (561, 568 și 577 nm). Ei se află încă într-o strânsă concurență cu laserii verzi (532 nm) extrem de versatili și mai ieftini. Analizând însă comparativ toate aceste tipuri de laser se pare că 577 nm oferă anumite beneficii față de lungimile de undă de 561, 532, and 568 nm și anume: dispersie și absorbție mai mici în mediile oculare, absorbție mai bună la nivelul coriocaliparelor pentru un efect mai uniform la pacienții cu pigmentare neregulată a fundului de ochi, afectare intraretiniană (ne-

urosenzorială) redusă și confort crescut al pacientului, tratamentul direct al structurilor vasculare (577 nm are cea mai mare absorbție în oxihemoglobină), tratamentul foveei (absorbție neglijabilă în pigmentii xantofilici maculari), posibilitatea tratării țesutului fibrovascular activ prin hemoragia supraiacentă (dacă nu este foarte groasă).

Tratamentul prin injecții intravitreene al edemului macular diabetic cu implicare centrală cu agenți anti-VEGF și steroizi

În ultimii ani s-a demonstrat că administrarea intravitreană de agenți anti-VEGF este tratamentul standard cu rezultate favorabile în prevenirea pierderii de vedere la pacienții cu edem macular diabetic, iar acest tratament ar trebui luat în considerare în țările cu resurse financiare importante. Când pacientul cu edem macular diabetic cu implicare centrală și acuitate vizuală bună (peste 6/9 sau 20/30) necesită tratament, există 3 opțiuni terapeutice posibile, ce sunt evaluate în multiple trialuri clinice: (1) administrarea tratamentului anti-VEGF doar în cazul agravării edemului macular diabetic; (2) injecții intravitreene cu agenți anti-VEGF; sau (3) fotocoagulare cu laser grid sau focal și administrarea de agenți anti-VEGF, dacă este necesar. În cazul în care pacientul prezintă edem macular diabetic cu implicare centrală și acuitate vizuală mai redusă (sub 6/9 sau 20/30), tratamentul anti-VEGF intravitrean cu ranibizumab (Lucentis; Novartis, Elveția), bevacizumab (Avastin; Roche, Elveția) sau aflibercept (Eylea; Bayer, Germania) poate fi extrem de eficient. Tratamentul cu aflibercept poate asigura cele mai mari câștiguri vizuale pe parcursul unui an, mai ales în ochii cu o acuitate vizuală de bază de 6/15 (20/50) sau mai mică. Totuși, după 2 ani de tratament, ochii tratați cu ranibizumab obțin rezultate ale acuității vizuale similare cu cele date de aflibercept. Tratamentul cu bevacizumab asigura rezultate similare cu ceilalți 2 agenți în ceea ce privește aspectul funcțional vizual, dar nu este la fel de eficient la reducerea îngroșării retinei ca afliberceptul sau ranibizumabul (55).

În situațiile cu edem macular persistent se poate lua în discuție tratamentul laser după 24 de săptămâni sau asocierea injecțiilor intravitreene cu steroizi. Tratamentul cu triamcinolon intravitrean este recomandabil îndeosebi în cazul pacienților cu pseudofak, dar se administrează cu precauție sau este chiar contraindicat la glaucomatoși, monitorizarea presiunii intraoculare postintervenție fiind obligatorie (56). Vitrectomia poate fi luată în considerare mai ales în prezența tracțiunii vitreo-retiniene, dar s-a do-

vedit a fi eficientă în ameliorarea EMD chiar în absența acestui factor mecanic, prin creșterea oxigenării cavității vitreene (57).

Tratamentul laser poate fi considerat ca terapie adjuvantă injecțiilor intravitreene cu anti-VEGF și/sau steroizi în următoarele situații (39): EMD care nu răspunde adecvat, bazat pe tomografia în coerentă optică (OCT), după patru până la șase injecții cu un agent anti-VEGF intravitrean sau două-trei injecții de steroizi intravitreeni; situații în care grosimea retinei este mai mică de 400 microni, pentru a reduce numărul de injecții intravitreene și a întârzia intervalul de recurență al edemului.

Tratamentul chirurgical în retinopatia diabetică

De când a fost efectuată cu succes prima vitrectomie umană prin *pars plana* (PPV) în 1970, de către Robert Machemer pe un pacient diabetic cu o hemoragie vitreană persistentă, abordarea chirurgicală în retinopatia diabetică (RD) s-a dezvoltat vertiginos prin contribuția majoră a tehnologiei.

Există mai multe obiective ale chirurgiei vitreo-retiniene în RD. Acestea includ îndepărtarea opacităților din mediile transparente, degajarea tracțiunilor antero-posterioare și tangențiale, fragmentarea și îndepărtarea benzilor de tracțiune, disecția membranelor epiretiniene (MER), controlul hemostazei, tamponamentul intern al rupturilor retiniene cu gaz sau ulei de silicon (58).

Modernizarea instrumentelor chirurgicale a dus la dezvoltarea sistemelor de vitrectomie prin microincizie de 23, 25 și 27 de gauge fără necesitatea suturii plăgilor conjunctivo-sclerale. Aparatele de vitrectomie au devenit tot mai performante prin îmbunătățirea fluidicii și controlul optimizat al presiunii intraoculare intraoperatorii. Cu rate de tăiere de până la 20.000 tăieri/minut, vitrosul poate fi îndepărtat eficient cu tracțiune retiniană minimă, scăzând prin urmare riscurile de sângerare și ruptură retiniană iatrogenă. Sistemele de vizualizare intraoperatorie cu unghi larg (*wide angle*) și sondele de endolaser curbe sau dirijabile permit tratamentul leziunilor retiniene până în periferia extremă la nivelul *orei serrata*. În plus, introducerea preoperatorie a agenților anti-VEGF a redus suplimentar riscul de sângerare intra- și postoperatorie (57).

În prezent, pacienții beneficiază de rezultate bune anatomice și vizuale în comparație cu momentele din trecut, când retinopatia diabetică proliferativă (RDP) era privită ca o afecțiune netratabilă ce ducea implacabil la orbire.

Modificările microstructurale maculare pot fi evidențiate în prezent cu ajutorul tomografiei în coerentă optică (OCT) de rezoluție înaltă intraoperatorie și astfel se poate evalua mai corect prognosticul postoperator.

Imagistica vitrosului prin focalizare dinamică și amplitudinea extinsă a aparatelor OCT cu baleaj interferometric (*Swept source – SS – OCT*) are un potențial excelent în înțelegerea interfeței vitreo-retiniene în RDP.

Indicațiile pentru vitrectomie în RD s-au extins considerabil față de cele inițiale, de la tradiționalele hemoragii vitreene persistente, dezlipirea tracțională de retină (DTR) și dezlipirea mixtă, tracțională și regmatogenă, la cazurile cu membrane epiretiniene (MER), tracțiune vitreo-maculară (TVM), edem macular difuz și chiar la formele de ischemie ale segmentului anterior cum ar fi neovascularizația iriană și glaucomul secundar neovascular (GNV).

Operația combinată de facoemulsificare cu implant de lentilă intraoculară împreună cu vitrectomia posterioară prin *pars plana* este efectuată din ce în ce mai frecvent, mai ales atunci când cataracta împiedică vizualizarea satisfăcătoare la nivelul segmentului posterior. Acest lucru este posibil datorită facilităților tehnice oferite de aparatura modernă.

În plus, chirurgia poate ajuta la prevenirea dezvoltării potențialelor complicații ale RD. Îndepărtarea completă a vitrosului facilitează difuzia oxigenului la nivelul retinei interne și în același timp reduce dezvoltarea membranelor fibrovasculare deoarece lipsește substratul necesar proliferării. Fotocoagularea intraoperatorie, de asemenea, încetinește procesul ischemic la nivelul retinei și previne neovascularizația activă.

Tehnologia, fără doar și poate, a contribuit major la ameliorarea prognosticului vizual al multor pacienți diabetic, permițându-ne să diagnosticăm mai precoce și mai corect, să intervenim terapeutic la timp și eficient.

Retinopatia diabetică rămâne însă o afecțiune potențial invalidantă vizual în ciuda progreselor tehnologice fascinante ale ultimelor decade, pentru că din punct de vedere epidemiologic diabetul zaharat va afecta aproximativ 600 de milioane de indivizi pe glob în 2040 (11), iar adresabilitatea pacienților și abordarea complicațiilor acestei boli este puternic influențată de condițiile socio-economice existente la nivel regional.

BIBLIOGRAFIE

- D. Dodda, V. Ciddi. Plants used in the management of diabetic complications. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 76, no. 2, pp. 97–106, 2014.
- J. Hoerger, R. Harris, K. A. Hicks, K. Donahue, S. Sorensen, M. Engelgau. Screening for type 2 diabetes mellitus: A cost-effectiveness analysis. *Annals of Internal Medicine*, vol. 140, no. 9, pp. 689–699, 2004.
- RJ Tapp, JE Shaw, CA Harper et al. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. *Diabetes Care*, vol. 26, no. 6, pp. 1731–1737, 2003.
- Tan GS, Cheung N, Simo R et al. Diabetic macular oedema. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(2):143e155.
- Wong TY, Klein R, Islam FM et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol*. 2006; 141(3):446e455.
- Zhang X, Saaddine JB, Chou CF et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005e2008. *JAMA*. 2010; 304(6):649e656.
- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35(3):556e564.
- Mathenge W, Bastawrous A, Peto T et al. Prevalence and correlates of diabetic retinopathy in a population-based survey of older people in Nakuru, Kenya. *Ophthalmol Epidemiol*. 2014;21(3):169e177.
- Wong TY, Mwamburi M, Klein R et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009;32(12):2307e2313.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14): 977e986.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837e853.
- Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, Maia M, Mathenge W, Moreker S, Muqit MMK, Resnikoff S, Verdaguer J, Zhao P, Ferris F, Aiello LP, Taylor HR. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*. 2018 Oct; 125(10):1608-1622.
- Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254:1178-1781.
- Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD008081.
- M Wojtkowski, V Srinivasan, JG Fujimoto et al. Threedimensional retinal imaging with high-speed ultrahighresolution optical coherence tomography. *Ophthalmology*, vol. 112, no. 10, pp. 1734–1746, 2005.
- D Koleva-Georgieva, N Sivkova. Assessment of serous macular detachment in eyes with diabetic macular edema by use of spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 247, no. 11, pp. 1461–1469, 2009.
- J. I. Patel, P. G. Hykin, M. Schadt, V. Luong, F. Fitzke, and Z. J. Gregor. Pars plana vitrectomy for diabetic macular oedema: OCT and functional correlations. *Eye*, vol. 20, no. 6, pp. 674– 680, 2006.
- S.D. Pendergast, T. S. Hassan, G. A. Williams et al. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *American Journal of Ophthalmology*, vol. 130, no. 2, pp. 178–186, 2000.
- S.P. Shah, M. Patel, D. Thomas, S. Aldington, and D. A. H. Laidlaw. Factors predicting outcome of vitrectomy for diabetic macular oedema: results of a prospective study. *British Journal of Ophthalmology*, vol. 90, no. 1, pp. 33–36, 2006.
- D. Gaucher, R. Tadayoni, A. Erginay, B. Haouchine, A. Gaudric, and P. Massin. Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. *American Journal of Ophthalmology*, vol. 139, no. 5, pp. 807–813, 2005.
- Khadamy J, Aghdam KA, Falavarjani KG, „An Update on Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *J Ophthalmic Vis Res* 2018; 13 (4): 487-497.
- Hwang TS, Gao SS, Liu L, Lauer AK, Bailey ST, Flaxel CJ et al. Automated quantification of capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:367-373.
- Soares M, Neves C, Marques IP, Pires I, Schwartz C, Costa MÂ et al. Comparison of diabetic retinopathy classification using fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol* 2017;101:62-68.
- Garcia JM, Lima TT, Louzada RN, Rassi AT, Isaac DL, Avila M et al. Diabetic macular ischemia diagnosis: Comparison between optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography. *J Ophthalmol* 2016;2016:3989310.
- Khadamy J. Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) in Ophthalmology; Technology, Pros, Cons and Commercial Prototypes. *JOJ Ophthal* 2017;2(5):555598.
- de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous* 2015;1:5.
- Gill A, Cole ED, Novais EA, Louzada RN, de Carlo T, Duker JS et al. Visualization of changes in the foveal avascular zone in both observed and treated diabetic macular edema using optical coherence tomography angiography. *Int J Retina Vitreous* 2017;3:19.
- Mo S, Krawitz B, Efstathiadis E, Geyman L, Weitz R, Chui TY et al. Imaging foveal microvasculature: Optical coherence tomography angiography versus adaptive optics scanning light ophthalmoscope fluorescein angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57:OCT130-OCT140.
- Camino A, Zhang M, Gao SS, Hwang TS, Sharma U, Wilson DJ et al. Evaluation of artifact reduction in optical coherence tomography angiography with real-time tracking and motion correction technology. *Biomed Opt Express* 2016;7:3905-3915.
- Khan HA, Mehmood A, Khan QA, Iqbal F, Rasheed F, Khan N et al. A major review of optical coherence tomography angiography. *Expert Rev Ophthalmol* 2017;12:373-385.
- Park JJ, Soetikno BT, Fawzi AA. Characterization of the middle capillary plexus using optical coherence tomography angiography in healthy and diabetic eyes. *Retina* 2016;36:2039-2050.
- Hwang TS, Zhang M, Bhavsar K, Zhang X, Campbell JP, Lin P et al. Visualization of 3 distinct retinal plexuses by projection-resolved optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:1411-1419.
- Neubauer AS, Ulbig MW. Laser Treatment in Diabetic Retinopathy. *Ophthalmologica* 2007;221:95–102.
- The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology* 1978; 85: 82–106.
- The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS report number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1981;88(7):583e600.
- Bressler NM, Beck RW, Ferris 3rd FL. Panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2011; 365(16):1520e1526.
- Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Gross JG, Glassman AR et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(20):2137-2146.

38. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC et al. Clinical Efficacy of Intravitreal Aflibercept versus Panretinal Photocoagulation for Best Corrected Visual Acuity in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy at 52 Weeks (CLARITY): A multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017; 389(10085):2193-2203.
39. Muqit MM, Marcellino GR, Henson DB et al. Pascal panretinal laser ablation and regression analysis in proliferative diabetic retinopathy: Manchester Pascal Study report 4. *Eye*. 2011;25(11):1447e1456.
40. Marashi A. Laser therapy for diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Retina Today* 2017; 38-42.
41. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796e1806.
42. Relhan N, Flynn Jr HW. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study historical review and relevance to today's management of diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(3):205e212.
43. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Fong DS, Strauber SF et al. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(4): 469e480.
44. Brader HS, YounLHY. Subthreshold Diode Micropulse Laser: A Review. *Seminars in Ophthalmology* (2016), 31:1-2, 30-39.
45. Dorin G. Evolution of retinal laser therapy: Minimum intensity photocoagulation (MIP) can the laser heal the retina without harming it? *Semin Ophthalmol* 2004;19:62–68.
46. Matsumoto M, Yoshimura N, Honda Y. Increased production of transforming growth factor–B2 from cultured human retinal pigment epithelial cells by photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:4645–4652.
47. Yu AK, Merrill KD, Truong SN et al. The comparative histologic effects of subthreshold 532- and 810-nm diode micropulse laser on the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(3):2216–2224.
48. Iwami H, Pruessner J, Shiraki K et al. Protective effect of a laser-induced sub-lethal temperature rise on RPE cells from oxidative stress. *Exp Eye Res* 2014;124:37–47.
49. Flaxel C, Bradle J, Acott T, Samples JR. Retinal pigment epithelium produces matrix metalloproteinases after laser treatment. *Retina* 2007; 27(5):629–634.
50. Hattenbach LO, Beck KF, Pfeilschifter J et al. Pigmentepithelium-derived factor is upregulated in photocoagulated human retinal pigment epithelial cells. *Ophthalmic Res* 2005;37(6):341–346.
51. Quin GJ, Lyons B, Len AC et al. Proteome changes induced by laser in diabetic retinopathy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2015; 43(2):180–187.
52. Sramek C, Mackanos M, Spittler R et al. Non-damaging retinal phototherapy: dynamic range of heat shock protein expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(3):1780–1787.
53. Luttrull JK, Chang DB, Margolis BW et al. Laser resensitization of medically unresponsive neovascular age-related macular degeneration: Efficacy and Implications. *Retina* 2015;35(6):1184–1194.
54. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015; 372(13): 1193-1203.
55. Augustin AJ, Kuppermann BD, Lanzetta P et al. Dexamethasone intravitreal implant in previously treated patients with diabetic macular edema: Subgroup analysis of the MEAD study. *BMC Ophthalmol*. 2015; 15:150.
56. Sharma T, Fong A, Lai TY, Lee V, Das S, Lam D. Surgical treatment for diabetic vitreoretinal diseases: A review. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2016; 44: 340–354.
57. Smiddy WE, Flynn HW Jr. Vitrectomy in the management of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1999; 43: 491–507.