

(48)

# Aktualne strategie stosowane w terapii cukrzycowego obrzęku plamki

## *Current treatment modalities in diabetic macular edema*

Tomasz Chorągiewicz<sup>1</sup>, Małgorzata Ozimek<sup>1</sup>, Katarzyna Nowomiejska<sup>1</sup>, Michael J. Koss<sup>2</sup>, Anselm G.M. Juenemann<sup>3</sup>, Robert Rejda<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Okulistyki Ogólnej Katedry Okulistyki Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Robert Rejda

<sup>2</sup> Klinika Okulistyki Uniwersytetu w Heidelbergu, Niemcy

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Gerd U. Auffarth

<sup>3</sup> Klinika Okulistyki Uniwersytetu w Rostocku, Niemcy

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Anselm Juenemann

### Streszczenie:

Cukrzycowy obrzęk plamki jest najczęstszą przyczyną utraty widzenia w populacji chorych na cukrzycę. Jego leczenie wymaga wielodyscyplinarnego podejścia, zarówno systemowego, jak i miejscowego. Współcześnie w okulistyce do leczenia cukrzycowego obrzęku plamki wykorzystuje się dozsklikowe iniekcje preparatów anti-VEGF i leków steroidowych, laseroterapię oraz leczenie operacyjne. W ostatnich latach obserwujemy zmiany w terapii cukrzycowego obrzęku plamki – wprowadzono preparaty anti-VEGF, które stopniowo zastępują klasyczną laseroterapię. Wszystkie badane dotąd preparaty anti-VEGF są skuteczne w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki. Ponieważ preparaty anti-VEGF mają różną budowę, cechują się zatem także zróżnicowaną efektywnością terapeutyczną. W świetle wyników ostatnich badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów, u których wyjściowa ostrość wzroku jest niska, aflibercept stosowany w dawce 2,0 mg jest skuteczniejszy niż ranibizumab podawany w dawce 0,3 mg. Jednocześnie zastosowanie afliberceptu najbardziej zmniejsza potrzebę wdrożenia fotokoagulacji laserowej plamki. W niniejszym artykule omówiono metody leczenia cukrzycowego obrzęku plamki takie jak laseroterapia, iniekcje preparatów anti-VEGF i leków steroidowych oraz leczenie operacyjne, a także ich skuteczność.

### Słowa kluczowe:

cukrzycowy obrzęk plamki, terapia anti-VEGF, laseroterapia.

### Summary:

Diabetic macular edema is the major cause of vision impairment in the diabetic population. Its treatment requires a multidisciplinary approach and the use of both systemic and local therapies. Current management includes the vascular endothelial growth factor inhibitors and steroids administered as intravitreal injections, as well as laser therapy and surgical treatment. Treatment modalities in diabetic macular edema have changed in recent years, after the introduction of vascular endothelial growth factor inhibitors, which are gradually replacing laser photocoagulation. All anti-VEGF agents tested so far showed efficacy in the treatment of diabetic macular edema. Due to structural differences, the therapeutic efficacy of different anti-VEGF products varies. According to recent results, 2,0 mg of aflibercept is more effective than 0,3 mg of ranibizumab in patients with lower visual acuity at baseline. Additionally, its superiority was shown in reducing the number of required macular laser photocoagulation procedures. This article provides a comprehensive overview of available therapeutic modalities based on laser photocoagulation, anti-VEGF agents, steroid injections or surgical interventions, and discusses their efficacy in patients with diabetic macular edema.

### Key words:

diabetic macular edema, DME, anti-VEGF therapy, laser therapy.

### Wstęp

Obecnie na cukrzycę choruje 387 mln ludzi na świecie. Szacuje się, że w 2035 roku ta liczba wzrośnie do 592 mln. U ponad 75% chorych po 20 latach trwania choroby rozwija się retinopatia cukrzycowa (1). Główną przyczyną pogorszenia ostrości wzroku u chorych na cukrzycę jest obrzęk plamki, w krajach rozwiniętych jest on najczęstszą przyczyną ślepoty u osób młodych. Do jego rozwoju dochodzi u 12% chorych na cukrzycę typu I i 27% chorych na cukrzycę typu II (2). Cukrzycowy obrzęk plamki (ang. Diabetic Macular Edema – DME) powstaje w wyniku przecieku płynu ze zmienionych chorobowo naczyń. Początkowo gromadzi się on między warstwą spłotową zewnętrzną a warstwą jądrową wewnętrzną, następnie stopnio-

wo obejmuje całą grubość centralnej części siatkówki. Zależnie od zajmowanego obszaru i charakteru zmian można go podzielić na rozlany i ogniskowy. Obecność płynu w obrębie siatkówki centralnej zaburza jej prawidłową czynność i prowadzi do pogorszenia ostrości wzroku. Jest to proces często o trudnym do uchwycenia początku i przewlekłym charakterze.

### Patofizjologia cukrzycowego obrzęku plamki

W przebiegu cukrzycy dochodzi do zmian w obrębie naczyń krwionośnych: hiperglikemia zaburza czynności śródbłonna, prowadzi do zaniku pericytów i pogrubienia błony podstawnej naczyń krwionośnych. Te zmiany są przyczyną zaburzenia kurczliwości i wzrostu przepuszczalności drobnych naczyń

krwionośnych, doprowadzają bowiem do przerwania bariery krew–siatkówka. W połączeniu z zaburzeniami hematologicznymi/reologicznymi krwi, które towarzyszą cukrzycy, prowadzą do zmniejszenia przepływu krwi przez siatkówkę i powstawania obszarów pozbawionych perfuzji. Mechanizmy molekularne doprowadzające do powstania tych zaburzeń mają złożony, wieloczynnikowy charakter. Wykazano, że w ciebie szklistym u chorych na cukrzycę występuje zwiększone stężenie substancji aktywnych biologicznie, które koreluje z klinicznym zaawansowaniem obrzęku plamki. Główną z nich jest śródbłonkowy czynnik wzrostu naczyń (ang. Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF). Oprócz pobudzenia angiogenezy – swego podstawowego zadania – powoduje on rozszerzenie naczyń oraz wzrost ich przepuszczalności. Wzmocniona synteza VEGF u chorych na cukrzycę jest związana z towarzyszącymi hiperglikemii obniżeniem ciśnienia parcjalnego tlenu oraz zmniejszoną perfuzją siatkówki (3, 4). Poza tym zaobserwowano również wzrost licznych mediatorów procesu zapalnego takich jak interleukiny, czynniki chemotaktyczne, czynniki wzrostu i proliferacji (1).

Leczenie DME jest dużym wyzwaniem. Celem tego leczenia jest nie tylko normalizacja grubości siatkówki oceniana badaniem optycznej koherentnej tomografii (Optical Coherence Tomography – OCT), lecz przede wszystkim trwająca jak najdłuższą poprawa widzenia. Do leczenia tego schorzenia stosujemy preparaty anti-VEGF i leki steroidowe podawane w iniekcjach doszkliskowych, laseroterapię oraz leczenie operacyjne – witrektomię.

### Preparaty anti-VEGF

Obecnie podstawę leczenia DME stanowią preparaty z grupy anti-VEGF. Są to produkty inżynierii białkowej mające na celu wiązanie i blokowanie działania VEGF. Te leki charakteryzuje wysoka skuteczność, zrewolucjonizowały zatem leczenie chorób naczyniowych siatkówki. W leczeniu DME wykorzystuje się trzy preparaty: aflibercept (Eylea, Regeneron Pharmaceuticals), bewacyzumab (Avastin, Genentech) i ranibizumab (Lucentis, Genentech). Zarówno aflibercept jak i ranibizumab są lekami zarejestrowanymi do leczenia DME, bewacyzumab natomiast w okulistyce jest stosowany „off label”. Wieloośrodkowe randomizowane badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo tych trzech leków w terapii DME zostało przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych przez The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), a jego wyniki opublikowano na początku 2015 roku (5). W trakcie badania pacjenci otrzymywali doszkliskowo inhibitory VEGF w objętości 0,05 ml, w odstępach czterotygodniowych, w następujących dawkach: aflibercept – 2,0 mg (224 osoby), bewacyzumab – 1,25 mg (218 osób) oraz ranibizumab – 0,3 mg (218 osób), badania kliniczne trzeciej fazy RISE i RIDE bowiem wykazały, że w przypadku DME skuteczność ranibizumabu w dawce 0,3 mg jest równa skuteczności tego leku w dawce 0,5 mg. Na podstawie tych wyników w sierpniu 2012 roku dawka 0,3 mg została zatwierdzona przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA) do leczenia DME (6). Leczenie kontynuowano do czasu uzyskania ostrości wzroku 20/20 i prawidłowej grubości siatkówki, stabilnych po podaniu dwóch kolejnych dawek leku. W przypadku leczenia trwającego ponad 24 tygodnie i stwierdzenia po dwóch kolejnych dawkach leku

braku poprawy (definiowanej jako polepszenie ostrości wzroku o 1 linię lub obniżenie grubości siatkówki o 10%) lub pogorszenia (obniżenia ostrości wzroku o 1 linię lub wzrostu grubości siatkówki o 10%) wstrzymywano podawanie kolejnych iniekcji, niezależnie od uzyskanych ostrości wzroku i grubości siatkówki. U chorych na DME niereagujących na zastosowane leczenie od 24. tygodnia wdrażano laseroterapię (ogniskową, typu „grid” lub obie). Wyniki badania zostały podsumowane po 12 miesiącach. Wykazano, że wszystkie trzy leki są skuteczne w leczeniu DME. Najlepszą poprawę ostrości wzroku stwierdzono u pacjentów leczonych afliberceptem, przy czym różnica między oddziaływaniem leków była najbardziej widoczna u pacjentów, u których początkowa ostrość wzroku była niska ( $\leq 69$  liter na tablicach ETDRS, czyli  $\leq 20/50$  na tablicach Snellena). Poprawa ostrości wzroku u pacjentów, u których początkowa ostrość wzroku była niska, wynosiła: w przypadku afliberceptu – 18,9 litery, bewacyzumabu – 11,8 litery, i ranibizumabu – 14,2 litery. Średnia liczba iniekcji w przypadku afliberceptu wynosiła 9, w przypadku bewacyzumabu i ranibizumabu natomiast 10. Dodatkowo odnotowano, że w przypadku chorych leczonych afliberceptem, w porównaniu do chorych leczonych bewacyzumabem i ranibizumabem, odsetek chorych wymagających fotokoagulacji laserowej plamki był najmniejszy (odpowiednio: 37%, 56%, 46%). Wszystkie leki oceniono jako bezpieczne, nie stwierdzono, aby u chorych leczonych wszystkimi ww. preparatami wystąpiły istotne efekty uboczne czy różnice statystyczne (5). Te wyniki są zgodne z wynikami wcześniej przeprowadzonych badań, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia DME każdym z inhibitorów VEGF z osobna: ranibizumab – badanie RIDE, RISE (6), RESOLVE (7), bewacyzumab – badanie PACORES (8), BOLT (9), aflibercept – badanie Da Vinci (10). Wykazano, że początkowo duża liczba iniekcji preparatów anti-VEGF potrzebna do utrzymania poprawy ostrości wzroku z czasem ulega zmniejszeniu, aby w czwartym roku terapii zapewniać stabilizację stanu klinicznego, podając do 4 iniekcji rocznie bez stosowania dodatkowego leczenia (11).

### Preparaty steroidowe

Innymi lekami wykorzystywanymi w terapii DME i podawanymi w postaci iniekcji doszkliskowych są preparaty steroidowe. Steroidy są stosowane w leczeniu DME głównie z powodu ich przeciwzapalnego działania. W przebiegu stanu zapalnego dochodzi do przerwania bariery krew–siatkówka i wzmocnienia przepuszczalności naczyń, a w konsekwencji do gromadzenia się płynu w obrębie siatkówki. Skuteczność steroidoterapii w leczeniu DME została udowodniona w licznych badaniach (12–14). Ze względu na duże ryzyko powstania powikłań związanych z tą terapią (takich jak jaskra i zaćma) ich wykorzystanie jest jednak ograniczone. Podczas dwuletniej terapii triamcinolonem u 50% chorych obserwowano: wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego (Intraocular Pressure – IOP) o 10 mmHg, IOP wyższe niż 30 mmHg lub zauważano potrzebę włączenia leków przeciwjaskrowych. W 59% przypadków ta terapia skutkowałą koniecznością przeprowadzenia operacji zaćmy (w przypadku chorych leczonych preparatami anti-VEGF było to 14%) (15). Doszkliskowa terapia steroidami jest traktowana jako leczenie drugiego rzutu i zalecana zwłaszcza w przypadkach oczu pseudosoczewkowych z przetrwałym obrzękiem plamki opornym na lasero-

terapię i leczenie inhibitorami VEGF lub w przypadku przeciwwskazań do stosowania tych leków. Najczęściej stosowanym preparatem jest triamcynolon (Kenalog). Jego wadą, oprócz działań ubocznych, jest ograniczony czas działania. Dostępne są również implanty o przedłużonym uwalnianiu, które zawierają deksametazon (Ozurdex, Allergan) lub fluocynolon (Retisert, Bausch + Lomb; Iluvien, pSivida Corp). Żaden z ww. leków nie jest zarejestrowany w Polsce do leczenia DME.

### Laseroterapia

Pierwszą metodą leczenia obrzęku plamki, która skutkowała pozytywnymi efektami klinicznymi, była fotokoagulacja laserowa – złoty standard do czasu, kiedy powstały skuteczniejsze metody. Obecnie stosuje się ją w dwóch formach – ogniskowej (koagulacja mikrotętniaków będących źródłem przecieku) lub o wzorze szachownicy (typu „grid”). W 1987 roku prospektywne wielośrodkowe badanie kliniczne 3. fazy – Diabetes Retinopathy Study (DRS) – wykazało, że fotokoagulacja w formie „grid” ze względu na destrukcyjne działanie lasera na nabłonek barwnikowy siatkówki i siatkówkę neurosensoryczną może prowadzić do powstawania mroczków centralnych i obniżenia ostrości wzroku, która jest zależna od intensywności zastosowanego leczenia (16). Badania RESTORE (17) i READ-2 (18) wykazały znaczącą przewagę inhibitorów VEGF nad klasyczną laseroterapią w leczeniu DME. Fotokoagulacja laserowa w monoterapii jest zdecydowanie mniej skuteczna w procesie redukcji obrzęku plamki i nie powoduje poprawy widzenia tak, jak to się dzieje w przypadku monoterapii preparatami anty-VEGF. Porównywalne wyniki natomiast uzyskano, kiedy inhibitory VEGF stosowano w monoterapii i w połączeniu z fotokoagulacją laserową. W związku z powyższym współczesna okulistyka odchodzi od fotokoagulacji laserowej centralnej części siatkówki w leczeniu DME. Innowacyjną alternatywą dla klasycznej fotokoagulacji laserowej jest wykorzystanie w leczeniu DME lasera mikropulsowego (ang. MicroPulse Laser Therapy – MPLT). Jego działanie polega na stymulacji tkanki, w tym przypadku nabłonka barwnikowego siatkówki, do produkcji czynników antyangiogennych i naprawczych. Podstawową zaletą lasera mikropulsowego jest możliwość uzyskania zamierzonego efektu terapeutycznego bez termicznego uszkodzenia siatkówki. W przeciwieństwie do klasycznej laseroterapii fala lasera nie jest ciągła, lecz podzielona na wiele mikroimpaktów. Przerwy między impulsami pozwalają na ostudzenie tkanki, dlatego efekt termiczny nie powoduje uszkodzenia siatkówki (19). Laser mikropulsowy może być wykorzystywany w połączeniu z terapią dozsklistkową inhibitorami VEGF lub w monoterapii (20). Istnieją przesłanki, że terapia łączona pozwoli ograniczyć liczbę iniekcji w kolejnych latach terapii. Ostatnie doniesienia wskazują, że obwodowe niedokrwienie siatkówki może predysponować do rozwoju DME poprzez zwiększoną produkcję VEGF. W związku z tym może być celowe wykonanie fotokoagulacji laserowej obwodowych obszarów siatkówki, które w obrazie badania angiografii fluoresceinowej (Fluorescein Angiography – FA) wykazują niedokrwienie, jeżeli towarzyszy im DME (21).

### Leczenie operacyjne

Cukrzycowy obrzęk plamki można też leczyć za pomocą zabiegu chirurgicznego – witrektomii. Wykonanie tego zabiegu

należy rozważyć, jeśli schorzeniu towarzyszą trakcja szklistkowo-plamkowa lub błona przedsiatkówkowa (22). U chorych z DME, u których nie współwystępuje patologia szklistkowo-plamkowa, badania wykazały jedynie krótkotrwałe zmniejszenie grubości siatkówki, bez trwałej anatomicznej i funkcjonalnej poprawy po witrektomii (23). Z tego względu witrektomia jest zarezerwowana dla przypadków, w których DME było odporne na leczenie innymi metodami.

### Wytoczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego

Na podstawie wyników badań klinicznych Polskie Towarzystwo Okulistyczne opracowało wytoczne nt. leczenia DME (24). Jako leczenie pierwszego rzutu cukrzycowego obrzęku plamki zaleca ono dozsklistkową terapię preparatami anty-VEGF. To leczenie może być uzupełnione laseroterapią z wykorzystaniem lasera mikropulsowego. Klasyczną fotokoagulację laserową natomiast powinno się ograniczyć do obrzęku siatkówki poza jej centralną częścią i obwodowych obszarów niedokrwienia. W przypadkach DME opornych na leczenie inhibitorami VEGF i laseroterapię zalecane są dozsklistkowa terapia preparatami steroidowymi lub witrektomia. Należy pamiętać, że leczenie systemowe cukrzycy ma bardzo istotny wpływ na dobrostan siatkówki. Unormowanie poziomu glikemii, lipidów oraz ciśnienia tętniczego może poprawić wynik leczenia miejscowego. Współczesne podejście terapeutyczne pozwala uzyskać bardzo dobre efekty zarówno anatomiczne, jak i funkcjonalne u chorych z DME, a dzięki temu w konsekwencji poprawić komfort życia pacjentów. Nadal jednak istotnym problemem jest konieczność wielokrotnego powtarzania iniekcji dozsklistkowych i częstych wizyt okulistycznych, nie bez znaczenia pozostaje także duży koszt terapii. Liczba pacjentów chorujących na cukrzycę wzrasta z każdym rokiem, w związku z tym rośnie również liczba pacjentów z powikłaniami ocznymi cukrzycy. Dlatego wciąż poszukuje się nowych rozwiązań zarówno profilaktycznych, jak i terapeutycznych.

### Piśmiennictwo:

1. *Diabetes: facts and figures*. Brussels: International Diabetes Federation, 2014 <http://www.idf.org/worlddiabetesday/toolkit/gp/facts-figures>
2. Romero-Aroca P: *Managing diabetic macular edema: The leading cause of diabetes blindness*. World J Diabetes. 2011; 2: 98–104.
3. Szmít S, Opolski G: *Mikroangiopatia cukrzycowa – współczesne spojrzenie na patogenezę i znaczenie w chorobach układu sercowo-naczyniowego*. Przegl Kardiodiabetol. 2006; 1: 27–34.
4. Romero-Aroca P: *Targeting the pathophysiology of diabetic macular edema*. Diabetes Care. 2010; 33: 2484–2485.
5. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Wells J, Glassman A, Ayala A, Jampol L, Aiello L, Antoszyk A, et al.: *Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema*. N Engl J Med. 2015; 26: 1193–1203.
6. Nguyen Q, Brown D, Marcus D, Boyer D, Patel S, Feiner L, et al.: *Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE*. Ophthalmol. 2012; 119: 789–801.
7. Massin P, Bandello F, Garweg J, Hansen L, Harding S, Larsen M, et al.: *Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic*

- Macular Edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study.* Diabetes Care. 2010; 33: 2399–2405.
8. Arevalo J, Sanchez J, Fromow-Guerra J, Wu L, Berrocal M, Farah M, et al.: *Comparison of two doses of primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diffuse diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at 12-month follow-up.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2009; 247: 735–743.
  9. Michaelides M, Kaines A, Hamilton R, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al.: *A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2.* Ophthalmology. 2010; 117: 1078–1086.
  10. Do D, Nguyen Q, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown D, Vitti R, et al.: *One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema.* Ophthalmology. 2012; 119: 1658–1665.
  11. Elman M, Ayala A, Bressler N, Browning D, Flaxel C, Glassman A, et al.: *Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results.* Ophthalmology. 2015; 122: 375–381.
  12. Gillies M, Sutter F, Simpson J, Larsson J, Ali H, Zhu M: *Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial.* Ophthalmology. 2006; 113: 1533–1538.
  13. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al.: *Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema.* Ophthalmology. 2014; 121: 1904–1914.
  14. Pearson P, Comstock T, Ip M, Callanan D, Morse L, Ashton P, et al.: *Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial.* Ophthalmology. 2011; 118: 1580–1587.
  15. Elman M, Aiello L, Beck R, Bressler N, Bressler S, Edwards A, et al.: *Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema.* Ophthalmology. 2010; 117: 1064–1077.
  16. Ferris F, Podgor M, Davis M: *Macular edema in Diabetic Retinopathy Study patients. Diabetic Retinopathy Study Report Number 12.* Ophthalmology. 1987; 94: 754–760.
  17. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al.: *The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema.* Ophthalmology. 2011; 118: 615–625.
  18. Nguyen Q, Shah S, Khwaja A, Channa R, Hatf E, Do D, et al.: *Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study.* Ophthalmology. 2010; 117: 2146–2151.
  19. Gawędzki M: *Fotokoagulacja laserowa czy terapia doszklistkowa – dylematy w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki.* Opththa Ther. 2014; 1: 68–75.
  20. Othman I, Eissa S, Kotb M, Sadek S: *Subthreshold diode-laser micropulse photocoagulation as a primary and secondary line of treatment in management of diabetic macular edema.* Clin Ophthalmol. 2014; 8: 653–659.
  21. Takamura Y, Tomomatsu T, Matsumura T, Arimura S, Gozawa M, Takihara Y, et al.: *The effect of photocoagulation in ischemic areas to prevent recurrence of diabetic macular edema after intravitreal bevacizumab injection.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 55: 4741–4746.
  22. Haller J, Qin H, Apte R, Beck R, Bressler N, Browning D, et al.: *Vitreotomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction.* Ophthalmology. 2010; 117: 1087–1093.
  23. Figueroa M, Contreras I, Noval S: *Surgical and anatomical outcomes of pars plana vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema.* Retina. 2008; 28: 420–426.
  24. Polskie Towarzystwo Okulistyczne: *Zasady postępowania w cukrzycowym obrzęku plamki.* online: <http://pto.com.pl/dokumenty/pobierz/54,wytyczne-pto--leczenie-cnv-w-patologicznej-krotkowzrocznosc-2014>

Praca wpłynęła do Redakcji 22.05.2015 r. (KO-00014-2015)  
Zakwalifikowano do druku 29.12.2015 r.

**Adres do korespondencji (Reprint requests to):**  
**dr n. med. Tomasz Chorągiewicz**  
**Klinika Okulistyki Ogólnej Uniwersytetu Medycznego**  
**w Lublinie**  
**ul. Chmielna 1**  
**20-079 Lublin**  
**e-mail: tomekchor@wp.pl**