

# OCTA 评估早期 1 型糖尿病患者视网膜血流改变

谢可人, 方英, 蒋琳, 袁松涛

引用: 谢可人, 方英, 蒋琳, 等. OCTA 评估早期 1 型糖尿病患者视网膜血流改变. 国际眼科杂志 2020;20(5):891-895

基金项目: 江苏省科技项目-产业前瞻与共性关键技术-竞争项目 (No.BE2018131)

作者单位: (210000) 中国江苏省南京市, 江苏省人民医院 南京医科大学附属第一医院

作者简介: 谢可人, 毕业于南京医科大学, 硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 袁松涛, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. [yuansongtao@vip.sina.com](mailto:yuansongtao@vip.sina.com)

收稿日期: 2019-10-22 修回日期: 2020-04-03

## 摘要

目的: 应用光学相干断层扫描血流成像 (OCTA) 定量评估 1 型糖尿病患者早期黄斑区的血流改变。

方法: 入选 20 名健康人作为对照组, 20 例无糖尿病视网膜病变 (NDR) 的 1 型糖尿病患者, 20 例已经确诊伴有轻度或中度非增殖期糖尿病视网膜病变 (NPDR) 的 1 型糖尿病患者。应用 OCTA 检测黄斑部中央凹无血管区面积 (FAZ)、FD-300、浅层毛细血管丛 (SCP) 和深层毛细血管丛 (DCP) 的血流密度等参数。

结果: 与正常对照组相比, NDR 组 DCP 的血流密度 (旁中心凹区  $54.99\% \pm 2.27\%$ , 黄斑区为  $53.13\% \pm 2.15\%$ ) 出现了明显下降 ( $P < 0.05$ )。与正常对照组相比, NPDR 组 FD-300, SCP 和 DCP 的血流密度 (FD-300 区  $49.11\% \pm 4.78\%$ , SCP 的旁中心凹区  $48.74\% \pm 4.78\%$ , 黄斑区  $45.43\% \pm 3.70\%$ ; DCP 的旁中心凹区  $53.20\% \pm 4.19\%$ , 黄斑区  $50.84\% \pm 3.99\%$ ) 都出现了明显的下降 ( $P < 0.05$ )。

结论: 1 型糖尿病患者临床前期黄斑部的毛细血管血流密度下降首先出现在深层毛细血管。而对于确诊为轻度或中度 NPDR 患者, 其黄斑区浅层及深层的毛细血管均会出现血流密度下降。

关键词: 光学相干断层扫描血流成像; 1 型糖尿病; 血流密度

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.5.34

## Evaluation of retinal blood flow changes in patients with type 1 diabetes mellitus by optical coherence tomography angiography

Ke-Ren Xie, Ying Fang, Lin Jiang, Song-Tao Yuan

Foundation item: Jiangsu Science and Technology Projects - Industry Prospects and Common Key Technologies (No.BE2018131) Jiangsu Province Hospital (The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University), Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Song-Tao Yuan. Jiangsu Province Hospital (The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University), Nanjing 210000, Jiangsu Province, China. [yuansongtao@vip.sina.com](mailto:yuansongtao@vip.sina.com)

Received: 2019-10-22 Accepted: 2020-04-03

## Abstract

• AIM: To quantitatively evaluate the changes of macular blood flow in patients with type 1 diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography (OCTA).

• METHODS: Totally 20 healthy controls, 20 type 1 diabetes patients with no-diabetic retinopathy (NDR) and 20 type 1 diabetes patients with mild or moderate non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) were enrolled. The area of fovea avascular area (FAZ), vessel density of FD-300 and vessel density of superficial capillary plexus (SCP) and deep capillary plexus (DCP) in macular were automatic measured by built-in software.

• RESULTS: The vessel density of DCP in NDR group ( $54.99\% \pm 2.27\%$  in paramacular and  $53.13\% \pm 2.15\%$  in macular) decreased significantly compared with the controls ( $P < 0.05$ ). For the mild or moderate NPDR group, the vessel density of FD-300, SCP and DCP ( $49.11\% \pm 4.78\%$  in FD-300,  $48.74\% \pm 4.78\%$  in parafovea and  $45.43\% \pm 3.70\%$  in macular of SCP,  $53.20\% \pm 4.19\%$  in parafovea and  $50.84\% \pm 3.99\%$  in macular of DCP) all decreased significantly when compared with controls ( $P < 0.05$ ).

• CONCLUSION: In the preclinical stage of type 1 diabetes mellitus, vessels density has already started to decrease in the DCP of macular. For patients with mild or moderate NPDR, vessel density in the SCP and DCP of the macular area both decrease.

• KEYWORDS: OCTA; type 1 diabetes; vessel density

Citation: Xie KR, Fang Y, Jiang L, et al. Evaluation of retinal blood flow changes in patients with type 1 diabetes mellitus by optical coherence tomography angiography. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(5):891-895

## 0 引言

糖尿病视网膜病变 (DR) 是糖尿病患者最常见的眼部并发症, 也是我国工作人群致盲的首要原因。虽然 2 型糖尿病患者在所有患病人群中所占比例较大, 但 1 型糖尿病患者的 DR 发生率高于 2 型糖尿病患者<sup>[1]</sup>。根据威斯康星州糖尿病视网膜病变流行病学研究 (WESDR) 和洛杉矶拉丁眼研究 (LALES), 在确诊糖尿病 5a 后, 约有 25% 的 1 型糖尿病患者会出现 DR。10a 后, 这一数字上升到 60%, 15a 后, 进一步上升至 80%<sup>[2]</sup>。1 型糖尿病患者发病较早, 年纪轻, 这就意味着糖尿病的早期诊断对于他们更为重要。同时研究表明由于早期强化干预可以改善年轻

1型糖尿病患者的并发症,因此有必要早期发现糖尿病患者视网膜血管的变化<sup>[3]</sup>。另外早期监测糖尿病的血管变化,对临床医生进一步了解DR的发病机制也有重要意义。既往临床上基于眼底照相及眼底荧光血管造影检查来帮助医生评估患者的DR。近几年来随着OCT,特别是OCTA的普及和运用,使我们有了新的手段来进一步了解疾病的微血管改变。与眼底荧光素血管造影不同,OCTA检测视网膜血管中红细胞的流动,这意味检查时无需担心造影剂相关的副作用,如呕吐、过敏反应和心血管并发症<sup>[4]</sup>。此外,眼底荧光素血管造影只能显示视网膜浅层的毛细血管层,然而通过高分辨率扫描和投影伪影去除技术,OCTA可以看到视网膜的更为深层的血管变化<sup>[5]</sup>。同时,基于内置软件使得视网膜微血管变化的量化分析成为可能。既往有很多研究用OCTA研究了2型糖尿病患者的视网膜血管改变,却很少有人关注1型糖尿病患者<sup>[6]</sup>。本研究的目的是探讨1型糖尿病患者早期视网膜血流改变情况。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 2019-08/10从江苏省人民医院入组40例1型糖尿病患者,其中20例无DR,20例有轻度或者中度NPDR。另外有20名正常对照者。按照《赫尔辛基宣言》的原则进行观察研究,并经江苏省医院研究伦理委员会批准。1型糖尿病的诊断依据中华医学会糖尿病分会2011年的标准,由本院1名内分泌科副主任医师确诊<sup>[7]</sup>。每名入组者的双眼都会进行检查,判断是否符合入排标准,如果双眼都符合入排条件,则选择右眼。入组标准:(1)试验组为确诊为1型糖尿病的患者,对照组为无眼底疾病的正常人群。(2)年龄大于18周岁(包括18周岁)。(3)签订入组同意书。排除标准:(1)影响黄斑其他眼部疾病;(2)屈光不正 $>6.00D$ 或眼轴长大于26mm;(3)有眼外伤史、做过眼底病手术、做过眼底激光;(4)白内障、玻璃体混浊或其他影响OCTA成像的情况(扫描质量 $<8$ 且存在明显的运动伪影);(5)非接触式眼压计测量眼压 $>21mmHg$ ;(6)对数视力表所测最佳矫正视力均在1.0或以上;(7)可能引起视网膜血管改变的全身性疾病。

## 1.2 方法

**1.2.1 临床参数** 所有受试者都进行了眼部检查,包括最佳矫正视力、眼压测量、裂隙灯眼底检查和彩色眼底照相。DR的临床分期由一位资深的眼底病主任医师评估。此外,还收集了入组者的一般特征,包括年龄、性别、糖化血红蛋白和病程。

**1.2.2 OCTA数据采集** 使用Angiovue OCTA进行OCTA检查(设备版本2018.0.0.14;rtvuextravanti;Optovue,Fremont,CA,USA)。该设备使用840nm的光源,每秒扫描速度为70000次。采用分频幅去相关血管血流成像(split-spectrum amplitude decorrelation angiography,SSADA)算法对OCTA图像进行分析。我们选择以黄斑中心小凹为中心的 $3mm \times 3mm$ 扫描模式来评价纳入者视网膜黄斑部的血管变化。在黄斑 $3mm \times 3mm$ 的扫描模式中,FAZ被定义为中央凹的无血管区,其外围为连续血管闭合圆环,分层的范围为从内界膜(internal limiting membrane,ILM)到外丛状层(outer plexiform layer,OPL)之间。FD-300是一个以FAZ为内环,向外延伸 $300\mu m$ 的圆形范围,其分层从ILM到OPL。血流密度定义为单位面积的血流面积与观

察面积的比例,密度水平反映了循环灌注量<sup>[8]</sup>。SCP的界限为ILM以下 $3\mu m$ 至内丛状层(inner plexiform layer,IPL)下 $15\mu m$ 。DCP的界限为IPL下从 $15\mu m$ 延伸到 $70\mu m$ 。OCTA的软件中提供了一种称为三维去投影的技术,可以避免由浅层信号叠加引起的DCP血流信号过高。如果检查设备自动分层边界出现了明显偏离,则对OCTA的分层进行手动校正。定量分析中,文中黄斑(macular)区域指的是 $3mm \times 3mm$ 的扫描区域。旁中央凹(parafovea)区域定义为以中央小凹为中心的环形区域,环的内圆半径为 $0.5mm$ ,外圆直径为 $1.5mm$ ,见图1。

统计学分析:数据分析采用SPSS22.0软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,并用Shapiro-Wilk检验证实为正态分布。两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,三组之间比较采用单因素方差分析。计数资料组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

本研究共包括20名正常对照者,20例NDR,20例有轻度或中度NPDR。表1显示了各组的一般临床特征,三组之间年龄、性别和所选眼别差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。同时列出来NDR及NPDR组的糖尿病病程及入组1mo内的糖化血红蛋白水平。对于FAZ,我们可以看到3组差异无统计学意义,其余参数3组间差异有统计学意义。组间分析,与正常对照组相比,NDR组在旁中央凹及黄斑区域内DCP血流密度均出现了明显下降( $P < 0.05$ )。与正常对照组相比,NPDR组在FD-300、旁中央凹及黄斑区域内的SCP和DCP的血流密度均出现了明显的下降,且差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表2。

## 3 讨论

糖尿病视网膜病变(DR)是现阶段眼底病研究的热门方向,特别是借助于OCTA,临床医生对于疾病微血管变化的发生发展有了进一步的认识。既往已经有许多临床研究利用OCTA发现DR在出现临床病变前就可以出现视网膜血流的降低。但是这些研究入组的多为2型糖尿病患者<sup>[9]</sup>。由于2型糖尿病患者的平均年龄多在50岁以上,患者本身可能存在多种全身疾病,如高血压、冠心病等,同时吸烟、饮酒等不良习惯同样会引起视网膜血流的改变<sup>[10-11]</sup>。此外老年患者不可避免的存在屈光间质不清的问题,如白内障、玻璃体混浊等,使得检查图像质量可能会受到影响,这同样会引起评估的误差。而1型糖尿病患者多为年轻患者,不存在上述不利的条件,对于研究DR的早期改变更为适合。

我们的研究结果提示,在NDR组中,DCP的血流密度较正常对照组相比会出现降低,而在NPDR组中,FD-300、SCP及DCP的血流密度与正常对照组相比均出现明显降低。而两组患者视网膜FAZ的面积与对照组相比均无明显差异。对于NDR的1型糖尿病患者视网膜微血管研究的报道不多,Simonett等<sup>[12]</sup>研究利用OCTA发现,与正常对照组相比,没有或有轻度DR的1型糖尿病患者在旁中央凹区域内DCP的血流密度出现了显著降低,而SCP的血流密度和FAZ均没有统计学差异。Carnevali等<sup>[13]</sup>和Scarinci等<sup>[14]</sup>比较了1型糖尿病但不伴有DR患者与正常对照组的视网膜血流密度,结果NDR组中旁中央凹及黄斑区域内DCP的血流密度已经出现了下降,而SCP的血流密度和FAZ却没有发现明显下降。这些结果

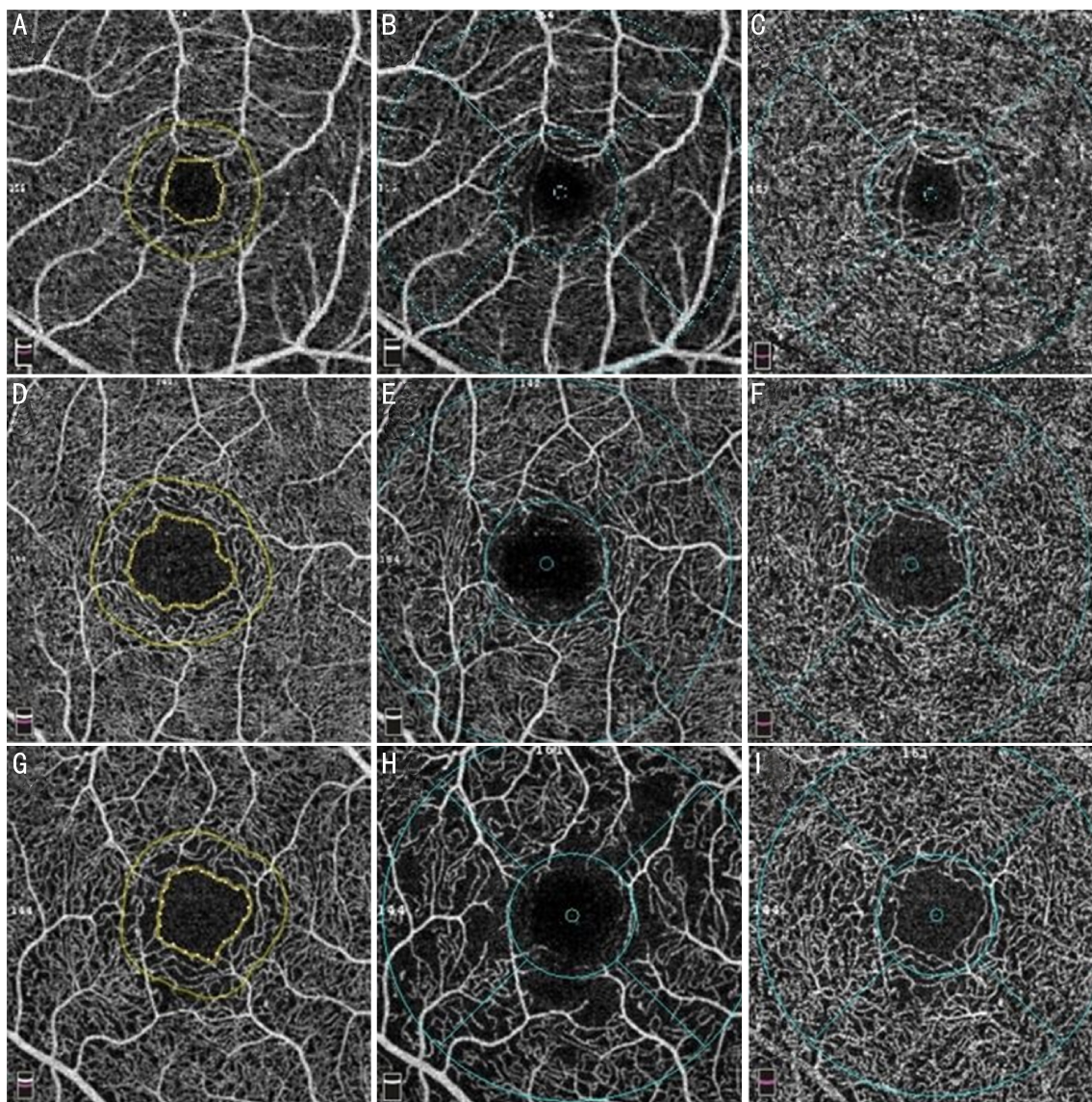


图1 OCTA 黄斑区 3mm×3mm 扫描模式 A、B、C:1 名正常对照患者的 OCTA 图像;A:FAZ(内侧黄圈),FD-300(黄色圆环内)的图像;B:浅层毛细血管投影;C:深层毛细血管投影。D、E、F:1 例 NDR 患者的对应图像;D:FAZ(内侧黄圈),FD-300(黄色圆环内)的图像;E:浅层毛细血管投影;F:深层毛细血管投影。G、H、I:1 例 NPDR 患者的对应图像;G:FAZ(内侧黄圈),FD-300(黄色圆环内)的图像;H:浅层毛细血管投影;I:深层毛细血管投影。

表 1 三组入组者基本临床特征

组别	例数	年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	性别(男/女,例)	眼别(左/右,眼)	病程( $\bar{x}\pm s$ ,a)	HbA1c( $\bar{x}\pm s$ ,%)
对照组	20	30.35±6.64	5/15	5/15	-	-
NDR 组	20	31.65±8.54	9/11	12/8	7.80±6.70	8.18±2.96
NPDR 组	20	31.55±10.72	10/10	7/13	11.13±6.81	7.32±1.03
$F/\chi^2/t$		0.14	2.92	0.31	-1.56	1.23
$P$		0.87	0.23	0.58	0.13	0.23

与我们的是一致的。然而并非所有实验都得出了相同结论。Goębiewska<sup>[15]</sup>研究发现,和正常对照相比,NDR 组旁中央凹及黄斑区域内 SCP 及 DCP 的血流密度均没有出现明显下降。而 Sousa 等<sup>[16]</sup>试验却发现 NDR 组旁中央凹区域内 SCP 及 DCP 的血流密度与对照组相比均出现了下降。我们分析了上述两项研究中入组患者的基本信息数据后发现,造成结果不尽相同原因可能是糖尿病患者的病程存在差异。在 Goębiewska 的研究中,试验组的平均病程是 6.3±3.3a,在 Sousa 的研究中是 13.6±9.7a,而在我们的研究中为 7.8±6.7a。这提示糖尿病病程或许是影响视网膜

微循环的因素之一。在上述的研究<sup>[12-16]</sup>中也都证实了在 DR 的临床前期,FAZ 并不是一个敏感指标。FD-300 在 Liu 等<sup>[17]</sup>的研究中同样被证实 NDR 组与对照组相比无统计学差异,但在 Inanc 等<sup>[18]</sup>研究中却相反。由于 FD-300 这个检测指标是设备软件更新后加入的新参数,后期需要更多的临床试验来证实。

对于已经确诊为轻中度 DR 的 1 型糖尿病患者, Lee<sup>[19]</sup>和 Coscas<sup>[20]</sup>均发现与正常对照组相比,旁中央凹和黄斑区域内 SCP 及 DCP 的血流密度均会出现下降,同时 FD-300 内的血流密度也会出现下降,FAZ 的面积会出现

表2 三组 OCTA 参数比较结果

组别	FAZ(mm <sup>2</sup> )	FD-300(%)	SCP(旁中央凹,%)	DCP(旁中央凹,%)	SCP(黄斑,%)	DCP(黄斑,%)
正常组	0.31±0.12	53.00±3.17	52.23±2.62	57.43±2.16	49.11±2.37	55.35±2.21
NDR组	0.33±0.10	51.71±2.02	50.78±2.93	54.99±2.27	48.28±2.63	53.13±2.15
NPDR组	0.36±0.12	49.11±4.78	48.74±4.78	53.20±4.19	45.43±3.70	50.84±3.99
<i>F</i>	0.75	6.4	4.81	9.89	8.53	12
<i>P</i>	0.48	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
<i>t</i> <sub>正常组 vs NDR组</sub>	-0.43	1.54	1.64	3.48	1.05	3.22
<i>P</i> <sub>正常组 vs NDR组</sub>	0.68	0.25	0.21	0.01	0.38	0.02
<i>t</i> <sub>正常组 vs NPDR组</sub>	-1.14	3.04	2.86	4.02	3.75	4.42
<i>P</i> <sub>正常组 vs NPDR组</sub>	0.23	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:FAZ:中心凹无血管区;FD-300:一个以FAZ为内环,向外延伸300μm的圆形范围的血流密度;SCP:浅层毛细血管丛;DCP:深层毛细血管丛。

明显的扩大,结果与我们的研究大体一致。我们的研究中FAZ并未出现明显改变,可能与样本量偏少有关。

不同于先前的许多报道只纳入两组观察对象,我们的研究观察对象分为正常对照组、NDR组以及轻中度NPDR组。通过比较NDR组和DR组与正常组的观察指标之间的差异,更好地揭示了糖尿病微血管病变的发生过程。我们的研究提示糖尿病的微血管改变首先出现在视网膜深层(即使临床尚未诊断为DR),主要改变为血流密度的下降,随着病情的进展视网膜浅层微血管也会受累,出现血流密度的下降。另外我们的试验也再次证实了OCTA作为一种无创、高精度的检查手段,在监测早期DR微血管病变方面较眼底照相更为有效。

高血糖对视网膜微血管损伤的发展起着决定性的作用。有证据表明,周细胞和内皮细胞原本起着为毛细血管提供结构支持的作用,而这些结构的凋亡可能是高血糖引发的糖尿病视网膜病变早期事件的标志<sup>[21-22]</sup>。此外,周细胞和内皮细胞的明显丢失会导致毛细血管阻塞和缺血。Schröder等<sup>[23]</sup>报道了链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠视网膜微血管被单核细胞和粒细胞阻塞,提示炎症也影响了视网膜微血管的形成。除此以外,也有人认为是由于糖尿病造成了神经血管自身调节机制的破坏,从而导致了视网膜血流密度的下降<sup>[24]</sup>。至于为什么糖尿病视网膜血流密度下降首先出现在DCP,可能的原因是深层血管结构上距离小动脉较远,视网膜深层高代谢需求以及复杂的血管解剖结构等多种因素导致深层血管对于缺血更为敏感<sup>[25]</sup>。所以我们可以将视网膜深层血流密度的下降作为判断早期微血管改变的指标之一,但由于视网膜血流密度个体差异较大,是否存在正常范围值仍需大量的数据汇总分析。本次研究仍存在一些局限性:(1)这是一项横断面的观察研究。如果能进行长期队列研究,就能更好地揭示视网膜血管是如何随着疾病的发展而变化。(2)本次研究样本量小,同时局限于现有的OCTA设备,研究的区域局限于黄斑部3mm×3mm范围区域,未能研究更为广泛的范围,包括视盘区域。(3)本次仅研究了黄斑部血流密度指标,未来可以考虑加入神经节细胞复合体厚度、脉络膜毛细血管密度、视觉电生理等指标。

我们的研究表明,早期1型糖尿病患者即可出现视网膜微血管变化。在DR的临床前期,视网膜深层血流密度就会出现降低。而在确诊为轻中度DR后,视网膜浅层及深层血流密度均会降低。OCTA作为一种无创的检查手

段,在研究糖尿病患者早期微血管变化中起到了至关重要的作用。

#### 参考文献

- Romero-Aroca P, Navarro-Gil R, Valls-Mateu A, et al. Differences in incidence of diabetic retinopathy between type 1 and 2 diabetes mellitus: a nine-year follow-up study. *Br J Ophthalmol* 2017;101(10):1346-1351
- Varma R, Torres M, Peña F, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in adult Latinos; the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology* 2004;111(7):1298-1306
- Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015;313(1):45-53
- Lipson BK, Yannuzzi LA. Complications of intravenous fluorescein injections. *Int Ophthalmol Clin* 1989;29(3):200-205
- Park JJ, Soetikno BT, Fawzi AA. Characterization of the middle capillary plexus using optical coherence tomography angiography in healthy and diabetic eyes. *Retina* 2016;36(11):2039-2050
- Khadamy J, Abri Aghdam K, Falavarjani KG. An Update on Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *J Ophthalmic Vis Res* 2018;13(4):487-497
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国1型糖尿病诊治指南(节选). 糖尿病天地(临床)2013;7(1):6-21
- Kim AY, Chu Z, Shahidzadeh A, et al. Quantifying Microvascular Density and Morphology in Diabetic Retinopathy Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(9):OCT362-370
- Li Z, Alzogool M, Xiao J, et al. Optical coherence tomography angiography findings of neurovascular changes in type 2 diabetes mellitus patients without clinical diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 2018;55(10):1075-1082
- Ayhan Z, Kaya M, Ozturk T, et al. Evaluation of Macular Perfusion in Healthy Smokers by Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2017;48(8):617-622
- Lee WH, Park JH, Won Y, et al. Retinal Microvascular Change in Hypertension as measured by Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep* 2019;9(1):156
- Simonett JM, Scarinci F, Picconi F, et al. Early microvascular retinal changes in optical coherence tomography angiography in patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol* 2017;95(8):e751-e755
- Carnevali A, Sacconi R, Corbelli E, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 2017;54(7):695-702

- 14 Scarinci F, Picconi F, Giorno P, *et al.* Deep capillary plexus impairment in patients with type 1 diabetes mellitus with no signs of diabetic retinopathy revealed using optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol* 2018;96(2):e264–e265
- 15 Gøgebjergska J. Optical coherence tomography angiography vessel density in children with type 1 diabetes. *PLoS One* 2017; 12(10): e0186479
- 16 Sousa DC, Leal I, Moreira S, *et al.* Optical coherence tomography angiography study of the retinal vascular plexuses in type 1 diabetes without retinopathy. *Eye (Lond)* 2019;34(2):307–311
- 17 Liu L, Gao J, Bao W, *et al.* Analysis of Foveal Microvascular Abnormalities in Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography with Projection Artifact Removal. *J Ophthalmol* 2018;2018:3926745
- 18 Inanc M, Tekin K, Kiziltoprak H, *et al.* Changes in Retinal Microcirculation Precede the Clinical Onset of Diabetic Retinopathy in Children With Type 1 Diabetes Mellitus. *Am J Ophthalmol* 2019;207:37–44
- 19 Lee J. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetes. *Curr Diab Rep* 2016;16:123
- 20 Coscas G. Optical Coherence Tomography Angiography in Healthy Subjects and Diabetic Patients. *Ophthalmologica* 2018;239(2–3):61–73
- 21 Beltramo E, Porta M. Pericyte loss in diabetic retinopathy: mechanisms and consequences. *Curr Med Chem* 2013; 20(26): 3218–3225
- 22 Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54(6):1615–1625
- 23 Schröder S, Palinski W, Schmid – Schönbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 1991;139(1): 81–100
- 24 Abcouwer SF, Gardner TW. Diabetic retinopathy: loss of neuroretinal adaptation to the diabetic metabolic environment. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1311:174–190
- 25 Nakahara T, Hoshino M, Hoshino S, *et al.* Structural and functional changes in retinal vasculature induced by retinal ischemia–reperfusion in rats. *Exp Eye Res* 2015;135:134–145