

ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL RETINOPATIEI DIABETICE

News in the treatment of diabetic retinopathy

Șef Lucr. Dr. Daniel C. BRĂNIȘTEANU

*Disciplina Oftalmologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România
Clinica Retina Center, Iași, România*

Atitudinea terapeutică promptă și personalizată, alături de menținerea strictă a HbA1c sub valoarea de 7% reprezintă elementele esențiale ale managementului de succes a pacientului cu retinopatie diabetică. Tratamentul retinopatiei diabetice și a complicațiilor sale nu poate fi eficientizat în absența controlului strict al bolii de bază și a comorbidităților asociate. Această legătură strânsă a fost evidențiată în toate studiile clinice și reprezintă astăzi o certitudine (1,2). La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, studiul DCCT (3) a evidențiat faptul că menținerea valorilor HbA1c sub valoarea de 6.5% a redus rata de apariție și cea de progresie a retinopatiei diabetice cu 76% respectiv 54%. Reducerea cu 1% a valorii HbA1c la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 a condus la scăderea cu 31% a incidenței retinopatiei (4). Reducerea presiunii arteriale sistolice cu 10 mmHg a fost urmată de scăderea cu 35% a riscului de progresie a retinopatiei și a necesității fotocoagulării laser la pacienții diabetici hipertensivi. Un efect benefic direct a fost, de asemenea, evidențiat după corecția dislipidemie și nefropatiei diabetice subclinice prin reducerea ratei de progresie a retinopatiei diabetice și a edemului macular diabetic (5,6).

Fotocoagularea laser retiniană a reprezentat, timp de mai multe decenii, tratamentul de elecție a retinopatiei diabetice proliferative și al edemului macular diabetic. Laserii fotocoagulatori cu diodă și NdYag cu dublă frecvență utilizați astăzi în practica clinică (532 nm) au la bază tehnologia solid state, sunt portabili și au eficiență crescută comparativ cu cei din primele generații.

În cazul retinopatiei diabetice proliferative cu risc înalt este recomandată inițierea imediată a fotocoagulării laser

panretiniene (PFC). Aceasta implică tratarea retinei periferice prin impacte neconfluente de 200-500 μm și intensitate moderată, excluzând aria maculară și cea peridiscală. Tratamentul întregii periferii a retinei se realizează, de regulă, în 2-3 ședințe. Efectul termic generat de absorbția energiei laser conduce la apariția unor cicatrici ireversibile ce interesează epitelul pigmentar retinian (EPR) și straturile externe ale retinei neurosenzoriale. Mecanismele prin care se obține regresia neovaselor după fotocoagularea laser sunt încă incomplet elucidate. Una dintre teorii implică reducerea hipoxiei și creșterea oxigenării retinei dar și reducerea considerabilă a producției de factori vasoproliferativi (în special VEGF) (7). Laserul exercită asupra țesutului și un efect metabolic, concretizat prin apariția locală de proteine de șoc termic (HSP), cu efect pozitiv asupra inflamației cronice locale (8). După definitivarea PFC neovascularizația retiniană se reduce gradual, până la dispariție, în peste 80% din cazuri în următoarele 3 luni. Diabetic Retinopathy Study (DRS) a evidențiat efectul benefic al PFC laser în sensul reducerii riscului de scădere majoră a vederii (< 0,025) în peste 50% dintre cazurile tratate (9). Principalele efecte adverse ale PFC sunt reprezentate de reducerea câmpului vizual periferic, tulburări de adaptare la întuneric și scăderea acuității vizuale centrale prin exacerbarea edemului macular. Efectuarea unei PFC precoce, în stadiul de retinopatie neproliferativă severă, este benefică și trebuie luată în considerare la femeia gravidă, la pacienții cu retinopatie proliferativă pe ochiul congener, la pacienții cu control metabolic precar, funcție renală afectată, mul-

tiple comorbidități și complianță redusă (10). În noua eră a terapiei antiVEGF panfotocoagularea laser rămâne prima opțiune terapeutică doar în retinopatiile proliferative fără edem macular central și în cele cu edem macular non-central, situație în care se asociază cu fotocoagularea laser focală. Efectuarea PFC per primam este indicată, de asemenea, la pacienții cu contraindicații ale injectării intravitreene. În retinopatiile proliferative asociate cu edem macular central, este recomandată astăzi terapia intravitreană antiVEGF întrucât oferă rezultate funcționale superioare PFC (11) în ciuda costurilor semnificativ crescute (12).

Utilizarea laserului fotocoagulator în tratamentul edemului macular diabetic central are astăzi un rol secundar. Studiul ETDRS a demonstrat faptul că tratamentul laser al edemului macular nu ameliorează semnificativ vederea însă reduce cu 50% incidența scăderii moderate de vedere (2 linii de acuitate) după 3 ani, fiind un factor important de stabilizare (13). Fotocoagularea edemului macular se poate realiza de o manieră focală, prin închiderea directă a microanevrismelor, sau în grilă, atunci când extravazarea fluidului intraretinian este mai degrabă nespecifică. Rezultatul terapiei laser maculare convenționale se instalează lent în timp, de aceea reintervențiile sunt recomandate după minim 3 luni. De asemenea, pot să apară efecte adverse, rezultate în special din efectul termic excesiv asupra retinei (cicatrici maculare, neovascularizație coroidiană, fibroză preretiniană). Din aceste motive terapia intravitreană, reprezentată în principal de agenții antiVEGF dar și de diverși derivați cortizonici a devenit astăzi opțiunea de elecție în abordarea edemului macular diabetic central (14). Fotocoagularea laser maculară rămâne indicată per primam doar în edemul macular focal extrafoveal. Totuși, studiile clinice au subliniat importanța fotocoagulării laser maculare ca terapie adjuvantă întrucât 50% dintre pacienții tratați 6 luni intravitrean cu antiVEGF au necesitat și fotocoagulare laser maculară pentru controlul edemului persistent și reducerea numărului de injecții intravitreene (15).

În ultimii ani terapia laser revine în actualitate prin noi maniere de eliberare a energiei, cu scopul de a crește precizia tratamentului și a minimaliza efectul termic distructiv. Sistemul PASCAL (Pattern Scan Laser), permite eliberarea pe suprafața retinei a unor spoturi multiple cu un tipar predefinit de o manieră aproape instantanee. Principalele avantaje ale acestei metode comparativ cu abordarea convențională sunt reprezentate de maniera uniformă de tratare a retinei, creșterea rapidității, confortului și preciziei tratamentului (16). Prin modularea energiei sub formă de impulsuri de intensitate redusă dar

foarte scurte și repetitive se obține efectul terapeutic dorit protejând în același timp structurile retinei de efectul termic. Această manieră subthreshold micropulsată a tratamentului are efecte benefice locale prin stimularea producției de HSP, ameliorarea metabolismului și a perfuziei locale și reducerea considerabilă a nivelului de VEGF (17,18,19). Rezultatele clinice de până acum recomandă laserul micropulsat în tratamentul edemului macular diabetic ușor sau moderat de apariție recentă și cu o acuitate vizuală bună (20).

Terapiile intravitreene, bazate în special pe agenții antiVEGF, reprezintă astăzi prima opțiune terapeutică în edemul macular diabetic central. Această modificare a paradigmei a fost impusă de rezultatele studiilor clinice comparative care au demonstrat, fără echivoc, superioritatea terapiei antiVEGF față de terapia laser mai ales în ceea ce privește rezultatul funcțional final (21). Creșteri consistente ale acuității vizuale după tratament au fost obținute după toți cei 3 agenți antiVEGF utilizați astăzi în practica clinică. Ranibizumabul (Lucentis®; Novartis) este indicat în administrare intravitreană lunară în doză de 0,3 mg/0,05 ml, în timp ce Afliberceptul (Eylea®, Regeneron) poate fi administrat intravitrean în doză de 2 mg/0,05 ml la fiecare 2 luni, după 5 administrări lunare inițiale. Spre deosebire de acești doi agenți antiVEGF care sunt omologați pentru această indicație, bevacizumabul (Avastin®; Roche) este administrat lunar în doză de 1,25 mg/0,05 ml de o manieră "off-label". În ciuda statutului său, bevacizumabul continuă să fie administrat pe scară largă și are cea mai importantă cota de piață datorită costurilor reduse. Evaluarea comparativă a celor 3 agenți antiVEGF în edemul macular diabetic a confirmat eficacitatea și siguranța acestora, cu un potențial terapeutic mai important al afliberceptului și ranibizumabului față de bevacizumab. În mod particular, afliberceptul poate genera o creștere mai consistentă și mai rapidă a acuităților vizuale slabe (sub 20/50) cu un număr mai mic de administrări, comportament explicat, cel puțin în parte, de modul său mai complex de acțiune (22).

Dintre toate regimurile terapeutice propuse, maniera de administrare „*Treat and Extend*” (TAE) oferă în practica clinică cel mai bun raport între menținerea câștigului de acuitate vizuală după faza inițială de încărcare, evitarea subtratamentului și un număr minim de injecții intravitreene (23,24).

În ciuda tratamentului efectuat corect, sunt multe situații în practica clinică de edem macular

diabetic refractar, *de novo*, sau apărut pe parcursul tratamentului. În general se admite că reducerea grosimii centrale a retinei sub 10% după 3 injecții intravitreene lunare de antiVEGF definește aceste cazuri particulare. În cazurile refractare *de novo* explicația cea mai probabilă este reprezentată de coexistența, în cantitate crescută, a citokinelor și chemokinelor inflamatorii asupra cărora monoterapia antiVEGF este insuficientă. În cazurile devenite refractare pe parcursul tratamentului antiVEGF explicația cea mai probabilă este tahifilaxia. Maniera de abordare a edemului macular diabetic refractar este diferită și individualizată, după o atentă evaluare a cazului. Soluțiile propuse vizează reducerea intervalului dintre administrării (în special în ochii vitrectomizați), creșterea dozei injectate (25), schimbarea agentului antiVEGF utilizat cu un altul (26) sau realizarea vitrectomiei posterioare (27). Utilizarea implantului intravitrean biodegradabil de dexametazonă sau a insertului de fluocinolon acetonid permite în aceste situații obținerea unui efect terapeutic pe termen lung dar utilizarea lor este asociată cu o incidență crescută a cataractei și glaucomului secundar. De aceea, utilizarea lor *per primam* este mai degrabă recomandată ochilor pseudofaci sau la care chirurgia cataractei este planificată pe termen scurt (28).

Evaluarea și monitorizarea atentă a statusului retiniei maculare și a joncțiunii vitreomaculare prin tomografia în coerență optică este mandatorie. Ea poate evidenția tracțiuni și membrane epiretiniene responsabile atât de apariția și progresia edemului cât și de lipsa de eficacitate a terapierilor intravitreene (29). Mai mult decât atât, injecțiile intravitreene repetate în aceste situații pot deveni iatrogene prin accentuarea tracțiunilor (30). Îndepărtarea lor chirurgicală în timpul vitrectomiei posterioare reprezintă tratamentul de elecție.

Efectul terapiei antiVEGF asupra evoluției retinopatiei diabetice a fost, de asemenea, evaluat în studiile clinice prospective. O ameliorare importantă a statusului retinopatiei, după 2 ani de urmărire, a fost remarcată în special la ochii cu retinopatie proliferativă și mai puțin în cazurile cu retinopatie diabetică neproliferativă. Dintre cei trei agenți antiVEGF evaluați, afliberceptul a demonstrat cea mai mare abilitate de a reduce severitatea retinopatiei (în 75,9% dintre cazuri vs 55,2% – ranibizumab și 31,4% – bevacizumab).

Terapia antiVEGF reprezintă un adjuvant eficient al PFC în situațiile de neovascularizație persistentă (31) re-

ducând frecvența hemoragiilor vitreene. În schimb, utilizarea sa ca monoterapie în cazul hemoragiei vitreene la ochiul cu retinopatie proliferativă fără PFC nu a redus semnificativ necesitatea vitrectomiei (32). Combinarea terapiei antiVEGF cu PFC laser în ochii cu retinopatie diabetică proliferativă cu risc înalt oferă rezultate superioare PFC în ceea ce privește magnitudinea și rapiditatea rezoluției neovascularizației (33).

În protocolul S al DRCR, după 2 ani de urmărire, ochii tratați cu ranibizumab 0.5mg au avut acuități vizuale finale mai bune, au dezvoltat semnificativ mai puțin edem macular și au avut o incidență mai mică a vitrectomiei pentru hemoragie vitreană comparativ cu ochii tratați exclusiv prin PFC (34). Rezultate asemănătoare a oferit și analiza *post hoc* a cazurilor din protocolul T al DRCR (35). Evaluarea comparativă a afliberceptului vs PFC laser a demonstrat, la 2 ani de urmărire, o regresie comparativă a neovascularizației (81% vs. 78%), dar acuități vizuale finale mai bune în grupul tratat cu aflibercept (36). Aceste rezultate stau la baza recomandărilor de a utiliza *per primam* terapia intravitreană antiVEGF în retinopatiile diabetice neproliferative severe și cele proliferative, în special în situația coexistenței edemului macular central. Nu trebuie însă uitată necesitatea efectuării imediate a PFC laser odată ce edemul macular s-a redus deoarece, odată terapia antiVEGF oprită, neovascularizația reapare și progresează (37).

Terapia intravitreană nu este lipsită de inconveniente sau de riscuri. Costul ridicat al tratamentului comparativ cu terapia laser și necesitatea unor injecții intravitreene repetitive pe termen lung pune în discuție presiunea aparte pusă atât pe pacient cât și pe medicul curant. Pe lângă riscurile reale de endoftalmită, de creștere a presiunii intraoculare și de accentuare a cataractei (în special în cazul derivaților cortizonici) există riscul agravării patologiei preexistente la ochii cu tracțiuni vitreo-retiniene, membrane și proliferații fibrovasculare.

Chirurgia vitreoretiniană bazată pe vitrectomia posterioară prin pars plana reprezintă opțiunea de elecție în majoritatea complicațiilor retinopatiei diabetice. Hemoragia vitreană recurentă și cea persistentă, dezlipirea de retină tracțională sau mixtă, membranele epiretiniene și edemul macular tracțional reprezintă principalele indicații ale vitrectomiei la ochiul diabetic. Echipamentele chirurgicale actuale permit efectuarea de intervenții minim invazive, iar ameliorările aduse sistemului de vizualizare, instrumentarului și adjuvanților utilizați în timpul chirurgiei permit abordarea și rezolvarea unor cazuri dificile cu un risc redus al complicațiilor. În mod particular la ochiul diabetic sunt notabile riscurile postoperatorii de hemora-

gie vitreană recurentă și reproliferare cu recidiva dezlipirii de retină. Utilizarea sistemelor artificiale de drenaj reprezintă opțiunea terapeutică de elecție în glaucomul neovascular decompensat tensional, alături de terapia anti-VEGF și PFC extensivă.

Prevenția retinopatiei diabetice printr-un regim de viață echilibrat și suplimentare dietară rămâne un subiect de actualitate. Dieta hipocalorică și cea de tip mediteranean, bogată în fibre și uleiuri de pește este asociată

cu un risc scăzut de apariție a retinopatiei (38). La pacienții cu retinopatie diabetică neoproliferativă ușoară sau moderată suplimentarea dietei timp de 3 sau 6 luni cu formule complexe incluzând vitamine, antioxidanți, zeaxantina, luteină, benfotiamine, N-acetil cisteină, acid eicosapentanoic, carotenoizi, acid docosahexanoic, crom și extrase botanice selectate este benefică prin creșterea densității pigmentului macular și a funcției maculare măsurată prin microperimetrie (39,40).

BIBLIOGRAFIE

- Effects of intensive glycemic control in ocular complications in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Zhang X, Zhao J, Zhao T, Liu H *Endocrine*. 2015 May; 49(1):78-89.
- There is level 1 evidence for intensive glycemic control for reducing the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes. *Chew EY Endocrine*. 2015 May; 49(1):1-3.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Control and Complications Trial Research Group., Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30; 329(14):977-86.
- Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR *BMJ*. 2000 Aug 12; 321(7258):405-1.
- Low HDL cholesterol and the risk of diabetic nephropathy and retinopathy: results of the ADVANCE study. Morton J, Zoungas S, Li Q, Patel AA, Chalmers J, Woodward M, Celermajer DS, Beulens JW, Stolk RP, Glasziou P, Ng MK, ADVANCE Collaborative Group. *Diabetes Care*. 2012 Nov; 35(11):2201-6.
- Prevalence of systemic co-morbidities in patients with various grades of diabetic retinopathy. Venkatesh P, Tibrewal S, Bhowmik D, Tripathi M, Ramakrishnan S, Vashist N, Vohra R, Garg S. *Indian J Med Res*. 2014 Jul; 140(1):77-83.
- Does laser still have a role in the management of retinal vascular and neovascular diseases? Shah AM, Bressler NM, Jampol LM *Am J Ophthalmol*. 2011 Sep; 15.
- Retinal pigment epithelium produces matrix metalloproteinases after laser treatment. Flaxel C, Bradle J, Acott T, Samples JR *Retina*. 2007 Jun; 27(5):629-34.
- Quillen DA, Gardner TW, Blankenship GW. *Clinical Trials in Ophthalmology: A Summary and Practice Guide*. Kertes C, ed. Diabetic Retinopathy Study. 1998. 1-14.
- Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, Wykoff CC, Gardner TW *Diabetes Care*. 2017 Mar; 40(3):412-418.
- Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network., Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, Inusah S, Aiello LP, Antoszyk AN, Baker CW, Berger BB, Bressler NM, Browning D, Elman MJ, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Marcus DM, Melia M, Stockdale CR, Sun JK, Beck RW *JAMA*. 2015 Nov 24; 314(20):2137-2146.
- Cost Evaluation of Panretinal Photocoagulation versus Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy. Lin J, Chang JS, Smiddy WE *Ophthalmology*. 2016 Sep; 123(9):1912-8.
- Akduman L, Olk RJ. The early treatment for diabetic retinopathy study. Kertes C, ed. *Clinical Trials in Ophthalmology: A Summary and Practice Guide*. 1998. 15-36.
- Evolving strategies in the management of diabetic macular edema: clinical trials and current management. Thomas BJ, Shienbaum G, Boyer DS, Flynn HW Jr *Can J Ophthalmol*. 2013 Feb; 48(1):22-30.
- Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: Two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2016; 123:1351-1359.
- Pascal laser versus conventional laser for treatment of diabetic retinopathy, Abdelrahman G. Salman, Saudi Journal of Ophthalmology, Volume 25, Issue 2, 2011, Pages 175-179.
- Inagaki K, Shuo T, Katakura K, Ebihara N, Murakami A, Ohkoshi K. Sublethal Photothermal Stimulation with a Micropulse Laser Induces Heat Shock Protein Expression in ARPE-19 Cells. *J Ophthalmol*. 2015; 2015():729792.
- Vujosevic S, Gatti V, Muraca A, Brambilla M, Villani E, Nucci P, Rossetti L, De Cilla' S *Retina*. Optical coherence tomography changes after subthreshold micropulse yellow laser diabetic macular edema. 2018 Nov 7.
- Biological Modulation of Mouse RPE Cells in Response to Subthreshold Diode Micropulse Laser Treatment. Li Z, Song Y, Chen X, Chen Z, Ding Q *Cell Biochem Biophys*. 2015 Nov; 73(2):545-552.
- Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, Jonas J, Larsen M, Tadayoni R, Loewenstein A. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017; 237(4):185-222.
- Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, Jonas J, Larsen M, Tadayoni R, Loewenstein A. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017; 237(4):185-222.
- Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Brucker AJ, Ferris FL, Hampton GR, Jhaveri C, Melia M, Beck RW, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016 Jun; 123(6):1351-9.
- Ebneter A, Waldmeier D, Zysset-Burri DC, Wolf S, Zinkernagel MS. Comparison of two individualized treatment regimens with ranibizumab for diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exper Ophthalmol*. 2017;255(3):549-555.
- Sugimoto M, Ichio A, Nunome T, Kondo M. Two year result of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema using treat and extend protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(16):e6406.
- Dhoot DS, Pieramici DJ, Nasir M, et al. Residual edema evaluation with ranibizumab 0.5 mg and 2.0 mg formulations for diabetic macular edema (REEF study). *Eye* 2015;29(4):534-41.
- Ashraf M et al. Early anti-VEGF switch yields improved response in cases of refractory DME. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;doi:10.3928/23258160-20170301-06.

27. Evaluation of Vitrectomy with Planned Foveal Detachment as Surgical Treatment for Refractory Diabetic Macular Edema with or without Vitreomacular Interface Abnormality. Abdel Hadi AM. *J Ophthalmol*. 2018 May 7;2018:9246384. doi: 10.1155/2018/9246384. eCollection 2018.
28. The Royal College of Ophthalmology. Diabetic retinopathy guidelines. November 2016, <https://www.rcophth.ac.uk/wpcontent/uploads/2014/12/2013-SCI-301-FINAL-DRGUIDELINES-DEC-2012-updated-July-2013.pdf>.
29. Kulikov AN, Sosnovskii SV, Berezin RD, Maltsev DS, Oskanov DH, Gribanov NA. Vitreoretinal interface abnormalities in diabetic macular edema and effectiveness of anti-VEGF therapy: an optical coherence tomography study. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:1995–2002. Published 2017 Nov 14. doi:10.2147/OPHTH.S146019
30. Results of a Prospective Trial. Report No. 2. Jiao C, Eliott D, Spee C, He S, Wang K, Mullins RF, Hinton DR, Sohn EH. Apoptosis and angiogenesis in diabetic tractional membranes after vascular endothelial growth factor inhibition: *Retina*. 2019 Feb; 39(2):265-273.
31. Jorge R, Costa RA, Calucci D, Cintra LP, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study). *Retina*. 2006 Nov-Dec; 26(9):1006-13.
32. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*. Randomized clinical trial evaluating intravitreal ranibizumab or saline for vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Mar; 131(3):283-93.
33. Figueira J, Fletcher E, Massin P, Silva R, Bandello F, Midena E, Varano M, Sivaprasad S, Eleftheriadis H, Menon G, Amaro M, Ayello Scheer S, Creuzot-Garcher C, Nascimento J, Alves D, Nunes S, Lobo C, Cunha-Vaz J, EVICR.net Study Group. Ranibizumab Plus Panretinal Photocoagulation versus Panretinal Photocoagulation Alone for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy (PROTEUS Study). *Ophthalmology*. 2018 May; 125(5):691-700.
34. Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, Inusah S, Aiello LP, Antoszyk AN, Baker CW, Berger BB, Bressler NM, Browning D, Elman MJ, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Marcus DM, Melia M, Stockdale CR, Sun JK, Beck RW. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *JAMA*. 2015 Nov 24; 314(20):2137-2146.
35. Bressler SB, Liu D, Glassman AR, Blodi BA, Castellarin AA, Jampol LM, Kaufman PL, Melia M, Singh H, Wells JA, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Change in Diabetic Retinopathy Through 2 Years: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial Comparing Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Jun 1; 135(6):558-568.
36. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, Riddell A, Murphy C, Kelly J, Bainbridge J, Tudor-Edwards R, Hopkins D, Hykin P, CLARITY Study Group. 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 Jun 3; 389(10085):2193-2203.
37. Mirshahi A, Roohipoor R, Lashay A, Mohammadi SF, Abdoollahi A, Faghihi H. Bevacizumab-augmented retinal laser photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: a randomized double-masked clinical trial. *Eur J Ophthalmol*. 2008 Mar-Apr; 18(2):263-9.
38. Wong MYZ, Man REK, Fenwick EK et al. Dietary intake and diabetic retinopathy: A systematic review. *PLoS One*. 2018;13(1):e0186582. Published 2018 Jan 11.
39. Chous AP, Richer SP, Gerson JD, Kowluru RA. The Diabetes Visual Function Supplement Study (DiVFuSS). *Br J Ophthalmol*. 2016 Feb; 100(2):227-34.
40. Rodríguez González-Herrero ME, Ruiz M, López Román FJ, Marín Sánchez JM, Domingo JC. Supplementation with a highly concentrated docosahexaenoic acid plus xanthophyll carotenoid multivitamin in nonproliferative diabetic retinopathy: prospective controlled study of macular function by fundus microperimetry. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:1011–1020. Published 2018 May 29.