

玻璃体腔注射康柏西普治疗弥漫性糖尿病性黄斑水肿的眼表改变

邵毅*, 葛倩敏*, 张雨晴, 林启, 石文卿, 袁晴, 闵幼兰, 张强, 周琼

引用: 邵毅, 葛倩敏, 张雨晴, 等. 玻璃体腔注射康柏西普治疗弥漫性糖尿病性黄斑水肿的眼表改变. 国际眼科杂志 2021;21(1): 111-114

作者单位: (330006) 中国江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院眼科

*: 邵毅和葛倩敏对本文贡献一致。

作者简介: 邵毅, 毕业于中山大学眼科中心, 博士研究生, 主任医师, 眼科副主任, 博士研究生导师, 研究方向: 眼表疾病; 葛倩敏, 毕业于南昌大学, 在读硕士研究生, 研究方向: 角膜病、眼表疾病。

通讯作者: 周琼, 毕业于江西医学院, 本科, 主任医师, 眼科主任, 研究方向: 眼底疾病. qiong-ma@126.com

收稿日期: 2020-01-11 修回日期: 2020-12-09

摘要

目的: 探究玻璃体腔注射康柏西普治疗弥漫性糖尿病性黄斑水肿(DDME)的眼表改变。

方法: 选取2019-01/06于我院眼科被诊断为DDME的患者20例, 均为右眼发病, 将右眼纳入试验组, 左眼(未发生糖尿病性黄斑水肿)纳入对照组, 试验组均行3次玻璃体腔注射康柏西普, 对照组不采取任何治疗操作。观察治疗前和3次治疗后第1d矫正视力、眼压、浅表点状上皮糜烂情况、泪河高度、眼表症状及体征(OSDI)评分、泪液分泌试验(SIt)及角膜荧光素染色(CSF)评分。

结果: 治疗前, 两组眼压、泪河高度、OSDI评分、SIt、CSF评分均无差异($P>0.05$), 且两组均未出现浅表点状上皮糜烂情况, 但对照组矫正视力显著优于试验组(0.50 ± 0.20 vs 1.65 ± 0.35 , $P<0.05$)。治疗后, 试验组矫正视力、泪河高度、SIt明显低于对照组, OSDI和CSF评分明显高于对照组(均 $P<0.05$), 眼压升高幅度较对照组更大, 但两组无差异($P>0.05$), 而试验组19眼出现了浅表点状上皮糜烂情况。与治疗前比较, 试验组治疗后矫正视力明显改善, 泪河高度和SIt明显降低, OSDI和CSF评分明显升高(均 $P<0.05$), 但眼压无明显变化($P>0.05$); 对照组各观察指标均无明显变化($P>0.05$)。

结论: 玻璃体腔注射康柏西普治疗弥漫性糖尿病性黄斑水肿会损伤眼表。

关键词: 弥漫性糖尿病性黄斑水肿; 康柏西普; 眼表; 玻璃体腔注药; 治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.1.22

Eye surface changes of diffuse diabetic macular edema treated by intravitreal injection of Conbercept

Yi Shao*, Qian-Min Ge*, Yu-Qing Zhang, Qi Lin, Wen-Qing Shi, Qing Yuan, You-Lan Min, Qiang Zhang, Qiong Zhou

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Co-first authors: Yi Shao and Qian-Min Ge

Correspondence to: Qiong Zhou. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. qiong-ma@126.com

Received: 2020-01-11 Accepted: 2020-12-09

Abstract

• AIM: To investigate the ocular surface changes of diffuse diabetic macular edema (DDME) treated by intravitreal injection of Conbercept.

• METHODS: Twenty patients (20 eyes, right eyes) diagnosed as DDME and requiring vitreous injection of conbercept in the Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University from January 2019 to June 2019, were selected as experiment group. Experiment group was treated with three vitreous injections of Conbercept. The left eyes of the patients without macular edema were treated as control group without any treatment. Before operation and on the first day after operation, we used corrected visual acuity, superficial punctate epithelial erosion (SPEE), lacrimal river height, intraocular pressure, symptom and sign scores, Schirmer I test (SIt) and corneal fluorescein staining (CSF) to estimate eyes.

• RESULTS: Before treatment, there was no difference in intraocular pressure, the height of lacrimal river, OSDI score, SIt, CSF score between the two groups ($P>0.05$), and there was no superficial punctate epithelial erosion in both groups, but the corrected visual acuity of the control group was significantly better than that of the experimental group (0.50 ± 0.20 vs 1.65 ± 0.35 , $P<0.05$). After treatment, the corrected visual acuity, lacrimal river height and SIt in the experimental group were significantly lower than those in the control group, OSDI and CSF scores were significantly higher than those in the control group (all $P<0.05$), and the intraocular pressure increased more significantly than that in the control group, but there was no difference between the two groups ($P>0.05$). Compared with before treatment, the corrected visual acuity of the experimental group was significantly improved, the lacrimal river height and SIt were significantly decreased, OSDI and CSF scores were significantly increased ($P<0.05$), but the intraocular pressure had no significant change ($P>0.05$); the observation indexes of the control group had no significant changes ($P>0.05$).

• CONCLUSION: Intravitreal injection of conbercept in the treatment of diffuse diabetic macular edema can damage the ocular surface.

• KEYWORDS: diffuse diabetic macular edema; Conbercept; ocular surface; vitreous injection; treatment

Citation: Shao Y, Ge QM, Zhang YQ, et al. Eye surface changes of diffuse diabetic macular edema treated by intravitreal injection of Conbercept. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(1):111-114

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病最常见、最严重的眼部并发症,是导致工作年龄人群失明的主要原因。糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是糖尿病视网膜病变的一种常见的微血管并发症,可发生于该病的任何阶段,并可导致糖尿病患者的中心视力丧失,是DR患者视力损害的主要原因^[1]。DME分为两种类型,即弥漫性和局灶性^[2]。弥漫性糖尿病性黄斑水肿(diffuse diabetic macular edema, DDME)的特征是扩张的高渗透性毛细血管和后极小动脉瘤广泛的血管渗漏,其结果是黄斑区域广泛增厚。DME通常与因小动脉瘤引起的视网膜增厚有关。在DDME中,视网膜内外屏障的破坏是广泛的,其治疗比局灶性水肿更具挑战性^[3]。既往治疗DME应用最广泛的非手术治疗方法包括黄斑激光光凝、玻璃体腔注射曲安奈德或上述治疗方法联合应用^[4]。玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(VEGF)是近年发展起来的一种治疗视网膜缺血相关疾病的方法,该疗法治疗DME疗效显著,有证据表明其疗效优于常规方法^[5]。为了探讨玻璃体腔注射抗VEGF药物是否对眼表产生损害,本研究针对在我科行玻璃体腔注射康柏西普治疗后的DDME患者进行评估,探讨该治疗方式对眼表的安全性。

1 对象和方法

1.1 对象 病例对照研究。选取2019-01/06于南昌大学第一附属医院眼科被诊断为DDME且进行玻璃体腔注射康柏西普的患者20例,均为右眼发病,将右眼纳入试验组,左眼(未发生DME)纳入对照组,性别构成比1:1,平均年龄 61 ± 4.67 岁。纳入标准:(1)右眼确诊为DDME,左眼未发生DME;(2)近1mo血糖及血压较平稳,除降糖药、降压药外无其他特殊药物使用史;(3)眼压 $10\sim 21$ mmHg;(4)既往无眼部外伤及手术史;(5)既往未接受过其他DDME的治疗方案;(6)无其他视网膜血管病变;(7)无眼部其他影响疗效的疾病;(8)无玻璃体腔注射治疗禁忌证。排除标准:(1)有神经系统疾病的患者;(2)既往接受过其他DDME治疗;(3)左眼患有其他眼部疾病。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,获得本院医学伦理委员会的批准,并已向自愿参与的患者及其家属详细解释治疗方案及评估方法。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 试验组均进行连续3次玻璃体注射康柏西普治疗,每次间隔1mo;对照组不采取任何治疗操作。玻璃体腔注射康柏西普:泪道冲洗、清洁结膜囊后在无菌手术室进行表面麻醉,眼部消毒、铺巾,开睑器开睑,在角膜缘后部 $3.5\sim 4.0$ mm位置将注射器垂直刺入直至到达玻璃体腔,缓慢注入康柏西普(0.05mL)。操作完成后沾湿棉球按压注射孔。

1.2.2 观察指标 分别于玻璃体腔注射前和3次注射后第1d检测矫正视力(LogMAR)、眼压及眼表情况。眼表情况检测指标包括:(1)浅表点状上皮糜烂(superficial punctate

epithelial erosion, SPEE)情况;角膜表面荧光染色后观察角膜上皮糜烂情况。(2)泪河高度:采用干眼分析仪测量。(3)眼表疾病指数量表(OSDI)^[6]评分:采用OSDI问卷进行眼部症状评分,问卷由未接触过患者的研究人员发放给所有参与者,个体OSDI问题采用李克特量表(Likert scale)的4分制评分,0、1、2、3、4分对应的答案分别为从未、偶尔、一半时间、大部分时间、一直。总分= $12.5\times[(\text{问题总分之和})/(\text{回答问题数量})]$,总分0~100分。(4)泪液分泌试验(Schirmer I test, S I t):用一条 $5\text{mm}\times 35\text{mm}$ 的滤纸,将一端折弯5mm,置于下睑内侧1/3结膜囊内,其余部分悬垂于皮肤表面,轻闭双眼,5min后测量滤纸被泪水渗湿的长度。(5)角膜荧光素染色(corneal fluorescein staining, CSF)评分:将眼球表面分为9个区域,按荧光素染色点状着色程度进行评分,评分标准:0分:无染色;1分:角膜染色小于1/3;2分:角膜染色达2/3;3分:超过2/3染色。

统计学分析:应用SPSS 24.0统计软件进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用配对样本 t 检验进行比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后眼部相关观察指标评定结果 治疗前,两组眼压、泪河高度、OSDI评分、S I t、CSF评分比较,差异均无统计学意义($t=0.835、0.793、0.829、0.682、0.776$, $P=0.669、0.612、0.721、0.736、0.782$),且两组均未出现浅表点状上皮糜烂情况,但对照组矫正视力显著优于试验组,差异有统计学意义($t=6.742$, $P=0.027$)。治疗后,试验组矫正视力、泪河高度、S I t明显低于对照组,OSDI和CSF评分明显高于对照组,差异均有统计学意义($t=3.637、4.653、7.431、8.874、10.656$, $P=0.036、0.028、0.016、0.011、0.007$),眼压升高幅度较对照组更大,但两组差异无统计学意义($t=1.782$, $P=0.061$),而试验组19眼出现了浅表点状上皮糜烂情况。与治疗前比较,试验组治疗后矫正视力明显改善,泪河高度和S I t明显减低,OSDI和CSF评分明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),但眼压无明显变化($P>0.05$);对照组各观察指标均无明显变化($P>0.05$),见表1。

2.2 两组治疗前后眼部症状评分情况 治疗前,两组各项眼部症状评分比较,差异均无统计学意义($t=0.746、0.672、0.904、0.726、0.892、0.857、0.781、0.689$, $P=0.736、0.658、0.679、0.642、0.873、0.731、0.762、0.573$)。治疗后,试验组各项眼部症状评分均比对照组更高,差异均有统计学意义($t=5.361、6.771、4.652、5.738、4.863、5.473、4.629、5.748$, $P=0.032、0.026、0.037、0.041、0.027、0.021、0.033、0.041$)。与治疗前比较,治疗后试验组各项眼部症状评分均显著上升,差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组各项眼部症状评分均无明显变化($P>0.05$),见表2。

3 讨论

糖尿病在全世界的患病率逐年增加,据估计,到2025年,将有4亿多人受到影响^[7]。DR病程进展不仅与血糖水平紧密相关,同时也受到血脂的影响^[8]。糖尿病导致视力下降的主要原因之一是DME,影响全球2 100多万人,是导致中央视力丧失的主要原因,也是复杂的病理过程,包括视网膜血液屏障的破坏、穆勒细胞液体泵送作用的失

表 1 两组治疗前后眼部相关观察指标的比较

组别	眼数	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
试验组	20				
矫正视力(LogMAR)		1.65±0.35	0.95±0.15	3.637	0.036
眼压(mmHg)		16.54±6.67	20.86±7.53	1.782	0.061
泪河高度(mm)		0.66±0.26	0.46±0.17	4.653	0.028
OSDI 评分(分)		29.12±11.63	36.62±12.62	8.874	0.011
S I t(mm/5min)		9.66±4.32	7.64±2.03	7.431	0.016
CSF 评分(分)		2.09±0.75	3.27±1.75	10.656	0.007
对照组	20				
矫正视力(LogMAR)		0.50±0.20	0.55±0.25	0.587	0.966
眼压(mmHg)		15.69±7.17	16.73±6.97	1.776	0.073
泪河高度(mm)		0.63±0.19	0.59±0.17	0.898	0.958
OSDI 评分(分)		28.67±11.87	24.76±12.78	0.876	0.952
S I t(mm/5min)		9.87±4.75	9.68±4.17	0.884	0.993
CSF 评分(分)		2.08±0.91	2.14±0.98	0.825	0.946

注:试验组:弥漫性糖尿病性黄斑水肿患眼(右眼);对照组:未发生糖尿病性黄斑水肿眼(左眼)。

表 2 两组治疗前后眼部症状评分情况 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	眼数	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
试验组	20				
干涩		1.32±0.37	2.19±0.42	4.264	0.027
疼痛		1.09±0.29	2.14±0.33	5.631	0.031
眼红		1.23±0.34	2.21±0.49	6.542	0.039
畏光		1.26±0.28	2.23±0.47	5.865	0.029
视疲劳		1.27±0.29	2.17±0.59	5.183	0.033
异物感		1.09±0.44	1.99±0.41	4.146	0.028
烧灼感		1.15±0.39	2.17±0.59	6.764	0.032
流泪		1.77±0.59	2.17±0.65	5.172	0.019
对照组	20				
干涩		1.47±0.46	1.44±0.37	0.884	0.975
疼痛		1.09±0.29	1.06±0.42	0.676	0.916
眼红		1.27±0.37	1.25±0.31	0.765	0.919
畏光		1.24±0.21	1.29±0.28	1.264	0.872
视疲劳		1.29±0.57	1.22±0.51	0.865	0.996
异物感		1.16±0.49	1.19±0.39	0.987	0.912
烧灼感		1.09±0.37	1.15±0.26	0.915	0.965
流泪		1.74±0.51	1.89±0.42	0.963	0.937

注:试验组:弥漫性糖尿病性黄斑水肿患眼(右眼);对照组:未发生糖尿病性黄斑水肿眼(左眼)。

酸^[9]。DME的病理生理学是复杂的、多因素的。慢性高血糖、蛋白激酶C形成、自由基积累、晚期糖基化终产物蛋白、VEGF的释放是导致慢性毛细血管损伤和血管通透性增加的因素。DDME的特点是出现广泛且分界差的渗漏^[10]。荧光素血管造影在DR的研究中发挥了重要作用,毛细血管非灌注区清晰可见,中心凹无血管区扩大^[11]。此外,荧光素血管造影还显示了DME中微动脉瘤的主动渗漏,也有助于确认新生血管可疑部位的渗漏。光学相干断层扫描血管成像(OCTA)是一种新技术,通过更新的光谱域或扫描源OCT(SS-OCT)设备进行快速扫描,可以分析视网膜血管的反射率变化和相移,从而构建微血管流程图。这项技术使临床医生无需静脉注射荧光素就能看到

视网膜和脉络膜的微血管系统。有研究使用OCTA辅助治疗糖尿病报告了缺乏或稀疏毛细血管的区域,这些区域与眼底荧光血管造影(FFA)上的非灌注区域相关^[12]。部分患眼使用OCTA可以更清晰地定义FFA上渗漏所掩盖的毛细血管损失区域。

视网膜激光光凝对DDME治疗效果不佳,视力预后较差,在混合渗漏亚型的患眼中,弥漫性成分对抗VEGF治疗更敏感^[13]。VEGF是一种高度特异性的血管生成诱导剂和血管通透性因子,与DR发病过程中的血管生成和血管通透性密切相关。VEGF家族成员尤其是VEGF-a亚型是病理性血管生成的主要刺激因子^[14]。胎盘生长因子是VEGF家族的另一成员,在眼新生血管形成和血管通透性中发挥重要作用。玻璃体注药是临床使用最普遍的眼内操作^[15]。玻璃体腔注射抗VEGF药物(如贝伐单抗、雷珠单抗和阿柏西普)被报道在减少DME和提高最佳矫正视力(BCVA)方面有效。康柏西普作为一种作用时间持续更长的抗VEGF药物^[16],目前在中国逐渐广泛使用。康柏西普是一种143kDa的重组融合蛋白,是从中国仓鼠卵巢细胞的全人cDNA序列中提取的,包含VEGFR-1的第二个细胞外结构域,VEGFR-2的第三和第四细胞外结构域,然后融合人类IgG1的Fc段^[17]。这种结构特点使得其对VEGF的亲合力是贝伐单抗的50倍,是雷珠单抗的30倍。康柏西普通过结合VEGF的同源受体阻断VEGF介导的信号转导,从而以类似的方式阻断VEGF的促炎、高渗透性和促血管生成作用^[18]。

虽然抗VEGF药物的使用越来越普遍,但既往报道显示其在治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性时出现视力提高后又下降^[19]。玻璃体腔注射抗VEGF药物对DME患者的疗效也已被很多研究证实,但治疗效果似乎也是短暂的,当抗VEGF药物从玻璃体消失后,单次注射抗VEGF药物后黄斑水肿往往复发^[13]。为了控制黄斑水肿,需要反复在玻璃体内注射抗VEGF药物,抑制VEGF对视网膜和血管结构的影响,但不能减轻黄斑缺氧。长期重复注射增加了发生小概率眼部副作用的风险^[20]。除了注射过程直接引起的不良反应外,一些副作用可能与药物本身有

关。这些药物相关的副作用包括眼内组织炎、眼内压增高、视网膜毒性和视网膜功能下降^[21]。此外,康柏西普结合了 VEGF-B 和胎盘生长因子,但 VEGF-B^[22]和胎盘生长因子^[23]参与正常的生理功能,故越来越多的学者担心阻止上述因子是否会造成相关副作用。

糖尿病促使干眼、浅表性点状角膜炎、复发性角膜炎、复发性角膜炎、持续性上皮缺损的风险增加^[24]。本研究主要针对 DDME 患者玻璃体腔反复注射康柏西普对眼表产生的影响进行研究。结果表明,这种治疗方式确实使患者矫正视力得到了提高,而且反复注射对眼压似乎没有显著影响,但是治疗后泪河高度、OSDI 评分、SIT 和 CSF 评分都发生了一定程度的恶化,表明该操作对眼表确实产生了损害。这一结果为玻璃体注射康柏西普治疗 DDME 患者的安全性提供了新的信息,临床诊疗过程中应引起重视。

参考文献

- 1 Wykoff CC, Marcus DM, Midena E, et al. Intravitreal Aflibercept Injection in Eyes With Substantial Vision Loss After Laser Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: Subanalysis of the VISTA and VIVID Randomized Clinical Trials. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135(2): 107-114
- 2 Browning DJ, Altaweel MM, Bressler NM, et al. Diabetic macular edema: what is focal and what is diffuse? *Am J Ophthalmol* 2008; 146(5): 649-655
- 3 Figueroa MS, Contreras I, Noval S. Surgical and anatomical outcomes of pars plana vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema. *Retina* 2008; 28(3): 420-426
- 4 章晖,任旋,邵毅,等.玻璃体腔注射康柏西普联合后 Tenon 囊注射曲安奈德治疗弥漫性糖尿病性黄斑水肿. *江西医药* 2017; 52(7): 607-610
- 5 Kim JH, Kang SW, Ha HS, et al. Vitrectomy combined with intravitreal triamcinolone acetonide injection and macular laser photocoagulation for nontractional diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol* 2013; 27(3): 186-193
- 6 Mathews PM, Ramulu PY, Friedman DS, et al. Evaluation of ocular surface disease in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 2013; 120(11): 2241-2248
- 7 Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87(1): 4-14
- 8 杨继玲,邵毅,裴重刚.调脂药治疗糖尿病视网膜病变的进展. *中华眼底病杂志* 2014; 30(2): 216-219
- 9 Allingham MJ, Mukherjee D, Lally EB, et al. A Quantitative Approach to Predict Differential Effects of Anti-VEGF Treatment on Diffuse and

Focal Leakage in Patients with Diabetic Macular Edema: A Pilot Study. *Transl Vis Sci Technol* 2017; 6(2): 7

- 10 Gandorfer A. Diffuse diabetic macular edema: pathology and implications for surgery. *Dev Ophthalmol* 2007; 39: 88-95
- 11 Tan CSH, Chew MCY, Lim LWY, et al. Advances in retinal imaging for diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Indian J Ophthalmol* 2016; 64(1): 76-83
- 12 Hwang TS, Jia Y, Gao SS, et al. Optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy. *Retina* 2015; 35(11): 2371-2376
- 13 Xu Y, Rong A, Bi Y, et al. Intravitreal Conbercept Injection with and without Grid Laser Photocoagulation in the Treatment of Diffuse Diabetic Macular Edema in Real-Life Clinical Practice. *J Ophthalmol* 2016; 2016: 2143082
- 14 Xu Y, Rong A, Xu W, et al. Comparison of 12-month therapeutic effect of conbercept and ranibizumab for diabetic macular edema: a real-life clinical practice study. *BMC Ophthalmol* 2017; 17(1): 158
- 15 邵毅.玻璃体内注射技术规范——2018年欧洲视网膜专家学会共识解读. *眼科新进展* 2018; 38(12): 1101-1104
- 16 Zhang M, Yu D, Yang C, et al. The pharmacology study of a new recombinant human VEGF receptor-Fc fusion protein on experimental choroidal neovascularization. *Pharm Res* 2009; 26(1): 204-210
- 17 Cai SW, Yang QH, Li XR, et al. The efficacy and safety of aflibercept and conbercept in diabetic macular edema. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 3471-3483
- 18 邵毅,周琼.糖尿病视网膜病变诊治规范——2018年美国眼科学会临床指南解读. *眼科新进展* 2019; 39(6): 501-506
- 19 邵毅.阿柏西普治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性——2017欧洲视网膜专家学会共识解读. *眼科新进展* 2018; 38(7): 601-605
- 20 Falavarjani KG, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature. *Eye (Lond)* 2013; 27(7): 787-794
- 21 Wang JM, Lei CY, Tao LF, et al. A safety study of high concentration and high frequency intravitreal injection of conbercept in rabbits. *Sci Rep* 2017; 7(1): 592
- 22 Shan L, Yong H, Song Q, et al. Vascular endothelial growth factor B prevents the shift in the ocular dominance distribution of visual cortical neurons in monocularly deprived rats. *Exp Eye Res* 2013; 109: 17-21
- 23 Inoue Y, Shimazawa M, Nakamura S, et al. Protective effects of placental growth factor on retinal neuronal cell damage. *J Neurosci Res* 2014; 92(3): 329-337
- 24 Shih KC, Lam SL, Tong L. A systematic review on the impact of diabetes mellitus on the ocular surface. *Nutr Diabetes* 2017; 7(3): e251