

雷珠单抗联合 577nm 微脉冲激光治疗重度糖尿病性黄斑水肿

黄孔乾^{1,2}, 刘路宏¹, 李敏¹, 曾思明¹, 吴学今¹, 钟海彬¹, 陈丽妃¹, 赖小玲¹

引用:黄孔乾,刘路宏,李敏,等.雷珠单抗联合 577nm 微脉冲激光治疗重度糖尿病性黄斑水肿.国际眼科杂志 2022;22(8):1377-1380

基金项目:广西壮族自治区科技厅科技攻关项目(No.15227015)
作者单位:¹(530021)中国广西壮族自治区南宁市,广西医学科学院眼科研究中心 广西壮族自治区人民医院眼科;²(541100)中国广西壮族自治区桂林市,桂林医学院

作者简介:黄孔乾,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:眼底疾病的诊疗。

通讯作者:刘路宏,医学博士,主任医师,研究方向:眼底疾病的诊疗. 1248695677@qq.com

收稿日期:2021-11-08 修回日期:2022-07-14

摘要

目的:观察雷珠单抗联合 577nm 微脉冲激光治疗重度糖尿病性黄斑水肿(DME)的临床疗效。

方法:选取 2016-06/2019-09 就诊于广西壮族自治区人民医院确诊为重度 DME 的患者 52 例 52 眼,随机分为观察组(26 例 26 眼,予雷珠单抗联合 577nm 微脉冲激光治疗)和对照组(26 例 26 眼,仅予雷珠单抗治疗)。两组患者均予“3+PRN”方案行玻璃体腔注射雷珠单抗治疗。治疗(首次玻璃体腔注射)后随访 9mo,观察黄斑中心凹厚度(CMT)、最佳矫正视力(BCVA)情况及玻璃体腔注射雷珠单抗次数。

结果:与治疗前相比,两组患者治疗后各时间点 CMT、BCVA 均明显改善(均 $P < 0.001$),但两组间均无差异($P > 0.05$)。随访期间,观察组玻璃体腔雷珠单抗注射次数明显少于对照组(5.88 ± 1.24 次 vs 7.12 ± 1.24 次, $P = 0.001$)。

结论:雷珠单抗联合 577nm 微脉冲激光和单用雷珠单抗均能有效降低重度 DME 患者黄斑水肿程度,改善视力,但联合治疗可减少雷珠单抗的注射次数。

关键词:重度糖尿病黄斑水肿;577nm 微脉冲;雷珠单抗;抗血管内皮生长因子;糖尿病视网膜病变

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.8.27

Clinical effect of Ranibizumab combined with 577nm micropulse laser in the treatment of severe diabetic macular edema

Kong-Qian Huang^{1,2}, Lu-Hong Liu¹, Min Li¹, Si-Ming Zeng¹, Xue-Jin Wu¹, Hai-Bin Zhong¹, Li-Fei Chen¹, Xiao-Ling Lai¹

Foundation item: Key Technologies R & D Program of Guangxi Zhuang Autonomous Region (No.15227015)

¹Research Center of Ophthalmology, Guangxi Academy of Medical Sciences; Department of Ophthalmology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ²Guilin Medical University, Guilin 541100, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Lu - Hong Liu. Research Center of Ophthalmology, Guangxi Academy of Medical Sciences; Department of Ophthalmology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1248695677@qq.com

Received: 2021-11-08 Accepted: 2022-07-14

Abstract

• **AIM:** To observe the clinical effect of ranibizumab combined with 577nm micropulse laser in the treatment of severe diabetic macular edema (DME).

• **METHODS:** There were 52 eyes of 52 patients diagnosed with severe DME who admitted to the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region from June 2016 to September 2019. The patients were randomly divided into the observation group (26 patients with 26 eyes, treated with ranibizumab combined with 577nm micropulse laser) and the control group (26 patients with 26 eyes, treated with ranibizumab alone). Patients in both groups received intravitreal injection of ranibizumab with “3+PRN” regimen. Followed up at 9mo after treatment to observe the central macular thickness (CMT), the best corrected visual acuity (BCVA) and the times of intravitreal injection of ranibizumab in the two groups.

• **RESULTS:** Compared with before treatment, the CMT and BCVA of the two groups were significantly improved at each time point after treatment (all $P < 0.001$), but there was no difference between the two groups ($P > 0.05$). During the follow-up period, the times of vitreous injection of ranibizumab in the observation group was significantly less than that in the control group (5.88 ± 1.24 times vs 7.12 ± 1.24 times, $P = 0.001$).

• **CONCLUSION:** Both ranibizumab combined with 577nm micropulse laser and ranibizumab alone are effective in reducing edema and improving vision in patients with severe DME, but the combination therapy reduces the times of injection.

• **KEYWORDS:** severe diabetic macular edema; 577nm micropulse laser; Ranibizumab; anti-vascular endothelial growth factor; diabetic retinopathy

Citation: Huang KQ, Liu LH, Li M, et al. Clinical effect of Ranibizumab combined with 577nm micropulse laser in the treatment of severe diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(8):1377-1380

0 引言

糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是工作年龄组人群视力下降的主要原因,也是糖尿病(DM)患者视力丧失的最早和最常见原因^[1-2]。玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物已成为治疗DME的一线方法^[3]。多项研究表明,抗VEGF药物能够改善DME患者的解剖结构和视功能^[4-6],但其疗效持续时间短,需多次注射以维持疗效,不仅增加了患者的经济负担,也增加了与重复注射相关的眼部和全身风险^[7]。因此,寻找一种安全、有效、低成本的治疗方法十分必要。

577nm微脉冲激光是一种阈值下短促、高频、重复的脉冲激光,可选择性作用于视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞,不损伤视网膜光感受器细胞和邻近组织^[8-9]。研究证明,577nm微脉冲激光是治疗DME安全有效的方法,且疗效维持时间较长,可重复治疗,价格便宜。与玻璃体腔注射抗VEGF药物不同的是微脉冲激光作用相对慢,可能需要数月才有明显疗效^[10]。重度DME容易复发,单纯使用抗VEGF药物往往需要多次注射,而单用黄斑部激光作用有限。国内外临床研究表明,玻璃体腔注射抗VEGF药物联合延迟的微脉冲激光治疗DME,可获得明显疗效并减少抗VEGF注射次数^[7,11-12]。但上述研究结果均为不同程度的DME合并在一起研究分析,并未单纯针对重度DME进行研究。然而,对于病情重且容易复发的重度DME是否会有相似的疗效尚且未知,本研究旨在观察应用雷珠单抗联合577nm微脉冲激光治疗重度DME的临床疗效。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究为前瞻性病例对照研究。选取2016-06/2019-09就诊于广西壮族自治区人民医院确诊为重度DME的患者52例52眼,随机分为观察组和对照组,观察组26例26眼予雷珠单抗联合577nm微脉冲激光治疗,对照组患者26例26眼仅予雷珠单抗治疗。纳入标准:(1)眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)检查明确诊断的重度DME患者,光学相干断层扫描仪(optical coherence tomography, OCT)检查黄斑厚度 $>400\mu\text{m}$;(2)最佳矫正视力(best corrected vision acuity, BCVA) ≥ 30 个字母;(3)血糖控制良好,糖化血红蛋白(HbA1c) $<10\%$;(4)血压控制良好,收缩压 $<180\text{mmHg}$,舒张压 $<110\text{mmHg}$ 。排除标准:(1)FFA检查提示有黄斑缺血现象;(2)增殖性糖尿病视网膜病变伴DME;(3)除糖尿病外其他原因引起的黄斑水肿;(4)有玻璃体腔注药或眼部手术及视网膜激光光凝等治疗史;(5)屈光间质混浊,影响激光治疗者;(6)合并黄斑前膜、青光眼、葡萄膜炎等其他眼病者;(7)患有重要脏器严重疾病者。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均知情并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

1.2.1.1 玻璃体腔注射雷珠单抗 两组患者均予“3+PRN”方案行玻璃体腔注射雷珠单抗治疗,每月1次,连续3次。PRN标准:黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT) $\geq 300\mu\text{m}$ 。玻璃体腔注射雷珠单抗:患者取仰卧位,

盐酸丙美卡因行表面麻醉,碘伏消毒皮肤,铺巾,用1mL无菌注射器针头在距离角膜缘约4.0mm处睫状体扁平部垂直巩膜面进针,玻璃体腔注入0.5mg雷珠单抗后予妥布霉素地塞米松眼膏包眼。

1.2.1.2 微脉冲治疗 观察组患者首次玻璃体腔注射雷珠单抗2wk后使用577nm纯黄激光进行微脉冲激光治疗。微脉冲激光治疗方法:复方托吡卡胺滴眼液散瞳,盐酸丙美卡因行表面麻醉,放置全视网膜镜,激光参数设置为工作“ON”时间0.17ms,间歇“OFF”时间1ms,工作负载率为15%,光斑直径 $100\mu\text{m}$ 。在黄斑外测试0.03s曝光时间连续模式下所需的激光功率,如150mW,在微脉冲15%负载率下采用0.09s曝光时间,双倍激光功率如300mW,光凝点之间紧密连接覆盖中心凹 $500\mu\text{m}$ 外水肿区域。

1.2.2 随访观察 嘱患者每月进行随访,进行眼压、裂隙灯、视力、OCT、FFA等检查,观察治疗(首次玻璃体腔注射)后3、6、9mo BCVA及CMT情况,其中BCVA采用ETDRS视力表检查;CMT采用OCT机器自带的软件进行检测,并记录两组患者玻璃体腔雷珠单抗的注射次数。

统计学分析:应用SPSS 25.0软件对研究数据进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;两组治疗前后各时间点比较使用重复测量数据的方差分析,组内各时间点两两比较采用LSD- t 检验。计数资料用频数(n)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本资料比较 两组患者年龄、性别、DM病程、HbA1c、血压、眼压等进行比较,差异均无统计学意义($P>0.05$,表1)。

2.2 两组患者治疗前后CMT比较 治疗前,两组患者CMT比较,差异无统计学意义($t=1.183, P=0.242$)。治疗前后不同时间点两组患者CMT比较,无组间差异性和交互作用($F_{\text{组间}}=0.481, P_{\text{组间}}=0.491; F_{\text{时间}\times\text{组间}}=0.334, P_{\text{时间}\times\text{组间}}=0.800$),而具有时间差异性($F_{\text{时间}}=155.764, P_{\text{时间}}<0.001$),见表2。治疗后3、6、9mo两组患者CMT均较同组治疗前明显降低,差异有统计学意义(观察组: $t=14.469、13.582、15.546$,均 $P<0.001$;对照组: $t=14.022、12.213、14.257$,均 $P<0.001$)。

2.3 两组患者治疗前后BCVA比较 治疗前,两组患者BCVA比较,差异无统计学意义($t=0.671, P=0.505$)。治疗前后不同时间点两组患者BCVA比较,无组间差异性和交互作用($F_{\text{组间}}=0.292, P_{\text{组间}}=0.592; F_{\text{时间}\times\text{组间}}=0.673, P_{\text{时间}\times\text{组间}}=0.573$),而具有时间差异性($F_{\text{时间}}=303.398, P_{\text{时间}}<0.001$),见表3。治疗后3、6、9mo两组患者BCVA均较同组治疗前明显改善,差异有统计学意义(观察组: $t=15.217、19.953、19.206$,均 $P<0.001$;对照组: $t=14.865、18.786、17.618$,均 $P<0.001$)。

2.4 两组患者雷珠单抗注射次数比较 随访9mo,观察组患者玻璃体腔雷珠单抗平均注射次数为 5.88 ± 1.24 次,对照组患者玻璃体腔雷珠单抗平均注射次数为 7.12 ± 1.24 次,差异有统计学意义($t=3.569, P=0.001$)。

3 讨论

DME是一个主要的公共卫生问题,累及视网膜中央的DME是全世界范围内视力丧失的主要原因^[13-14]。据

表 1 两组患者基本资料比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	DM 病程 ($\bar{x}\pm s$, mo)	HbA1c ($\bar{x}\pm s$, %)	收缩压 ($\bar{x}\pm s$, mmHg)	舒张压 ($\bar{x}\pm s$, mmHg)	眼压 ($\bar{x}\pm s$, mmHg)
观察组	26	14/12	62.31±5.48	62.81±20.01	6.20±1.08	151.77±9.56	84.19±8.05	13.92±2.67
对照组	26	10/16	63.77±5.37	64.04±20.44	5.88±0.90	149.54±9.93	87.08±4.43	14.87±2.68
t/χ^2		1.238	0.971	0.219	1.142	0.825	1.601	1.289
P		0.266	0.336	0.827	0.259	0.413	0.116	0.203

注:观察组:予雷珠单抗联合 577nm 微脉冲激光治疗;对照组:仅予雷珠单抗治疗。

表 2 两组患者治疗前后 CMT 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 9mo
观察组	26	476.23±23.02	350.31±30.52	362.19±30.54	344.00±29.80
对照组	26	468.42±24.53	346.38±33.34	365.88±35.87	347.15±35.50

注:观察组:予雷珠单抗联合 577nm 微脉冲激光治疗;对照组:仅予雷珠单抗治疗。

表 3 两组患者治疗前后 BCVA 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 9mo
观察组	26	51.00±2.61	64.27±1.87	64.81±2.71	65.88±2.08
对照组	26	51.50±2.76	64.46±2.73	64.50±2.39	65.15±2.15

注:观察组:予雷珠单抗联合 577nm 微脉冲激光治疗;对照组:仅予雷珠单抗治疗。

报道,1 型糖尿病患者 DME 患病率为 4.2%~7.9%,2 型糖尿病患者 DME 患病率为 1.4%~12.8%^[2]。约每 15 例糖尿病患者中就有 1 例患有 DME,全球受影响的人数超过 2 000 万^[1],DME 的日益流行对临床和公共卫生产生重大影响。

VEGF 表达增加已被证明是糖尿病视网膜病变和黄斑水肿发病机制中最重要的因素之一^[14]。与非糖尿病患者相比,糖尿病患者玻璃体内 VEGF 表达升高高达 10 倍,VEGF 的表达进一步增加血管通透性和血-视网膜屏障的破坏,导致黄斑水肿恶化^[15]。VEGF 已成为治疗 DME 的重要靶点,抗 VEGF 药物取得了巨大成功,成为治疗 DME 的金标准。抗 VEGF 药物可调控血-视网膜屏障功能,减少黄斑区血管渗漏,进而减轻黄斑水肿^[16]。抗 VEGF 药物起效快,短时间内可减轻 DME,改善患者视力,但其药物半衰期短,需多次注射才能维持其疗效,且价格昂贵,因此加重了患者的经济负担。雷珠单抗是美国食品和药物管理局批准的第一种治疗 DME 的药物,也是第一批被广泛研究并在三期临床试验中有效的抗 VEGF 药物之一^[17-18]。多项研究表明,玻璃体腔注射雷珠单抗能显著改善视力和解剖学结构^[5,19-20]。

抗 VEGF 药物出现前,黄斑部激光是治疗 DME 的主要手段。虽然早期治疗糖尿病视网膜病变研究证明激光治疗 DME 有着显著疗效^[21-22]。但传统激光治疗,其能量可穿过透明的视网膜前组织到达 RPE 层,被黑色素吸收产生热量,而过高热量可传导至邻近组织,造成组织中蛋白质损伤和变性^[23]。与传统黄斑激光不同,微脉冲激光是一种短促、非连续的、重复脉冲激光,可选择性作用于 RPE 细胞,热量向周围组织的扩散被最小化,避免损害邻近视网膜组织,防止瘢痕形成^[24]。577nm 微脉冲激光是一种黄色激光,富含叶黄素的黄斑部对其吸收很少,而主要被氧合血红蛋白和黑色素吸收,最大程度减少组织损伤。研究证实,577nm 微脉冲激光是治疗 DME 的安全有

效的方法^[10,25]。然而,微脉冲激光光凝治疗效果与 DME 的严重程度密切相关。对于 CMT>400 μ m 的重度 DME 患者单纯行微脉冲激光治疗效果欠佳,而联合抗 VEGF 药物治疗则可获得较好的结果^[26]。抗 VEGF 药物与微脉冲结合可以实现优势互补,抗 VEGF 药物可以快速降低黄斑水肿,微脉冲起效相对慢,但维持时间相对长。此外,对于重度 DME 先行抗 VEGF 治疗可迅速降低黄斑水肿,利于微脉冲激光直接到达 RPE 细胞发挥作用。

VEGF 药物与微脉冲激光结合可以优化治疗效果。Moisseiev 等^[27]研究发现雷珠单抗联合微脉冲激光治疗可显著降低 CMT,改善 BCVA,并且较单纯使用雷珠单抗明显减少抗 VEGF 注射次数。Singer 等^[11]研究亦发现雷珠单抗联合延迟激光在减轻 DME、提高视力的同时,可减少注射次数。此外,李文清等^[12]研究发现康柏西普联合 577nm 微脉冲激光与单纯使用康柏西普相比,均能改善 CMT 和 BCVA,但联合组抗 VEGF 药物注射次数更少。但上述研究均纳入了不同程度 DME 患者,研究结果为不同程度 DME 合并分析而得出,并非单独针对重度 DME。本研究中纳入研究对象单纯选取重度 DME(CMT>400 μ m)患者,观察雷珠单抗联合 577nm 微脉冲激光的疗效。结果显示两组间 CMT、BCVA 比较无差异,而两组治疗后 CMT 和 BCVA 均较治疗前明显改善,且观察组在减少雷珠单抗注射次数方面明显优于对照组,与上述研究结果相似。本研究结果表明无论是联合治疗还是单纯抗 VEGF 药物治疗,均可改善重度 DME 患者的 CMT 和 BCVA,而联合治疗能减少抗 VEGF 药物注射次数,其原因可能为抗 VEGF 药物起效快,可使重度 DME 程度迅速减轻,让后续激光更好地发挥作用,而微脉冲激光对 RPE 细胞具有生物调节效应,促进 RPE 层修复,重建视网膜屏障,改善渗出,两者联合实现了优势互补。

本研究结果证实,雷珠单抗联合 577nm 微脉冲激光与单用雷珠单抗治疗重度 DME 的疗效相当,但联合治疗可减少雷珠单抗注射次数,降低反复玻璃体腔注射带来的

副作用及经济负担,不仅提高了安全性,也提高了患者的依从性。然而,本研究样本量较小,仍需扩大样本量验证其长期疗效及安全性。

参考文献

- 1 Teo ZL, Tham YC, Yu M, *et al.* Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045. *Ophthalmology* 2021; 128(11): 1580-1591
- 2 Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)* 2015; 2: 17
- 3 Kodjikian L, Bellocq D, Bandello F, *et al.* First-line treatment algorithm and guidelines in center-involving diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2019; 29(6): 573-584
- 4 Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, *et al.* Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2015; 122(10): 2044-2052
- 5 Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, *et al.* Ranibizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012; 119(4): 789-801
- 6 Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, *et al.* Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2016; 123(6): 1351-1359
- 7 Abouhoussein MA, Goma AR. Aflibercept plus micropulse laser versus aflibercept monotherapy for diabetic macular edema: 1-year results of a randomized clinical trial. *Int Ophthalmol* 2020; 40(5): 1147-1154
- 8 Lois N, Gardner E, Waugh N, *et al.* Diabetic macular oedema and diode subthreshold micropulse laser (DIAMONDS): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2019; 20(1): 122
- 9 Wang J, Quan Y, Dalal R, *et al.* Comparison of continuous-wave and micropulse modulation in retinal laser therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(11): 4722-4732
- 10 Chen GH, Tzekov R, Li WS, *et al.* Subthreshold micropulse diode laser versus conventional laser photocoagulation for diabetic macular edema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Retina* 2016; 36(11): 2059-2065
- 11 Singer MA, Miller DM, Gross JG, *et al.* Visual acuity outcomes in diabetic macular edema with fluocinolone acetonide 0.2 µg/day versus ranibizumab plus deferred laser (DRCR protocol I). *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2018; 49(9): 698-706
- 12 李文清, 宋艳萍, 丁琴. 康柏西普联合 577nm 阈值下微脉冲激光光凝治疗糖尿病黄斑水肿的疗效观察. *中华眼底病杂志* 2019; 35(2): 129-134
- 13 Baker CW, Glassman AR, Beaulieu WT, *et al.* Effect of initial management with aflibercept vs laser photocoagulation vs observation on

vision loss among patients with diabetic macular edema involving the center of the macula and good visual acuity: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321(19): 1880-1894

- 14 Miller K, Fortun JA. Diabetic macular edema: current understanding, pharmacologic treatment options, and developing therapies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2018; 7(1): 28-35
- 15 Romero - Aroca P, Baget - Bernaldiz M, Pareja - Rios A, *et al.* Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 2156273
- 16 Lally DR, Shah CP, Heier JS. Vascular endothelial growth factor and diabetic macular edema. *Surv Ophthalmol* 2016; 61(6): 759-768
- 17 Ung C, Borkar DS, Young LH. Current and emerging treatment for diabetic macular edema. *Int Ophthalmol Clin* 2017; 57(4): 165-177
- 18 Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. Updates in the management of diabetic macular edema. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 794036
- 19 Cheung N, Wong IY, Wong TY. Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: overview of clinical efficacy and evolving applications. *Diabetes Care* 2014; 37(4): 900-905
- 20 Zucchiatti I, Bandello F. Intravitreal ranibizumab in diabetic macular edema: long-term outcomes. *Dev Ophthalmol* 2017; 60: 63-70
- 21 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): 1796-1806
- 22 Lavinsky D, Cardillo JA, Melo LAS Jr, *et al.* Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(7): 4314-4323
- 23 Brader HS, Young LHY. Subthreshold diode micropulse laser: a review. *Semin Ophthalmol* 2016; 31(1-2): 30-39
- 24 Scholz P, Altay L, Fauser S. A review of subthreshold micropulse laser for treatment of macular disorders. *Adv Ther* 2017; 34(7): 1528-1555
- 25 Frizziero L, Calciati A, Torresin T, *et al.* Diabetic macular edema treated with 577-nm subthreshold micropulse laser: a real-life, long-term study. *J Pers Med* 2021; 11(5): 405
- 26 Mansouri A, Sampat KM, Malik KJ, *et al.* Efficacy of subthreshold micropulse laser in the treatment of diabetic macular edema is influenced by pre-treatment central foveal thickness. *Eye (Lond)* 2014; 28(12): 1418-1424
- 27 Moisseiev E, Abbassi S, Thinda S, *et al.* Subthreshold micropulse laser reduces anti-VEGF injection burden in patients with diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2018; 28(1): 68-73