

Bevacizumab intravítreo tras la facoemulsificación como prevención de la progresión de la maculopatía diabética

JC. Mesa-Gutiérrez¹
J. Porta-Monnet²
V. Amías-Lamana²
I. Cabiró-Badimón²
A. Rouras-López²

¹Doctor en Medicina
FEBO (*European
Board of
Ophthalmology*)

²Licenciado
en Medicina

Correspondencia:
Juan Carlos Mesa Gutiérrez
Servicio de Oftalmología
Hospital Esperit Sant
Avda. Mossèn Pons
i Rabadà, s/n
08923 Santa Coloma
de Gramenet. Barcelona
E-mail:
juancarlosmesa@excite.co.uk

Resumen

Objetivo: Evaluar el papel del bevacizumab intravítreo, inyectado al final de la facoemulsificación, en la progresión de la maculopatía y retinopatía diabética.

Material y método: 30 ojos de 30 pacientes con retinopatía diabética y cataratas fueron aleatorizados para facoemulsificación (14 ojos, grupo control) o para facoemulsificación + bevacizumab intravítreo (16 ojos, grupo intervencional). Se midió la agudeza visual mediante la escala LogMAR, se realizó funduscopia con lente de 90 dioptrías y retinografía y se evaluó el espesor macular central mediante tomografía de coherencia óptica preoperatoriamente y durante los 6 meses posteriores a la cirugía. Se permitió el tratamiento láser macular en cualquiera de los dos grupos según las recomendaciones del ETDRS.

Resultados: La retinopatía progresó en 8 pacientes del grupo control (57,14%) y en 3 ojos del grupo intervencional (18,75%) ($p=0,0005$). La progresión de la maculopatía diabética se observó en 7 ojos (50%) en el grupo control y en 1 ojo en el grupo intervencional (6,25%) ($p=0,0001$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la agudeza visual entre los dos grupos ($p=0,772$). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en el espesor macular central postoperatorio entre los dos grupos ($p=0,942$).

Conclusión: La administración intravítrea de 1,25 mg de bevacizumab al final de la facoemulsificación es segura y efectiva para prevenir la progresión de la maculopatía diabética en pacientes con catarata y retinopatía diabética.

Resum

Objetiú: Avaluar l'efecte del bevacizumab intravíttri, inyectat al final de la facoemulsificació, en la progressió de la maculopatia diabètica.

Material i mètode: 30 ulls de 30 pacients amb retinopatia diabètica i cataractes fóren aleatoritzats per a facoemulsificació (14 ulls, grup control) o per a facoemulsificació + bevacizumab intravíttri (16 ulls, grup intervencional). Es va mesurar l'agudeza visual mitjançant l'escala LogMAR, es va realitzar funduscopia amb lent de 90 dioptries i retinografia i es va avaluar el gruix macular central mitjançant tomografia de coherencia òptica preoperatoriament i durant els 6 mesos posteriors a la cirurgia. Es va permetre tractament laser macular a qualsevol dels dos grups segon les recomanacions del ETDRS.

Resultats: La retinopatia va progressar a 8 pacients del grup control (57,14%) i a 3 ulls del grup intervencional (18,75%) ($p=0,0005$). La progressió de la maculopatia diabètica es va observar a 7 ulls (50%) del grup control i a 1 ull del grup intervencional (6,25%) ($p=0,0001$). No es van observar diferències estadísticament significatives a l'agudeza visual entre els dos grups ($p=0,772$). Tampoc no es van observar diferències estadísticament significatives al gruix macular central postoperatori entre els dos grups ($p=0,942$).

Conclusió: L'administració intravítrea de 1,25 mg de bevacizumab al final de la facoemulsificació és segura i efectiva per a prevenir la progressió de la maculopatia diabètica en pacients amb cataracta i retinopatia diabètica.

Summary

Purpose: To evaluate the role of intravitreal bevacizumab injected at the time of cataract surgery on the postoperative progression of diabetic maculopathy and retinopathy.

Methods: 30 eyes of 30 patients with cataract and diabetic retinopathy were randomized to a standardized procedure of phacoemulsification with intraocular lens implantation alone (14 patients, control group) or to receive 1.25 mg intravitreal bevacizumab at the end of surgery (16 patients, intervention group). Visual acuity (logMAR units), funduscopy with a 90 diopters lens, retinography were performed and presence of maculopathy assessed at each postoperative visit during a 6-month follow-up. Laser treatment according to ETDRS guidelines was permitted in any group.

Results: Progression of diabetic retinopathy was observed in 8 patients in the control group (57.14%) and in 3 eyes in the interventional group (18,75%) ($p=0.0005$). Progression of diabetic maculopathy occurred in 7 eyes (50%) in the control group and 1 (6.25%) in the intervention group ($P=0.0001$). There was no statistically significant difference in postoperative visual acuity between the 2 groups ($P=0.772$). The mean postoperative central macular thickness was not statistically significantly different between the 2 groups ($p=0.942$).

Conclusion: Intravitreal administration of 1.25 mg bevacizumab at the time of cataract surgery was safe and effective in preventing the progression of diabetic maculopathy in patients with cataract and diabetic maculopathy.

Introducción

Los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de desarrollar cataratas que los no diabéticos¹. Por otro lado, el 20% de la cirugía de cataratas en el mundo occidental se realiza en pacientes con diabetes mellitus (DM)²⁻⁴.

Es un hecho conocido que tras la cirugía de cataratas los pacientes con algún grado previo de retinopatía diabética tienen un riesgo significativo de progresión de la retinopatía, de aparición de maculopatía y de desarrollo de neovascularización del segmento anterior⁵⁻⁷. El riesgo de progresión de la retinopatía está relacionado con la severidad de ésta en el momento de la cirugía⁸⁻¹¹. Los pacientes sin retinopatía tienen un excelente pronóstico, mientras que aquellos con retinopatía pueden experimentar progresión de la misma y alcanzar pobres resultados visuales tras la cirugía¹².

La patogenia de estas complicaciones se relaciona con los cambios en la concentración de los factores angiogénicos en respuesta a la cirugía¹³. El factor angiogénico más importante es el factor de crecimiento de origen endotelial (VEGF)¹⁴. Patel, *et al.* encontraron niveles aumentados de VEGF-165 en muestras de humor acuoso de pacientes con retinopatía diabética sometidos a facoemulsificación¹⁵. La concentración de VEGF-165 aumentó en el primer día post-operatorio desde niveles de 68 pg/mL a 723 pg/mL y disminuyó hasta 179 pg/mL al final del primer mes. Un modelo experimental en ratas diabéticas también demostró que la rotura de la barrera hemato-

retiniana (BHR) es dependiente de los niveles de VEGF y que la inhibición del VEGF es efectivo como tratamiento de la rotura de la BHR¹⁶. Otros estudios también han demostrado que los niveles elevados de VEGF en humor acuoso indican un riesgo significativo de exacerbación postoperatoria del edema macular tras la facoemulsificación en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa¹⁷.

Nuestra hipótesis fue que el bloqueo del VEGF con tratamiento anti-VEGF al finalizar la facoemulsificación podría prevenir las complicaciones originadas por la progresión de la retinopatía diabética. Realizamos un estudio para evaluar la seguridad y eficacia del bevacizumab intravítreo inyectado al final de la cirugía, en la progresión de la maculopatía diabética en pacientes con catarata y algún grado de retinopatía diabética.

Material y método

Pacientes

Este estudio prospectivo aleatorizado incluyó pacientes con DM y retinopatía diabética programados para facoemulsificación e implante de lente intraocular. Los pacientes fueron reclutados entre julio y diciembre de 2008 en el Hospital Esperit Sant, en Santa Coloma de Gramenet, Barcelona. Los pacientes fueron aleatorizados para realizar facoemulsificación e implante de lente intraocular (grupo control) o para facoemulsificación, implante de lente intraocular e

inyección de 1,25 mg de bevacizumab al final de la cirugía (grupo intervención).

Los criterios de inclusión fueron la presencia de cataratas que impedían un inadecuado seguimiento de la retinopatía y/o tratamiento láser y 1) la presencia de edema macular clínicamente significativo (EMCS); 2) retinopatía diabética no proliferativa leve, moderada, severa o muy severa o retinopatía proliferativa; o 3) una combinación de 1 y 2.

Los pacientes con glaucoma, uveítis, degeneración macular relacionada con la edad o antecedentes de traumatismo ocular o cirugía previa fueron excluidos del estudio. Los pacientes con antecedentes de tratamiento láser macular focal podían entrar en el estudio, no así los pacientes con antecedentes de panfotocoagulación.

Evaluación preoperatoria

La evaluación preoperatoria consistió en la medida de agudeza visual (AV), biomicroscopía con lámpara de hendidura y toma de presión intraocular mediante tonometría de aplanación de Goldmann. La retina se examinó mediante una lente de 90 dioptrías para establecer el grado de retinopatía de acuerdo al WESDR (*Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy*)¹⁸ y la presencia de EMCS según la clasificación ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)¹⁹. Se realizó retinografía a todos los pacientes siguiendo las directrices del estudio Eurodiab IDDM (campo macular y campo papilar/nasal)²⁰.

Técnica quirúrgica

Todos los pacientes fueron intervenidos por el mismo cirujano (JCMG), utilizando anestesia tópica e incisión corneal de 2,2 mm. Se realizó facoemulsificación microcoaxial con ultrasonidos torsionales e implante de lente intraocular (AcrySof SN60AT, Laboratorios Alcon). En los pacientes aleatorizados al grupo intervención, se inyectó vía pars plana (3,5 mm de limbo) 1,25 mg/mL de bevacizumab mediante una aguja de 32G al finalizar la facoemulsificación.

Postoperatoriamente, todos los ojos fueron tratados con gotas de dexametasona + tobramicina y ketorolaco 3 veces al día durante 4 semanas.

Evaluación post-operatoria

La evaluación post-operatoria se realizó el primer día post-operatorio; en las semanas 1, 2 y 4, y después,

a intervalos mensuales hasta completar los 6 meses. Según el examen clínico y mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) se permitió fotocoagulación láser siguiendo las directrices del ETDRS: láser focal para el EMCS y panfotocoagulación para la retinopatía diabética. No se realizó ningún tratamiento láser antes de la primera semana post-operatoria.

En cada visita se evaluó la retinopatía y maculopatía diabética mediante examen clínico, retinografía y OCT. Se midió el espesor retiniano en un círculo de 3,5 mm centrado en el punto de fijación y correspondiente a 5 zonas (central, superior, inferior, nasal y temporal). Para el análisis estadístico del espesor macular central se consideró el círculo de 1mm centrado en la fóvea. Para calcular el espesor macular medio se consideró la media de las 5 zonas. La presencia de retinopatía diabética se graduó como retinopatía diabética no proliferativa (leve, moderada, severa o muy severa) o retinopatía diabética proliferativa. El EMCS se clasificó de acuerdo con el ETDRS¹⁹. Se consideró como progresión de la retinopatía cuando 1) un paciente con retinopatía diabética previa desarrolló un grado superior de retinopatía con o sin progresión en la mácula o 2) un paciente con o sin maculopatía desarrolló EMCS, aumento del grosor retiniano o aparición de exudados duros asociados con aumento del grosor retiniano respecto a los niveles basales.

Medidas de resultado

La medida de resultado primaria fue la progresión de la retinopatía o maculopatía diabética durante los 6 meses de seguimiento. Las medidas secundarias fueron un cambio en la AV (Snellen convertido a log-MAR), cambios en el espesor macular central y en el espesor macular determinados por la OCT, necesidad de tratamiento láser postoperatorio y progresión a glaucoma neovascular.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (versión 13.0.1; Professional Statistics Release, SPSS, Inc.). Para comparar las medias de los datos paramétricos se utilizó un test t-Student de 2 colas y para los datos categóricos un test chi-cuadrado.

Resultados

De los 30 ojos (30 pacientes) reclutados para el estudio, 14 no recibieron bevacizumab intravítreo

(grupo control) y 16 sí (grupo intervención). La Tabla 1 muestra las características demográficas de los pacientes; no hubo diferencias estadísticamente definitivas en la distribución entre los dos grupos en cuanto a número de ojos, sexo o edad.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo intervención en cuanto al tipo de DM ($p=0,225$, test chi cuadrado) o en la duración de la DM ($p=0,663$, t-student). No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la AV preoperatoria ($p=0,470$, t-student). La Tabla 2 muestra las características preoperatorias de la retinopatía y la maculopatía en los dos grupos; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,574$, t-student). Todos los pacientes tenían algún grado de retinopatía; 8 ojos en el grupo control y 8 ojos en el grupo intervención tenían maculopatía diabética.

La Figura 1a muestra la progresión de la retinopatía tras la cirugía y la Figura 1b, la progresión de la maculopatía diabética. La retinopatía progresó en 57,14% de los ojos del grupo control y en el 18,75% del grupo intervención; la diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p=0,0005$, chi-cuadrado). La progresión de la maculopatía se observó en el 50% de los ojos del grupo control y en 6,25% de los ojos del grupo intervención; la diferencia entre ambos grupos también resultó estadísticamente significativa ($p=0,0001$, chi-cuadrado).

La Figura 2 muestra la AV media postoperatoria durante los 6 meses de seguimiento. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la AV postoperatoria a lo largo de toda la duración del estudio.

La Figura 3 muestra los cambios en espesor macular central a lo largo de los 6 meses. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

La Tabla 3 compara los resultados secundarios entre el grupo control y el grupo intervención al final del estudio. El tratamiento láser se realizó en el 50% de los ojos del grupo control y en el 56,25% de los ojos

	Grupo control	Grupo intervención	Valor P
Pacientes, n	14	16	
Edad	62,5	65,2	0,410
Sexo (Hombre: Mujer)	8:7	7:6	0,445
Duración DM (años)	17,7	15,3	0,453
Maculopatía	6	8	0,450
AV (logMAR)	1,137	1,256	0,460

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes

	Grupo control	Grupo intervención	Valor p
RPD-NP			
RPD-NP leve	2	2	
RPD-NP moderada	4	3	
RPD-NP severa	4	6	
RPD-NP muy severa	3	4	
RPD-P	1	1	
EMCS			0,474
Presente	6	8	
Ausente	8	8	
AV (logMAR)			0,470
Media (\pm DE)	1,137 \pm 0,72	1,256 \pm 0,67	

Tabla 2. Retinopatía diabética y AV preoperatorias

RPD-NP: Retinopatía diabética no proliferativa; RPD-P: Retinopatía diabética proliferativa; EMCS: Edema macular clínicamente significativo.

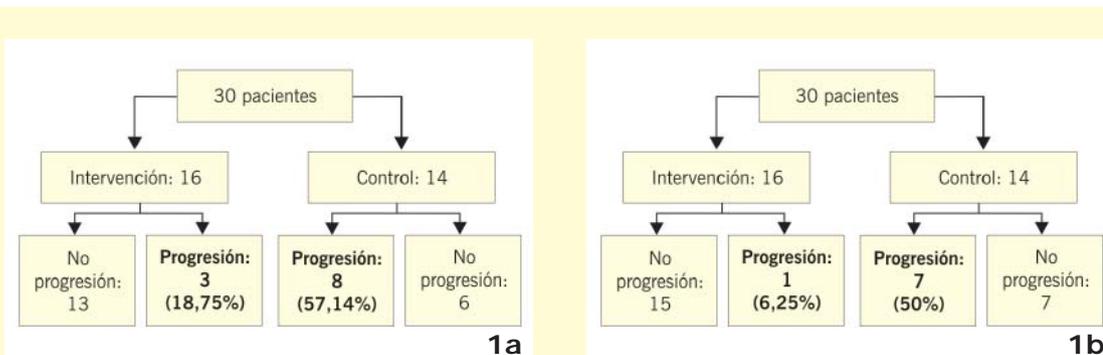
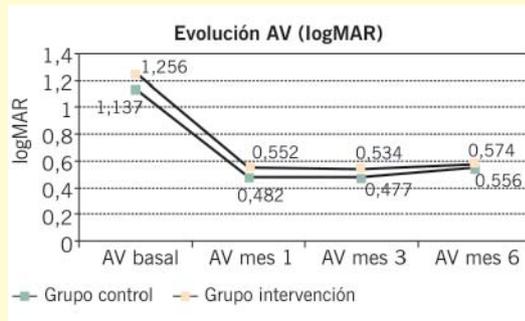


Figura 1. Figura 1a. Progresión post-operatoria de la retinopatía diabética. Figura 1b. Progresión maculopatía diabética

en el grupo intervención, sin ser la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,475$, chi-cuadrado). La progresión a glaucoma neovascular ocurrió en 2 ojos en el grupo control y en ningún ojo del grupo intervención. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al espesor macular central o el espesor macular medio entre los grupos.

Figura 2.
AV post-operatoria durante los 6 meses del estudio



Discusión

Varios estudios recientes han establecido una fuerte conexión entre los factores de crecimiento angiogénico y la patogenia de la retinopatía diabética²¹⁻²³. El VEGF origina empeoramiento clínico y subclínico de la retinopatía diabética^{15,17} y son mediadores bioquímicos de la retinopatía y maculopatía diabéticas tras una cirugía de cataratas sin complicaciones. El VEGF es un poderoso agente mitogénico de las células endoteliales y un potente mediador de la permeabilidad vascular. Origina rotura de la BHR, y por tanto, pérdida de fluido intravascular de los capilares retinianos anómalos²⁴.

Es este estudio, la progresión de la retinopatía diabética durante los 6 meses de seguimiento se observó en el 45,45% de los ojos que no recibieron bevacizumab intravítreo (grupo control) y en el 11,42% de los ojos que sí lo recibieron (grupo intervención) tras la facoemulsificación. La incidencia de progresión de retinopatía diabética varía ampliamente en los diversos estudios. Esto puede estar originado por la influencia de múltiples variables como un pobre control sistémico de la DM, los niveles altos de HbA1c, la duración de la DM, una pobre función renal, la hipertensión, la raza, el tratamiento insulínico, la experiencia del cirujano, el grado de inflamación postoperatoria y la severidad de la retinopatía en el momento de la cirugía de la catarata²⁵⁻³⁰. Jaffe, *et al.*⁹ informan de una tasa de progresión tras la cirugía de catarata de más del 70%, mientras que Squirrel²⁹ sólo obtiene unas tasas de progresión del 20%. Por el contrario, Wagner observa que el empeoramiento de la retinopatía diabética podría no relacionarse con la cirugía de la catarata sino con el curso evolutivo normal de la vasculopatía diabética³¹. Aunque todos los pacientes de nuestro estudio tenían un grado de catarata importante, se intentó por todos los medios realizar el tratamiento láser antes de la cirugía de catarata, ya que es un hecho conocido que el edema macular diabético puede progresar tras la cirugía. En nuestro estudio, la tasa de progresión de la retinopatía en el grupo control fue del 45,45%, cifras similares a las de otros estudios²⁸. Aunque la comparación directa entre estudios es difícil, nuestro estudio encontró una significativa reducción en la tasa de progresión de la retinopatía diabética en los pacientes tratados con bevacizumab.

En nuestro estudio, la tasa de progresión de la maculopatía diabética ocurrió en el 51,51% del grupo control y en el 5,71% en el grupo intervención; con una diferencia estadística altamente significativa. Romero-Aroca obtiene una tasa de edema macular diabético del 6,6% de los pacientes con retinopatía

Figura 3.
Evolución EMC (espesor macular central) durante los 6 meses del estudio

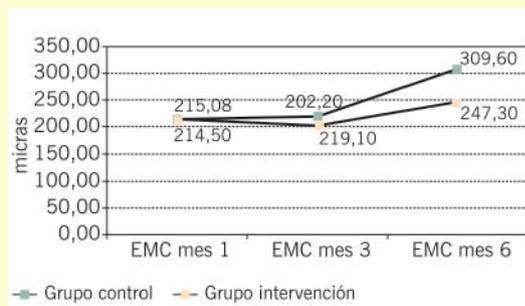


Tabla 3.
Comparación de resultados secundarios

	Grupo control	Grupo intervención	Valor p
AV (logMAR)			0.772
Media ± DE	0.556 ± 0.482	0.574 ± 0.470	
IC 95%	0.385-0.727	0.412-0.736	
Progresión a GNV			0.139
No progresión	14	16	
Progresión	0	0	
Tratamiento láser			0.475
No realizado	7	7	
Realizado	7	9	
EMC ±DE	359.6 ± 250.2	347.3 ± 261.2	0.874

diabética no proliferativa tras la facoemulsificación²⁶ y Dowler del 44% al final de 6 meses de seguimiento³². Sin embargo, en nuestro estudio, la tasa de progresión de la maculopatía fue significativamente más baja en el grupo intervención que en el grupo control al final de los 6 meses.

Distinguir entre edema macular diabético y EMCS tras una cirugía de cataratas en un paciente diabético puede ser difícil, sobre todo en el período postoperatorio temprano. No obstante, el edema macular diabético tiende a resolverse cuando su origen es un síndrome de Irvine-Gass³³ y suele progresar cuando su origen es la diabetes¹⁹. El valor predictivo de la angiografía fluoresceínica para realizar el diagnóstico diferencial entre los dos tipos de edema es bajo. Por esta razón, preferimos la realización de OCTs seriadas, ya que la sensibilidad de ésta última es mayor para detectar cambios en la topografía macular³⁴. Aunque los pacientes del grupo intervencional tuvieron una incidencia significativamente baja de progresión de la maculopatía, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el espesor macular central y el espesor macular medio entre los dos grupos. Este punto queda reflejado en el hecho de que tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la AV media a lo largo de los 6 meses de seguimiento.

El tratamiento láser para el EMCS y para la retinopatía diabética proliferativa se realizó en ambos grupos durante el período de seguimiento según los criterios del ETDRS. Aunque la progresión de la retinopatía diabética y de la maculopatía se observó más frecuentemente en el grupo control, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Este hecho puede deberse a la existencia de retinopatía y maculopatía previas no tratadas en la evaluación postoperatoria precoz y no a progresión de la diabetes. Dos ojos del grupo control progresaron a glaucoma neovascular (GNV) y ninguno en el grupo control. El tratamiento láser se realizó de forma precoz, especialmente en lo que se refiere al EMCS, lo cual puede explicar porqué ambos grupos tenían similar AV y similar espesor macular central durante los 6 meses de seguimiento. Sin embargo, también es un hecho conocido que tras el tratamiento láser por EMCS, la AV puede tardar en recuperarse y que la OCT puede no mostrar cambios significativos en el espesor macular central³⁵.

Varios artículos muestran la efectividad del tratamiento anti-VEGF para la neovascularización retiniana en pacientes con DM³⁶⁻⁴⁰. Algunos estudios muestran la utilidad del tratamiento antiangiogénico no específico, como el acetónido de triamcinolona, al finalizar la cirugía de catarata en pacientes con maculopatía

diabética. Otros estudios reflejan los efectos beneficiosos del bevacizumab como tratamiento primario o coadyuvante para la retinopatía y maculopatía diabéticas⁴¹⁻⁴⁵.

En conclusión, este estudio aleatorizado sugiere que la administración intravítrea de 1.25 mg de bevacizumab al finalizar la cirugía de catarata es segura y efectiva para prevenir la progresión de la retinopatía y maculopatía diabéticas. Por un lado, la progresión de la retinopatía ocurrió en el 45,45% de los ojos del grupo control y en el 11,42% en el grupo intervención. Por otro lado, la progresión de la maculopatía diabética se observó en el 51,51% del grupo control y en el 5,71% del grupo intervención. Serían recomendable estudios con un mayor número de pacientes y con un mayor seguimiento para establecer el potencial de este tratamiento en pacientes diabéticos que necesitan una facoemulsificación.

Bibliografía

1. Klein BEK, Klein R, Moss SE. Prevalence of cataracts in a population-based study of persons with diabetes mellitus. *Ophthalmology*. 1985;92:1191-6.
2. Hamilton AMP, Ulbig MW, Polkinghorne P. *Management of Diabetic Retinopathy*. London, UK: BMJ Publishing Group, 1996;1-15.
3. Suto C, Hori S, Kato S, et al. Effect of perioperative glycemic control in progresión de diabetic retinopathy and maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:38-45.
4. Zaczek A, Olivestedt G, Zetterstrom C. Visual outcome after phacoemulsification and IOL implantation in diabetic patients. *Br J Ophthalmol*. 1999; 83:1036-41.
5. Sadiq SA, Sleep T, Amoaku WM. The visual results and changes in retinopathy in diabetic patients following cataract surgery. *Eur J Ophthalmol*. 1999;9:14-20.
6. Cunliffe IA, Flanagan DW, George NDL, et al. Extracapsular cataract surgery with lens implantation in diabetics with and without proliferative retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1991;75:9-12.
7. Sadiq SA, Chatterjee A, Vernon SA. Progression of diabetic retinopathy and rubeotic glaucoma following cataract surgery. *Eye*. 1995;9:728-38.
8. Henricsson M, Heijl A, Janzon L. Diabetic retinopathy before and after cataract surgery. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:789-93.
9. Jaffe GJ, Burton TC, Kuhn E, et al. Progression of nonproliferative diabetic retinopathy and visual outcome after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol*. 1992;114:448-56.

10. Chung J, Kim M-Y, Kim H-S, *et al.* Effect of cataract surgery on the progression of diabetic retinopathy. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28:626-30.
11. Zaczek A, Olivestedt G, Zetterstrom C. Visual outcome after phacoemulsification and IOL implantation in diabetic patients. *Br J Ophthalmol.* 1999;83:1036-41.
12. Schatz H, Atienza D, McDonald HR, *et al.* Severe diabetic retinopathy after cataract surgery. *Am J Ophthalmol.* 1994;117:314-21.
13. Simó R, Carrasco E, García-Ramírez M, *et al.* Angiogenic and antiangiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev.* 2006;2:71-98.
14. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, *et al.* Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2003;110:1690-6.
15. Patel JI, Hykin PG, Cree IA. Diabetic cataract removal: postoperative progression of maculopathy—growth factor and clinical analysis. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90:697-701.
16. Qaum T, Xu Q, Jousseaume AM, *et al.* VEGF-initiated blood–retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:2408-13.
17. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, *et al.* Prediction of macular edema exacerbation after phacoemulsification in patients with nonproliferative diabetic retinopathy. *J Cataract Refract.* 2002;28:1355-63.
18. Klein R, Klein BEK, Moss SE, *et al.* The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:520-6.
19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema; Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol.* 1985;103:1796-806.
20. Aldington SJ, Kohner EM, Meuer S, *et al.* Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: the EURODIAB IDDM Complications study.
21. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, *et al.* Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1994;118:445-50.
22. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, *et al.* Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.* 1994;331:1480-7.
23. Watanabe D, Suzuma K, Suzuma I, *et al.* Vitreous levels of angiopoietin 2 and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:476-81.
24. Ciulla TA, Harris A, Latkany P, *et al.* Ocular perfusion abnormalities in diabetes. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002;80:468-77.
25. Hauser D, Katz H, Pokroy R, *et al.* Occurrence and progression of diabetic retinopathy after phacoemulsification cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2004; 30:428-32.
26. Romero-Aroca P, Fernández-Ballart J, Almena-García M, *et al.* Nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema progression after phacoemulsification: prospective study. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32: 1438-44.
27. Chung J, Kim M-Y, Kim H-S, *et al.* Effect of cataract surgery on the progression of diabetic retinopathy. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28:626-30.
28. Mitra RA, Borrillo JL, Dev S, *et al.* Retinopathy progression and visual outcomes after phacoemulsification in patients with diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:912-7.
29. Squirrell D, Bhola R, Bush J, *et al.* A prospective, case controlled study of the natural history of diabetic retinopathy and maculopathy after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:565-71.
30. Borrillo JL, Mitra RA, Dev S, *et al.* Retinopathy progression and visual outcomes after phacoemulsification in patients with diabetes mellitus. *Trans AM Ophthalmol Soc.* 1999;97:435-45; discussion 445-9.
31. Wagner T, Knaflic D, Rauber M, *et al.* Influence of cataract surgery on the diabetic eye: a prospective study. *Ger J Ophthalmol.* 1996;5:79-83.
32. Dowler JGF, Sehmi KS, Hykin PG, *et al.* The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology.* 1999;106:663-8.
33. Gass JDM, Norton EWD. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction; a fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch Ophthalmol.* 1966;76:646-61.
34. Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2007;114:881-9.
35. Estabrook EJ, Madhusudhana KC, Hannan SR, *et al.* Can optical coherence tomography predict the outcome of laser photocoagulation for diabetic macular edema? *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2007;38:478-83.
36. Krzystolik MG, Filippopoulos T, Ducharme JF, *et al.* Pegaptanib as an adjunctive treatment for complicated neovascular diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:920-1.
37. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology.* 2006; 113:23-8.
38. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, *et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2006; 113:1695.

39. Lam DSC, Chan CKM, Mohamed S, *et al.* Phacoemulsification with intravitreal triamcinolone in patients with cataract and coexisting diabetic macular oedema: a 6-month prospective pilot study. *Eye*. 2005; 19:885-90.
40. Habib MS, Cannon PS, Steel DH. The combination of intravitreal triamcinolone and phacoemulsification surgery in patients with diabetic foveal oedema and cataract. *BMC Ophthalmol*. 2005;22:15.
41. Mirshahi A, Roohipour R, Lashay A, *et al.* Bevacizumab-augmented retinal laser photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: a randomized double-masked clinical trial. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18:263-9.
42. Minnella AM, Savastano CM, Ziccardi L, *et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2008;86:683-7.
43. Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, *et al.* Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol*. 2008;92:76-80.
44. Arevalo JF, Wu L, Sanchez JG, *et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) for proliferative diabetic retinopathy: 6-months follow-up. *Eye*. 2008.
45. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, *et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2006;26:999-1005.