

Clasificaciones del edema macular diabético: una revisión de la literatura

Diabetic macular edema classification: a revision of the literature

FABELO HIDALGO I¹, PÉREZ-LLOMBET QUINTANA N¹, GIL HERNÁNDEZ MA²,
ABREU GONZÁLEZ R²

RESUMEN

Introducción: El edema macular diabético (EMD) es la causa principal de pérdida de agudeza visual en pacientes con retinopatía diabética. En el último siglo han surgido múltiples propuestas con el objetivo de clasificar y evaluar el EMD.

Objetivo: Revisar las diferentes clasificaciones del EMD publicadas, sus usos, ventajas y desventajas.

Métodos: Se ha realizado una revisión literaria basada en la búsqueda de artículos relacionados con la clasificación del EMD, y una consulta de las guías clínicas de las principales sociedades científicas para el manejo del EMD.

Resultados: Las principales clasificaciones del EMD se basan en la imagen funduscópica, la angiografía fluoresceínica, y la tomografía de coherencia óptica. Las distintas clasificaciones disponibles dan información sobre el estado estructural de la retina, ayudan a documentar la evolución del edema, y en algunos casos pueden predecir el grado de respuesta al tratamiento.

Conclusión: Actualmente no existe consenso internacional respecto a la clasificación del EMD de elección. El sistema de clasificación ideal debería combinar precisión para realizar el seguimiento y predicción de respuesta al tratamiento y sencillez para su uso para la práctica clínica diaria.

Palabras clave: Retinopatía diabética, Edema macular, Retina.

ABSTRACT

Introduction: Diabetic macular edema (DME) is the main cause of loss of visual acuity in patients with diabetic retinopathy. In the last century, multiple systems have emerged with the aim to classify and evaluate DME.

Objective: To review the different published EMD classifications, their uses, advantages and disadvantages.

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife. España

¹ Licenciado en Medicina/Graduado en Medicina.

² Doctor en Medicina.

Correspondencia:

Fabelo Hidalgo Isabel

Hospital Universitario Ntra. Sra. de La Candelaria. Carretera Del Rosario, 145

38009-Santa Cruz De Tenerife

isabelfabelo2010@hotmail.com

Methods: A review of the literature review was performed, based on articles related to the classification of DME. A consultation of clinical guidelines from the main scientific organizations for the management of DME was carried out.

Results: The main classifications of DME are based on funduscopy, fluorescein angiography and optical coherence tomography. The different classifications available provide information on the structural status of the retina, help to document the evolution of edema, and in some cases can predict treatment response.

Conclusion: There is currently no international consensus regarding which DME classification should be used. The ideal classification system should combine accuracy to document the DME and to predict treatment response, and ease of use in daily clinical practice.

Keywords: Diabetic Retinopathy, Macular Edema, Retina.

INTRODUCCIÓN

El edema macular diabético (EMD) constituye la principal causa de pérdida visual en pacientes con retinopatía diabética (RD), además supone la causa prevenible más frecuente de ceguera en edad laboral (1,2). En el Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy un 20,1% de los pacientes con diabetes tipo I, un 13,9% de los pacientes con diabetes tipo 2 no insulino dependientes y un 25,4% de los pacientes con diabetes tipo 2 insulino dependientes desarrollaron EMD en un periodo de 10 años (3).

El EMD se caracteriza por una acumulación de fluido exudativo a nivel de la mácula dando lugar a un engrosamiento de la misma. Su patogénesis está basada en la disrupción de la barrera hematorretiniana, que da lugar a una situación de hiperpermeabilidad y fuga vascular, secundaria a la presencia de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), así como la expresión de citoquinas proinflamatorias, por parte del epitelio pigmentario de la retina y las células de la glía retinianas (2,4).

Dada la gran prevalencia de esta patología dentro de la oftalmología, han surgido numerosos sistemas de clasificaciones para tratar de describir el EMD. Esto nos permite no solo describir el estado del EMD del paciente, sino también documentar su seguimiento, realizar un buen abordaje terapéutico, y comunicarnos con otros colegas respecto a una patología cuyo abordaje multidisciplinar se hace necesario.

El objetivo de este artículo es revisar las diferentes clasificaciones del EMD publicadas, así como sus usos, ventajas y desventajas.

HISTORIA

En 1872 se realizó la primera descripción del edema macular diabético por parte de un científico y clínico del Moorfields Eye Hospital llamado Eduard Nettlesip en Londres (5). Unos 10 años después, Tartuferi sospechó que el edema respondía a un engrosamiento de las vainas de los fotorreceptores (6), desde entonces, el conocimiento sobre el edema macular diabético ha crecido exponencialmente. Paralelo a este progreso, el desarrollo de nuevas tecnologías ha cambiado el paradigma de diagnóstico y tratamiento del EMD (7). En 1851 Von Helmholtz publicó por primera vez el descubrimiento del oftalmoscopio, lo cual supuso una revolución en la oftalmología (8). En 1910 Gullstrand desarrolló el primer retinógrafo, tecnología que se usa aun hoy en día e invención por la cual años más tarde se le concedió el Premio Nobel de Medicina (9). El siguiente avance surgió con la angiografía fluoresceínica (AGF), método publicado en 1961, que arrojó luz sobre la implicación en la circulación retiniana de muchas patologías (10). La revolución de la tomografía de coherencia óptica (OCT) comenzó en 1991, año en el que David Huang publicó las primeras imágenes en OCT (11). Pocos años después ya se publicaban una serie de casos por la Dra. Puliafito en los que se sugirió que la OCT podía constituir una alternativa no invasiva a la AGF (12). Hoy en día, la OCT de dominio espectral (SD-OCT) nos proporciona información en gran detalle del EMD, así como realiza medidas precisas del grosor retiniano.

Reflejo de todos estos avances es la amplia variedad de clasificaciones disponibles para evaluar esta patología.

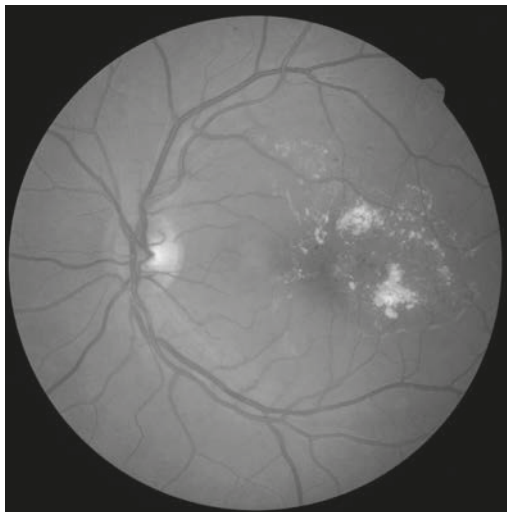


Fig. 1:
Retinografía de
ojo izquierdo con
edema macular
diabético;
exudación lipídica
en circinada,
microaneurismas
y hemorragias.

MÉTODO

Se ha realizado una revisión de la literatura disponible mediante búsqueda online en la base de datos PubMed. Los términos de búsqueda utilizados fueron «diabetic» «macular» «edema» «classification» y «staging». Se seleccionaron artículos de revisión y originales publicados hasta enero 2022 tras excluir aquellos cuyo tema principal no se encontraba relacionado con la presente revisión. Asimismo, se consultaron las guías referentes al EMD de las principales sociedades científicas nacionales e internacionales. Se revisaron las diferentes clasificaciones propuestas en la historia del EMD, así como sus características, ventajas y desventajas.

CLASIFICACIONES

La clasificación del EMD es fundamental para establecer el grado de severidad del mismo, esencial a la hora de tomar decisiones terapéuticas, monitorizar la evolución del edema y evaluar la respuesta al tratamiento. El EMD se ha clasificado en función a múltiples características; localización, patrones de acumulación del fluido, el grado de engrosamien-

to retiniano, presencia de exudados duros, modificaciones en la microestructura retiniana etc. Además de describir la severidad del edema, muchas clasificaciones tratan de correlacionarlo con las variaciones en la agudeza visual y predecir la respuesta al tratamiento.

Las clasificaciones publicadas del edema macular diabético se basan en fundamentalmente en 3 métodos de examen distintos; funduscopia, AGF y la OCT) (4).

CLASIFICACIONES BASADAS EN FUNDUSCOPIA

El edema macular se define clínicamente como un engrosamiento retiniano de la mácula. Este engrosamiento es difícil de evaluar mediante biomicroscopía en casos leves y moderados. Las lentes con contacto que nos proporcionan visión estereoscópica resultan útiles para estos casos., sin embargo, esta evaluación del grosor retiniano es subjetiva, y solo apreciable en grosores que superen en 1,6 veces el valor normal (3) (fig. 1).

En 1968 se reunió en la Arlie House en Virginia un grupo de expertos para discutir sobre lo que hasta entonces se conocía de la RD. De este encuentro se obtuvo la primera clasificación estandarizada de la RD. Unos años más tarde, en 1971, se modificó esta clasificación para su uso en el primer ensayo clínico histórico sobre la RD, el Diabetic Retinopathy Study (13). Finalmente, en 1985 tuvo lugar el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), estudio en el que se definió el Edema Macular Clínicamente Significativo (EMCS) y se establecieron sus criterios diagnósticos, los cuales se encuentran en uso aun hoy en día (tabla 1). El EMCS se definió en biomicroscopía con lámpara de hendidura como a) Engrosamiento retiniano a 500 µm o menos del centro de la mácula; b) exudados duros a 500 µm o menos del centro de la mácula asociados a un engrosamiento retiniano adyacente; c) engrosamiento retiniano de tamaño igual o superior a un área de disco, par-

Tabla 1. Clasificación del edema macular clínicamente significativo

| | |
|---|--|
| Edema macular clínicamente significativo | Engrosamiento retiniano a 500 µm o menos del centro de la mácula |
| | Exudados duros a 500µm o menos del centro de la mácula asociados a un engrosamiento retiniano adyacente |
| | Engrosamiento retiniano de tamaño igual o superior a un área de disco, parte del cual se encuentra a un área de disco de distancia del centro de la mácula |

Tabla 2. Clasificación «International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scale» del Global Diabetic Retinopathy Project

| | | Hallazgos en la funduscopy |
|-----------------------------------|----------|--|
| EMD aparentemente ausente | | No hay engrosamiento retiniano aparente ni exudados duros en polo posterior |
| EMD aparentemente presente | | Engrosamiento retiniano aparente o exudados duros en polo posterior |
| EMD presente | Leve | Engrosamiento retiniano o exudados duros en polo posterior distantes del centro de la mácula |
| | Moderado | Engrosamiento retiniano o exudados duros cercanos al centro de la mácula, pero sin afectar al centro |
| | Severo | Engrosamiento retiniano o exudados duros que afectan al centro de la mácula |

Tabla 3. Clasificación del EMD según la International Council of Ophthalmology

| | |
|---------------------------------------|--|
| No EMD | No hay engrosamiento retiniano ni exudados duros en la mácula |
| EMD que no involucra al centro | Engrosamiento retiniano que no involucra al área de 1 mm de diámetro centrado en la mácula |
| EMD que involucra al centro | Engrosamiento retiniano que involucra al área de 1 mm de diámetro centrado en la mácula |

te del cual se encuentra a un área de disco de distancia del centro de la mácula (14).

En 2003 el Global Diabetic Retinopathy Project (GDRP) propuso una nueva clasificación para la RD. En esta clasificación, llamada «International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scale» Wilkinson et al. proponen catalogar el EMD en «aparentemente ausente» o «aparentemente presente» en función de la presencia de engrosamiento retiniano o exudados duros en el polo posterior. En caso de EMD presente, este puede ser leve, moderado o severo, según su proximidad a la fovea (tabla 2). Los autores argumentaron que esta clasificación nació con la intención de hacer más accesible la organización del EMD no sólo para oftalmólogos sino también otros especialistas (15).

Si bien es verdad que las clasificaciones anteriormente expuestas son de tremenda relevancia, hoy en día las guías clínicas recomiendan clasificar el EMD en función de si afecta o no al centro de la mácula. En 2018 la International Council of Ophthalmology propuso clasificar el EMD en base a la ausencia o presencia de edema y en función a si involucra al anillo de 1 mm de diámetro centrado en la mácula (tabla 3). Dicha clasificación se puede realizar en base a la funduscopy y recomiendan que sea complementada con OCT en caso de estar disponible (16).

Las clasificaciones basadas en funduscopy presentan la ventaja de ser accesibles para la mayor parte de los oftalmólogos pues

no precisan de más material que el habitual en una consulta de oftalmología y, por tanto, son clasificaciones que se pueden contemplar en aquellos países con menos medios para equipos de alto coste. Sin embargo, valorar la presencia de engrosamiento retiniano requiere de una alta pericia dado que la visión estereoscópica del fluido puede ser difícil en casos leves y moderados, además de tener un componente subjetivo y de poca reproductibilidad.

CLASIFICACIONES BASADAS EN ANGIOGRAFÍA FLUORESCÉINICA

Los investigadores del ETDRS observaron que algunas de las características del EMD eran evaluadas mejor mediante la AGF, y lo clasificaron en focal, intermedio o difuso, en función a la proporción de extravasación de la fluoresceína que era atribuible a microaneurismas (17).

La clasificación basada en la AGF más empleada deriva de esta y en ella se divide el EMD en focal, multifocal, difuso y mixto. El EMD focal es aquel que presenta un área de difusión bien definida procedente de microaneurismas individuales o asociados, o bien un área de difusión en el que $\geq 67\%$ está asociada a microaneurismas. El EMD multifocal presenta varias áreas de difusión focal. El EMD difuso es aquel que presenta un área de hi-

perfluorescencia de difusión tardía de ocupados o más diámetros de papila con afectación foveal, o bien un área de hiperfluorescencia de la cual $\geq 33\%$ está asociada a microaneurismas. Por último el EMD mixto es aquel en el que coexisten tanto el focal como el difuso (18).

A pesar de esta clasificación, hoy en día los términos de EMD focal y difuso son usados frecuentemente sin definiciones claras, y existen variaciones en los criterios empleados en la literatura (19). Es por ello que aunque la AGF continúa siendo una herramienta útil a la hora de evaluar la isquemia retiniana y planificar el tratamiento con fotocoagulación láser, actualmente no representa un método riguroso para la clasificación del EMD.

CLASIFICACIONES BASADAS EN OCT

Tras el nacimiento de la OCT de dominio temporal (TD-OCT), en 1999 Otani et al. publicaron la primera clasificación del EMD basada en esta prueba. Esta clasificación se basó en diferenciar patrones de fluido; engrosamiento de tipo esponjiforme, edema macular quístico, y desprendimiento seroso de retina. Se describió además una relación entre el aumento de grosor retiniano, independientemente del patrón, y la agudeza visual (AV) (20).

Panozzo et al. elaboraron en 2004 una clasificación basada en el grosor y volumen reti-

niano, la gravedad de los quistes, la presencia de tracción vitreomacular, y la presencia de desprendimiento neuroepitelial, basada también en TD-OCT. Se evidenció que los casos de edema macular quístico severo correspondían a casos de EMD crónico que presentaban gran pérdida de AV (21). Esta clasificación fue de gran relevancia científica y una de las más empleadas desde la aparición de la OCT. Por su parte, Kang et al publicaron una clasificación basada en la morfología del edema, y de hecho, hallaron una correlación entre engrosamiento foveal y la difusión focal en la angiografía (22).

En 2008 Koleva-Georgieva et al. compartieron la primera clasificación de OCT en dominio espectral (SD-OCT), para la cual se tuvo en cuenta el valor cuantitativo de grosor retiniano, el patrón morfológico del edema y la existencia de tracción macular. Se incorporó también un concepto en ese momento novedoso que consistía en valorar el estado de la retina externa, es decir, la capa de los elipsoides y la membrana limitante externa (23).

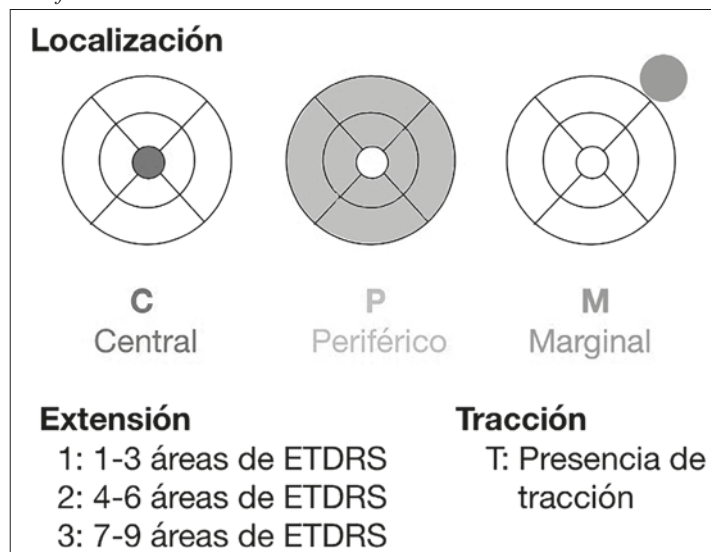
Bolz et al. publicaron en 2014 una clasificación que por primera vez se basaba en la patogenia del edema, incluyendo así los subtipos de EMD isquémico y EMD atrófico (24).

Ese mismo año Dolz-Marco et al. elaboraron una clasificación simplificada del EMD con el propósito de facilitar su manejo en la práctica clínica diaria. Esta clasificación titulada «LET», se basa únicamente en tres características; la localización topográfica, la extensión del edema y la existencia de tracción vitreomacular (25) (fig. 2).

En 2018 Parodi et al. plantearon una clasificación que valoraba el componente vascular del edema, evaluando la presencia de dilatación vascular, así, evidenciaron que los quistes y los exudados duros se encontraban predominantemente en el EMD vasogénico (26).

Recientemente se ha publicado la clasificación de la European School for Advanced Studies in Ophthalmology. Está elaborada por un panel de expertos que argumentan que nace de la necesidad de clasificar el EMD en función a una serie de características que implican diferencias en la gravedad, la respuesta al tratamiento y el pronóstico funcional del edema. Estas características son la integridad de las capas externas, la desorganización de capas internas (DRIL) y la presencia de múl-

Fig. 2: Clasificación LET.



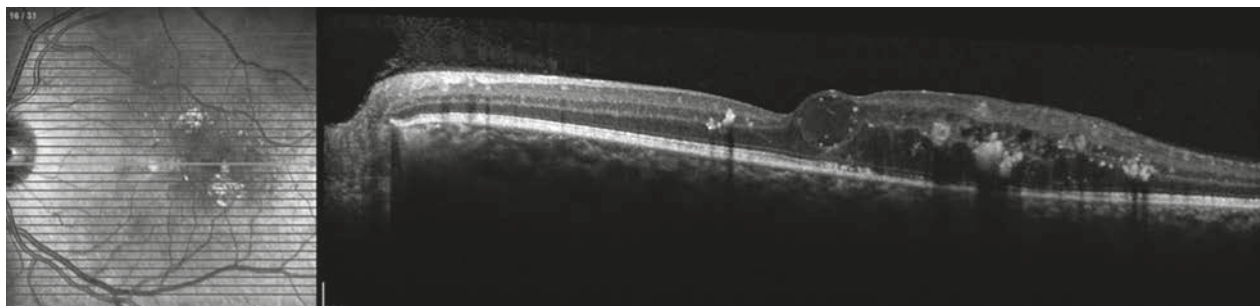


Fig. 3: Tomografía de coherencia óptica Spectralis macular de ojo izquierdo con edema macular diabético.

tiples puntos hiperreflectivos. Además, tiene en cuenta el valor cuantitativo del grosor foveal y el volumen macular, el tamaño de los quistes, la presencia de fluido subfoveal y el estado de la interfase vitreoretiniana (27).

El amplio abanico de clasificaciones del EMD basadas en la OCT es reflejo de lo trascendental que es esta técnica no solo para su diagnóstico, sino para el seguimiento, la evaluación del tratamiento y la elaboración de un pronóstico. Un estudio publicado por Ozdek et al. demostró que un 40% de los EMD no son detectados por funduscopia y un 63% no son detectados por angiografía (28). La OCT es considerada hoy en día como el Gold Standard para el diagnóstico del EMD pues se trata del método más sensible para su detección y evaluación (16). Además, se trata de una prueba objetiva y por tanto reproducible y comparable, por lo que nos podemos apoyar en ella a la hora de realizar una evaluación precisa de la respuesta al tratamiento (fig. 3).

Por otro lado, esta gran variedad de clasificaciones basadas en OCT es también una prueba de la falta de consenso que existe a la hora de clasificar el EMD (4). Un inconveniente importante de muchas clasificaciones es su poca aplicabilidad en la práctica clínica diaria, pues dada la sobrecarga actual de las consultas especializadas de retina, analizar en tan minucioso detalle las características de un EMD puede ser una idea utópica. Asimismo, a pesar de que muchos marcadores cualitativos han demostrado significancia clínica, no hay consenso en las guías respecto a qué parámetros pueden predecir de manera fiable la respuesta al tratamiento. Teniendo en cuenta el elevado coste sanitario que supone la terapia anti-VEGF, es importante identificar y clasificar el EMD en base a características que nos faciliten la optimización de cada caso y su manejo (4). La clasificación ideal del EDM

basada en la OCT debería combinar simplicidad, de manera que sea factible para la práctica clínica diaria, e incluir parámetros validados con significancia pronóstica probada.

NUEVAS TECNOLOGÍAS RELACIONADAS CON EL EMD

Como ya hemos mencionado anteriormente, el avance de las tecnologías basadas en la imagen de la retina ha crecido de manera exponencial en las últimas décadas.

Con el nacimiento de la swept-source OCT (SS-OCT) hemos logrado visualizar las estructuras retinianas y coroideas con mejor resolución. Esto ha permitido el desarrollo de nuevas clasificaciones. Fujiwara et al. elaboraron un sistema que utiliza imágenes en fase obtenidas mediante tecnología SS-OCT para clasificar el EMD en función a la localización del fluido y a su patrón de acumulación, ya sea en quistes o difuso. Así, describieron una menor AV en pacientes con fluido difuso en la zona de la capa nuclear externa.

Por otro lado, la angiografía por OCT (OCT-A) es una tecnología no invasiva que nos da información sobre el estado del árbol circulatorio retiniano y coroideo. Se ha visto que la evaluación de los plexos capilares nos da información también respecto a el desarrollo de EMD y su respuesta al tratamiento.

Por último, es imperativo mencionar que con el desarrollo algoritmos para la detección del EMD basados en la inteligencia artificial y el deep learning estamos viviendo una nueva revolución tecnológica. Se ha demostrado que el grado de exactitud tanto para el reconocimiento como la clasificación del EMD puede superar incluso a la precisión del ojo humano, ya sea con imágenes de funduscopia o de OCT. Tanto es así que resulta promete-

dor que estas tecnologías pronto puedan predecir la respuesta al tratamiento y el resultado funcional de los pacientes con EMD (29).

CONCLUSIONES

El EMD constituye una de las causas principales a nivel mundial de pérdida de AV prevenible. Con el progreso de las herramientas diagnósticas disponibles para los oftalmólogos, han surgido una amplia variedad de sistemas para clasificar el EMD. Actualmente, no hay consenso a nivel internacional respecto a la clasificación de elección, y mientras que existen clasificaciones útiles para investigación y ensayos por su grado de detalle, conviene contemplar clasificaciones más sencillas para su uso en la práctica clínica diaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017; 237(4): 185-222.
- Tan GS, Cheung N, Simó R, Cheung GC, Wong TY. Diabetic macular oedema. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5(2): 143-55.
- Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, Loewenstein A, Massin P, Menchini F, et al. Diabetic Macular Edema. *Dev Ophthalmol*. 2017; 58: 102-38.
- Hui VWK, Szeto SKH, Tang F, Yang D, Chen H, Lai TYY, et al. Optical Coherence Tomography Classification Systems for Diabetic Macular Edema and Their Associations With Visual Outcome and Treatment Responses - An Updated Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2021.
- Nettleship E. On oedema or cystic disease of the retina. *Ophth Hosp Rep*. 1872; VII(3): 343-51.
- Tartuferi A. Über einige krankhafte Veränderungen der Neuroepithelschicht der Netzhaut. *Zentralbl f d med Wiss*. 1882; 45.
- Abramoff MD, Garvin MK, Sonka M. Retinal imaging and image analysis. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2010; 3: 169-208.
- Helmholtz H. Beschreibung des Augenspiegels. Beschreibung eines Augen-Spiegels: Springer; 1851. p. 28-34.
- Gullstrand A. Neue methoden der reflexlosen ophthalmoskopie. *Berichte Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft*. 1910; 36(8): 326.
- Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation*. 1961; 24: 82-6.
- Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991; 254(5035): 1178-81.
- Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1995; 102(2): 217-29.
- Solomon SD, Goldberg MF. ETDRS Grading of Diabetic Retinopathy: Still the Gold Standard? *Ophthalmic Res*. 2019; 62(4): 190-5.
- Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985; 103(12): 1796-806.
- Wilkinson CP, Ferris FL, 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003; 110(9): 1677-82.
- Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*. 2018; 125(10): 1608-22.
- Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113(9): 1144-55.
- Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía Diabética y Edema Macular. «Guías de Práctica Clínica de la SERV». Sociedad Española de Retina y Vítreo. 2015.
- Ruia S, Saxena S, Gemmy Cheung CM, Gilhotra JS, Lai TY. Spectral Domain Optical Coherence Tomography Features and Classification Systems for Diabetic Macular Edema: A Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016; 5(5): 360-7.
- Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 1999; 127(6): 688-93.
- Panozzo G, Parolini B, Gusson E, Mercanti A, Pinackatt S, Bertoldo G, et al. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol*. 2004; 19(1-2): 13-20.
- Kang SW, Park CY, Ham DI. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinica-

- lly significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137(2): 313-22.
23. Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP. Types of diabetic macular edema assessed by optical coherence tomography. *Folia Med (Plovdiv).* 2008; 50(3): 30-8.
 24. Bolz M, Lammer J, Deak G, Pollreis A, Mitsch C, Scholda C, et al. SAVE: a grading protocol for clinically significant diabetic macular oedema based on optical coherence tomography and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol.* 2014; 98(12): 1612-7.
 25. Dolz-Marco R, Abreu-González R, Alonso-Plasencia M, Gallego-Pinazo R. Treatment decisions in diabetic macular edema based on optical coherence tomography retinal thickness map: LET classification. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014; 252(10): 1687-8.
 26. Parodi Battaglia M, Iacono P, Cascavilla M, Zucchiatti I, Bandello F. A Pathogenetic Classification of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Res.* 2018; 60(1): 23-8.
 27. Panozzo G, Cicinelli MV, Augustin AJ, Battaglia Parodi M, Cunha-Vaz J, Guarnaccia G, et al. An optical coherence tomography-based grading of diabetic maculopathy proposed by an international expert panel: The European School for Advanced Studies in Ophthalmology classification. *European Journal of Ophthalmology.* 2020; 30(1): 8-18.
 28. Ozdek SC, Erdiñç MA, Gürelik G, Aydın B, Bahçeci U, Hasanreisiođlu B. Optical coherence tomographic assessment of diabetic macular edema: comparison with fluorescein angiographic and clinical findings. *Ophthalmologica.* 2005; 219(2): 86-92.
 29. Gunasekeran DV, Ting DSW, Tan GSW, Wong TY. Artificial intelligence for diabetic retinopathy screening, prediction and management. *Curr Opin Ophthalmol.* 2020 Sep; 31(5): 357-365.