

Ranibizumab w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki

Ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema

Anna Bryl, Małgorzata Mrugacz

Samodzielna Pracownia Rehabilitacji Narządu Wzroku,
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Małgorzata Mrugacz



NAJWAŻNIEJSZE

Zastosowanie ranibizumabu w leczeniu pierwszego rzutu w DME jest skuteczne i bezpieczne. W połączeniu z laseroterapią lek zapewnia lepsze wyniki redukcji obrzęku plamki i poprawy ostrości wzroku niż sama laseroterapia.

HIGHLIGHTS

Ranibizumab in the first-line treatment in DME is effective and safe. In combination with laser therapy it provides better results of macular edema reduction and improved visual acuity compared to laser therapy alone.

STRESZCZENIE

Cukrzyca jest chorobą stanowiącą duży problem społeczny. Badania epidemiologiczne dotyczące zapadalności na cukrzycę typu 1 i 2 na świecie wykazują ciągły wzrost liczby zachorowań. Wraz ze wzrostem czasu trwania cukrzycy wzrasta prawdopodobieństwo znacznych zmian naczyniowych siatkówki i rozwoju obrzęku plamki. Zastosowanie ranibizumabu w iniekcji doszkliskowej zrewolucjonizowało leczenie powikłań ocznych cukrzycy. Lek ten stosowany jest w ramach leczenia pierwszego rzutu w przypadku klinicznie znamiennego obrzęku plamki z zajęciem dołka i pogorszeniem ostrości wzroku. W licznych badaniach wykazano większą skuteczność jego leczenia ranibizumabem – zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z laseroterapią – w porównaniu z laseroterapią, która do niedawna jeszcze była złotym standardem leczenia.

Słowa kluczowe: cukrzyca, retinopatia cukrzycowa, obrzęk plamki, leczenie anti-VEGF

ABSTRACT

Diabetes is an important social problem. Epidemiological studies show a worldwide increase in the incidence of type 1 and 2 diabetes. Increasing duration of diabetes significantly raises the risk of the retinal vascular changes and the development of the macular edema. Ranibizumab in intravitreal injection has revolutionized the treatment of ocular complications of diabetes. It is used as part of the first-line treatment for clinically significant macular edema with occlusion and worsening of visual acuity. Numerous studies have demonstrated greater efficacy of the treatment with ranibizumab (both in monotherapy and in combination with laser therapy) compared to laser therapy, which was the gold standard of therapy.

Key words: diabetes, diabetic retinopathy, macular edema, anti-VEGF treatment

WSTĘP

Cukrzyca (DM, *diabetes mellitus*) jest chorobą, która ze względu na stały wzrost liczby zachorowań, stanowi ważny problem społeczno-ekonomiczny [1–4]. Szacuje się, że w najbliższych latach liczba chorych na cukrzycę zarówno w Europie, jak i na świecie ulegnie podwojeniu [1, 5, 6]. W 2012 r. na cukrzycę cierpiało na świecie 371 milionów ludzi, w tym ok. 25,8 miliona w Stanach Zjednoczonych, a 4,7 miliona osób zmarło z powodu jej powikłań [7].

Zmiany powstające w siatkówce w przebiegu cukrzycy, określane mianem retinopatii cukrzycowej (DR, *diabetic retinopathy*), wynikają ze zmian naczyniowych i mają przede wszystkim charakter niedokrwienny. Pomimo większej świadomości pacjentów, doskonalenia technik diagnostycznych i terapeutycznych retinopatia cukrzycowa w dalszym ciągu jest uznawana za jedną z głównych przyczyn nowych przypadków ślepoty w krajach uprzemysłowionych i średniozamożnych [8]. W USA wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 szacuje się, że 40,3% ma DR, a 8,2% – retinopatię zagrażającą widzeniu [9]. 86% pacjentów z cukrzycą typu 1 ma retinopatię, a 42% upośledzenie widzenia z jej powodu [10]. Badania przeprowadzone u 22 896 osób z cukrzycą wykazały, że 34,6% pacjentów ma DR, a wzrastające ryzyko było skorelowane z czasem trwania cukrzycy, niewłaściwą kontrolą stężenia glukozy we krwi i ciśnienia krwi. Zagrażające wzrokowi stadia DR to proliferacyjna DR i cukrzycowy obrzęk plamki (DME, *diabetic macular edema*). Częstość występowania proliferacyjnej DR wynosiła w tej grupie 6,96%, a DME – 6,81% [11, 12]. Wprowadzenie ranibizumabu do leczenia ocznych powikłań cukrzycy z pewnością pozwoliło na lepszą kontrolę przebiegu choroby i dało pacjentom nadzieję na stabilizację ostrości wzroku.

SIATKÓWKA I PLAMKA

Siatkówka wykazuje bardzo wysoką aktywność metaboliczną. Tlen i substancje odżywcze dostarczane są do niej na drodze podwójnego unaczynienia. Naczyniówka zaopatruje w krew zewnętrzne warstwy siatkówki (od fotoreceptorów do warstwy splotowatej zewnętrznej). Krążenie naczyniówkowe stanowią choriokapilary. Jest to system drobnych naczyń pochodzących z tętnicy naczyniówkowej, która jest gałęzią tętnic rzęskowych [13]. Pierwotne unaczynienie siatkówkowe stanowi tętnica środkowa siatkówki, będąca odgałęzieniem tętnicy ocznej. Zaopatruje ona wewnętrzne warstwy (od warstwy jądrzastej wewnętrznej do błony granicznej wewnętrznej) [14]. Zewnętrzna część siatkówki jest bardziej oporna na niedotlenienie niż warstwy wewnętrzne. Funkcję ochronną nerwowej części siatkówki pełni wewnętrzna i zewnętrzna bariera krew–siatkówka. Wewnętrzną ba-

rierę krew–siatkówka stanowią komórki śródbłonka naczyń, zewnętrzną – warstwa nabłonka barwnikowego siatkówki. Ścisłe połączenia pomiędzy sąsiednimi komórkami śródbłonka a komórkami nabłonka są niezbędne do kontrolowania przechodzenia płynu i substancji rozpuszczalnych przez barierę krew–siatkówka, jak również blokowania przenikania cząstek toksycznych i składników osocza do siatkówki [15]. Chociaż siatkówka może się wydawać prawidłowa w badaniu klinicznym, to po kilku latach trwania DM zachodzą w niej znaczące zmiany biochemiczne i histologiczne. Wraz ze wzrostem czasu utrzymywania się cukrzycy wzrasta prawdopodobieństwo znacznych zmian naczyniowych w tkance siatkówki i rozwoju DME [16, 17].

BUDOWA ŚCIANY NACZYNIOWEJ

Wewnętrzna bariera krew–siatkówka jest utworzona przez komórki śródbłonka łączące się z astrocytami i perycytami. Perycyty otaczają zewnętrzną stronę ściany naczyń włosowatych. Odgrywają one kluczową rolę w utrzymaniu stabilności naczyń, a wczesne ich uszkodzenie jest charakterystyczne dla DR. Gęstość perycytów odwrotnie koreluje z nieprawidłowościami naczyniowymi siatkówki. Zmniejszenie liczby perycytów powoduje regresję naczyń prowadzącą do retinopatii. W konsekwencji dysfunkcja perycytów prowadzi do rozszerzenia naczyń włosowatych, mikrotętniaków i zwiększonej przepuszczalności naczyń, co z kolei powoduje przeciek naczyniowy i wspomniany obrzęk plamki [12, 18, 19]. Końcówka astrocytów otacza naczynia włosowate, a błazka podstawna znajduje się między astrocytami i perycytami. Perycyty i astrocyty zapewniają integralność naczyń poprzez interakcję z komórkami śródbłonka. Dysfunkcja w interakcjach między komórkami naczyniowymi może spowodować rozpad bariery krew–siatkówka [12, 20].

CUKRZYCOWY OBRZĘK PLAMKI

Cukrzycowy obrzęk plamki (DME, *diabetic macular edema*) rozwija się u 20,1% pacjentów z wczesnym początkiem choroby (< 30. r.ż.), u 25,4% pacjentów z cukrzycą insulinozależną, u których choroba rozpoczęła się po 30. r.ż., i 13,9% z późnym początkiem choroby niewymagających stosowania insuliny [21]. Uszkodzenie komórek śródbłonka i utrata perycytów uruchamiają procesy zwężające światło naczyń, co skutkuje zmniejszeniem ilości przepływającej krwi. Prowadzi to do niedokrwienia i niedotlenienia siatkówki. Niedotleniona siatkówka produkuje czynnik indukowany hipoksją (HIF, *hypoxia-inducible factor*), który jest czynnikiem transkrypcji. HIF stymuluje m.in. uwalnianie

śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) w celu ponownego unaczynienia obszarów objętych niedotlenieniem. Krążący VEGF wiąże się następnie z receptorami VEGF na komórkach śródbłonka naczyń siatkówki, uruchamiając szlak kinazy tyrozynowej prowadzący do angiogenezy. Powoduje to pojawienie się nowych naczyń na siatkówce i tarczy nerwu wzrokowego (retinopatia proliferacyjna), zaś zwiększone stężenie VEGF stanowi przyczynę wzrostu przepuszczalności naczyń i prowadzi do powstania obrzęku plamki [22, 23].

Obecnie nie ma ogólnie przyjętego systemu klasyfikacji DME. Na podstawie wyglądu przecieku obserwowanego w angiografii fluoresceinowej (FA, *fluorescein angiography*) klasyfikuje się DME jako ogniskowy, rozlany lub torbielowaty. Niekiedy DME rozpoznawany jest jako niedokrwienny, wysiękowy, mieszany lub wywołany obecnością trączenia szklistkowo-siatkówkowych [16].

Optyczna koherentna tomografia (OCT, *optical coherence tomography*) oraz FA pozwalają dokładnie określić charakter zmian i grubość plamki, co ułatwia kontrolę przebiegu choroby i ocenę skuteczności leczenia [24].

RANIBIZUMAB – DZIAŁANIE ANTY-VEGF

Ranibizumab jest fragmentem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego wytwarzanego w komórkach *Escherichia coli* za pomocą technologii rekombinacji DNA. Lek ten jest inhibitorem anty-VEGF, który ma zdolność wiązania wszystkich izoform VEGF. Stosuje się go w iniekcjach doszklistkowych [25–27]. Zarejestrowany jest w Polsce m.in. do leczenia DME. Mechanizm działania anty-VEGF polega na wiązaniu i unieczynieniu czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego, który w warunkach hipoksji wydzielany jest przez nabłonek barwnikowy siatkówki (RPE, *retinal pigment epithelium*), komórki śródbłonka, perycyty, komórki zwojowe lub fibroblasty naczyniówki [28, 29]. Jego celem jest zmniejszenie obrzęku siatkówki i wynikająca z tego poprawa widzenia. Zalecana dawka ranibizumabu wynosi 0,5 mg i podawana jest co miesiąc we wstrzyknięciach do ciała szklistego przez 3 kolejne miesiące. To tzw. leczenie nasycające. W oparciu o farmakokinetykę populacji i eliminację ranibizumabu z surowicy pacjentów leczonych dawką 0,5 mg średni okres półtrwania eliminacji z ciała szklistego ocenia się na ok. 10 dni. Decyzja o kolejnych iniekcjach zależy od regresji obrzęku i poprawy widzenia [30]. Iniekcji nie powinno się wykonywać u kobiet ciężarnych i karmiących piersią. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (PTO) przeciwwskazaniami do podania preparatu są także przebyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy udar mózgu czy zawał serca.

Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ranibizumabu w iniekcjach doszklistkowych. Odsetek zapaleń gałki ocznej wyniósł ok. 1 promila na iniekcję. Jeszcze rzadziej występowało odwarstwienie siatkówki. Częstość incydentów sercowo-naczyniowych była niska i nie wykazano znamiennej statystycznie wpływu leku na ich powstanie [31].

WYNIKI LECZENIA CUKRZYCOWEGO OBRZĘKU PLAMKI RANIBIZUMABEM

Zastosowanie ranibizumabu w postaci iniekcji doszklistkowych zrewolucjonizowało leczenie ocznych powikłań cukrzycy. Lek ten stosuje się w ramach leczenia pierwszego rzutu w przypadku klinicznie znamiennego DME z zajęciem dołka i pogorszeniem ostrości wzroku. Ten sposób leczenia jest rekomendowany zarówno przez towarzystwa okulistyczne, jak i diabetologiczne (m.in. polskie i amerykańskie) [29].

W wielu badaniach klinicznych wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ranibizumabu (RESOLVE, RIDE, RISE, RESTORE, READ-2, DRRCR.net) [30, 32]. Szilard twierdzi, że podanie iniekcji doszklistkowej preparatu anty-VEGF może rozpoczynać terapię DME, a czasami także całkowicie zastępować laseroterapię [33].

W opublikowanym piśmiennictwie jest wiele prac opisujących doskonale efekty leczenia DME tymi preparatami [34–37].

W fazie I (Ranibizumab w cukrzycowym obrzęku plamki [READ-1, *Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes*]) uczestnicy (n = 10) badań poddani zostali iniekcji doszklistkowej 0,5 mg preparatu (w chwili rozpoczęcia, po miesiącu, dwóch, czterech i sześciu) i uzyskali w siódmym miesiącu poprawę ostrości wzroku o 14 liter ETDRS, z jednoczesnym zmniejszeniem centralnej grubości siatkówki o 246 μm .

W badaniu READ-2 (II fazy) 126 pacjentów poddano leczeniu w 3-letnim okresie obserwacji. Podzielono ich na 3 grupy: otrzymujących ranibizumab w monoterapii, stosujących ranibizumab z laseroterapią typu *grid* oraz poddanych jedynie laseroterapii. Najlepsze wyniki uzyskano w grupie pacjentów poddanych monoterapii ranibizumabem. W grupie tej u 22% chorych stwierdzono poprawę o co najmniej 3 linie na tablicach ETDRS (0% w grupie laseroterapii, 8% w schemacie łączonym) [26]. Dwa powszechnie znane badania: RESOLVE i RESTORE, posłużyły za badania rejestracyjne. Schemat leczenia był w nich zindywidualizowany. Do ponownej iniekcji kwalifikowano pacjentów na podstawie zmian skorygowanej ostrości wzroku i grubości siatkówki w OCT [32, 35].

W RESOLVE pacjenci otrzymywali iniekcje 0,3 mg lub 0,5 mg ranibizumabu lub placebo przez 12 miesięcy. Zaprzesztawano podawania leku, gdy ostrość wzroku była

lepsza niż 79 liter lub gdy grubość siatkówki była mniejsza niż 225 μm . Przy większym obrzęku ($> 300 \mu\text{m}$) lub zbyt małej skuteczności ($< 50 \mu\text{m}$ zmniejszenia obrzęku) dawkę leku podwajano. Średnia poprawa w grupie ranibizumabu wyniosła 7,8 litery i 194 μm grubości siatkówki, a w grupie placebo obserwowano pogorszenie ostrości wzroku o 0,1 litery. Średnie zmniejszenie grubości siatkówki w tej grupie wynosiło 48 μm [35].

W RESTORE 345 pacjentów leczono ranibizumabem przez 12 miesięcy w monoterapii lub w połączeniu z laseroterapią albo też samą laseroterapią. Zastosowano schemat podawania do ustabilizowania ostrości wzroku i włączano leczenie ponownie, gdy dochodziło do jej obniżenia (które zdaniem badacza miało związek z DME). Średnia liczba iniekcji wyniosła ok. 7. Odsetek poprawy ostrości wzroku o > 10 liter wyniósł: 37,4% u pacjentów poddanych monoterapii ranibizumabem, 43,2% u chorych otrzymujących leczenie skojarzone oraz 15,5% u chorych poddanych tylko laseroterapii [31, 32].

W badaniu DRRCR.net sponsorowanym przez amerykański *National Eye Institute* porównano wyniki leczenia 854 oczu z DME z zastosowaniem laseroterapii – samej lub z ranibizumabem albo triamcynolonem. Ranibizumab podawano w odstępach co najmniej 4-tygodniowych, a triamcynolon – co najmniej 16-tygodniowych. Grupa pacjentów otrzymujących ranibizumab była dodatkowo podzielona na chorych poddanych niezwłocznej (od 3 do 10 dni po iniekcji) i opóźnionej laseroterapii (≥ 24 tygodni od iniekcji). Dowiedziono skuteczności ranibizumabu w obu grupach [36].

W naszym badaniu u pacjentów poddanych terapii skojarzonej (laseroterapia + iniekcja doszklistkowa ranibizumabu) uzyskaliśmy lepsze wyniki redukcji obrzęku plamki (CRT, *central retinal thickness*) i poprawę ostrości wzroku w porównaniu z grupą poddaną jedynie laseroterapii. Uzyskana przez nas średnia redukcja CRT u pacjentów poddanych iniekcji dodatkowo wyniosła 19 μm , podczas gdy u chorych tylko laserowanych – 7 μm . Po zakończeniu badania średnia ostrość wzroku

w grupie terapii skojarzonej wynosiła 0,53, podczas gdy u pacjentów poddanych laseroterapii tylko 0,42 [38].

Najczęściej wdrażanym schematem leczenia jest *treat and extend*. Początkowo duża częstość iniekcji w kolejnych latach ulega zmniejszeniu (dochodzi do modyfikacji przebiegu choroby), pozostawiając dość trwałe efekty leczenia.

W przypadku braku zadowalającego efektu terapii preparatami anty-VEGF wskazana jest jej modyfikacja. Należy pamiętać, że zmiany leczenia nie powinno się wykonywać zbyt wcześnie. W cukrzycy poprawa następuje w bardzo różnym okresie, często wolniej niż w przypadku innych jednostek chorobowych leczonych inhibitorami VEGF. Zwykle uważa się, że pacjenci z DME powinni otrzymać przynajmniej 5 iniekcji, po których można dopiero rozważyć modyfikację terapii [29, 37].

PODSUMOWANIE

W ostatnich latach dokonał się ogromny postęp w diagnostyce i leczeniu retinopatii cukrzycowej. Dzięki skojarzonej terapii obejmującej obecnie nie tylko laseroterapię, ale również iniekcje doszklistkowych leków anty-VEGF, leków steroidowych możemy uzyskać stabilizację choroby. Należy pamiętać jednak o tym, że żadna terapia nie będzie efektywna, jeśli leczenie będzie podejmowane późno. Ponieważ w początkowych stadiach retinopatii cukrzycowej nie występują subiektywne objawy okulistyczne, wszyscy pacjenci z cukrzycą powinni być poddani okresowej kontroli. Opracowywany program lekowy dla chorych z DME z pewnością pozwoli skuteczniej chronić pacjentów przed postępem choroby.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. Anna Bryl

Samodzielna Pracownia Rehabilitacji Narządu Wzroku,
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
15-274 Białystok, ul. Waszyngtona 17
e-mail: anna.bryl@umb.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Beylue JP, Honeycutt AA, Narayan KM, et al. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the U.S. *Diabetes Care* 2001; 24(11): 1936-1940.
2. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997; 14(5): 1-5.
3. Chojnowski P, Wasyluk J, Grabska-Liberek I. Cukrzyca – epidemiologia i patogeneza. *Postępy Nauk Medycznych* 2009; 6: 420-428.
4. Foulds WS, MacCuish ATB. Diabetic retinopathy in the west of Scotland: its detection and prevalence, and the cost-effectiveness of a proposed screening programme. *Health Bulletin* 1983; 41(6): 318-326.
5. Prevention of blindness from diabetes mellitus. Report of WHO consultation in Geneva, Switzerland, 9-11 November 2005.
6. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global Prevalance of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diab Care* 2004; 27(5): 1047-1053.

7. Guariguata L. By the numbers: new estimates from the IDF Diabetes Atlas Update for 2012. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98: 524-525. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.11.006.
8. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global Data on Visual impairment in the year 2002. *Bulletin of the World Health Organization* 2004; 82: 844-851.
9. Kempner JH, O'Colmain BJ, Leske MC, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(4): 552-563.
10. Roy MS, Klein R, O'Colmain BJ, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adult type 1 diabetic persons in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 546-551.
11. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35: 556-564.
12. Shin ES, Sorenson CM, Sheibani N. Diabetes and retinal vascular dysfunction. *J Ophthalmic Vis Res* 2014; 9(3): 362-373. DOI: 10.4103/2008-322X.143378.
13. Regillo CD. Retina and vitreous. Basic and Clinical Science Course. Section 12, 2005-2006. American Academy of Ophthalmology.
14. Arden GB, Sidman RL, Arap W, et al. Spare the rod and spoil the eye. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 764-769.
15. Simó R, Hernández C. European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration is an early event in diabetic retinopathy: therapeutic implications. *Br J Ophthalmol* 2012; 96(10): 1285-1290.
16. Marczak M. Zastosowanie ranibizumabu w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki w materiale własnym. *OphthaTherapy* 2014; 1(3): 165-169.
17. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998; 105(6): 998-1003.
18. Kur J, Newman EA, Chang-Ling T. Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina choroid in health diseases. *Prog Retin Eye Res* 2012; 31(5): 377-406.
19. Bandello F, Lattanzio R, Zucchiatti I, et al. Pathophysiology and treatment of diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 2013; 50: 1-20.
20. Abbott NJ, Rönnebeck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 41-53.
21. Klein R, Klein B, Moss S, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XV. The long-term incidence of macula edema. *Ophthalmology* 1995; 102: 7-16.
22. Kański J, Milewski SA. Choroby plamki. WM Górnicki, Wrocław 2003.
23. Aiello LP, Avery LR, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331: 1480-1487.
24. Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network: Optical coherence tomography measurements and analysis methods in optical coherence tomography studies of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008; 115(8): 1366-1371.
25. Kubicka-Trząska A. Dostępnostkowe iniekcje ranibizumabu w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki. *Klinika Okulistyczna* 2010; 10-12.
26. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. Primary end point (six months) results of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2009; 116: 2175-2181.
27. Chun DW, Heier JS, Topping TM, et al. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006; 113(10): 1706-1712.
28. Vellanki S, Ferrigno A, Alanis Y, et al. High glucose and glucose deprivation modulate müller cell viability and VEGF Secretion. *Int J Ophthalmol Eye Sci* 2016; 4: 178-183.
29. Rejda R, Ozimek M, Chorągiewicz T, et al. Współczesne możliwości leczenia cukrzycowego obrzęku plamki – wyniki własne. *Ophthalmol J* 2017; 2(1): 1-7.
30. Novartis – monografia produktu leczniczego Lucentis.
31. Teper S. Nowe trendy w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki. *Przegląd Okulistyczny* 2011; 2(40): 9.
32. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118(4): 615-625.
33. Szilard K. Moving Beyond Laser in treatment DME, BRVO. *Retina Today* 2012: 48-50.
34. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM; RIDE and RISE Research Group. Long-term Outcomes of Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema. The 36-Month Results from Two Phase III Trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013. DOI: 2013.02.034.
35. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al; DA VINCI Study Group. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012; 119(8): 1658-1665.
36. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116(6): 1142-1150.
37. Elman M, Ayala A, Bressler N, et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus eferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2015; 122: 375-381.
38. Mrugacz M, Krajewska M, Bryl A, et al. Evaluate the effectiveness of laser therapy in the treatment of diabetic maculopathy. *Pol Merk Lek* 2013; 34(204): 351-354.