

不同程度非增殖性糖尿病视网膜病变的 OCTA 表现

代梦欢, 李冬莉, 崔忆辛, 申璐, 李齐瑞, 饶玲娜, 郭姝蓉, 袁玲

引用: 代梦欢, 李冬莉, 崔忆辛, 等. 不同程度非增殖性糖尿病视网膜病变的 OCTA 表现. 国际眼科杂志, 2024, 24(2):307-311.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.82260207); 云南省科技厅科技计划项目 (No.202201AY070001-036)

作者单位: (650031) 中国云南省昆明市, 昆明医科大学第一附属医院眼科

作者简介: 代梦欢, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 糖尿病视网膜病变。

通讯作者: 袁玲, 女, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病. yuanling8061@163.com

收稿日期: 2023-08-31 修回日期: 2023-12-28

摘要

目的: 利用光学相干断层扫描血管成像 (OCTA) 探讨不同程度非增殖性糖尿病视网膜病变 (NPDR) 的表现差异。

方法: 横断面研究。纳入糖尿病患者 77 例 77 眼, 分为非 DR 组 (NDR, 23 眼) 和 NPDR 组 (54 眼), 其中轻度 NPDR (20 眼)、中度 NPDR (20 眼) 和重度 NPDR (14 眼)。NDR 组与 NPDR 组的黄斑区中央凹无血管区 (FAZ) 面积、浅层和深层毛细血管密度 (SSP 和 DSP)、视力 (LogMAR) 进行比较, 不同程度 NPDR 的视力、FAZ 面积、SSP 和 DSP 水平进行比较, FAZ 面积、视力、SSP 和 DSP 与病情严重程度进行相关性分析。

结果: 与 NDR 组相比, NPDR 组的视力值 (LogMAR)、黄斑区 FAZ 面积增大, SSP 和 DSP 降低 ($P < 0.05$); 不同程度 NPDR 的视力、FAZ 面积、SSP 和 DSP 水平差异显著 ($P < 0.05$)。视力 (LogMAR)、FAZ 面积与病情严重程度呈正相关, SSP 和 DSP 与病情严重程度呈负相关。

结论: 随着 NPDR 病情的进展, 视力 (LogMAR)、FAZ 面积增大, SSP 和 DSP 降低。

关键词: 非增殖性糖尿病视网膜病变; 光学相干断层扫描血管成像 (OCTA); 视力; 黄斑区中央凹无血管区面积; 浅层毛细血管丛; 深层毛细血管丛

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.2.24

Optical coherence tomography angiography manifestations of different degrees of nonproliferative diabetic retinopathy

Dai Menghuan, Li Dongli, Cui Yixin, Shen Lu, Li Qirui, Rao Lingna, Guo Shurong, Yuan Ling

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 82260207); Science and Technology Planning Project of Yunnan Provincial Science and Technology Department (No. 202201AY070001-036)

Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650031, Yunnan Province, China

Correspondence to: Yuan Ling. Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650031, Yunnan Province, China. yuanling8061@163.com

Received: 2023-08-31 Accepted: 2023-12-28

Abstract

• AIM: To investigate the differences in varying stages of non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) using optical coherence tomography angiography (OCTA).

• METHODS: Cross-sectional study. A total of 77 cases (77 eyes) of diabetic patients were included, and they were divided into non-diabetic retinopathy (NDR; 23 eyes) and non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR; 54 eyes) groups, further subdivided into mild NPDR (20 eyes), moderate NPDR (20 eyes), and severe NPDR (14 eyes). Foveal avascular zone (FAZ) area, superficial and deep capillary plexus densities (SSP and DSP), and visual acuity (LogMAR) were compared between NDR and NPDR groups. Furthermore, the visual acuity, FAZ area and levels of SSP and DSP were compared in different degrees of NPDR. Correlation analysis were conducted to elucidate relationships between FAZ area, visual acuity, SSP, DSP, and severity of the disease.

• RESULTS: Compared with the NDR group, the visual acuity (LogMAR) and macular FAZ area increased, while SSP and DSP were decreased in the NPDR group ($P < 0.05$); there were significant differences in visual acuity, FAZ area and SSP and DSP levels in different degrees of NPDR ($P < 0.05$). Visual acuity (LogMAR) and FAZ area displayed a positive correlation with the severity of disease, while SSP and DSP showed a negative correlation.

• CONCLUSION: With the progression of NPDR, the visual acuity (LogMAR) and FAZ area increased, and the SSP and DSP decreased.

• KEYWORDS: non-proliferative diabetic retinopathy; optical coherence tomography angiography (OCTA); visual acuity; macular foveal avascular area; superficial capillary plexus; deep capillary plexus

Citation: Dai MH, Li DL, Cui YX, et al. Optical coherence tomography angiography manifestations of different degrees of nonproliferative diabetic retinopathy. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(2):307-311.

0 引言

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是最常见的代谢性疾病, 会引起全身各系统疾病。糖尿病视网膜病变 (diabetic

retinopathy, DR)是一种视网膜血管异常性疾病,对视力具有不可逆转的伤害。血糖升高是DR发生、发展的关键因素,长期的高血糖导致血管内皮细胞破坏、毛细血管通透性改变,从而导致视网膜缺血、缺氧,进一步形成新生血管,进而引起视力下降^[1]。DR可根据其严重程度分为非增殖性糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)和增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)^[2]。然而,往年来眼科就诊的患者主要集中在重度NPDR以及PDR,此时,视力受损严重并且视网膜的结构已经发生不可逆转的破坏,给患者和家属带来巨大的经济和生活负担。因此,早期进行糖尿病诊断和视力筛查就显得尤为重要^[3]。光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)是一种无创性、非侵袭性,能够快速对视网膜微血管进行3D成像的技术,不仅可以观察DR的微血管改变,如:微动脉瘤、新生血管及毛细血管无灌注区等,也可对视网膜血管密度及血管灌注密度等进行定量分析,是一种新兴的诊断DR的技术^[4]。

1 对象和方法

1.1 对象 纳入2023-05/07于昆明医科大学第一附属医院眼科就诊、由内分泌科医生根据国际糖尿病诊断标准^[5]确诊的糖尿病患者77例77眼,根据国际临床DR的诊断标准^[6]及DR国际分期标准分期^[7],分为NDR组(视网膜无明显病变,23例23眼,DRSS评分为10-12分);NPDR组:轻度NPDR(20例20眼,DRSS评分为20-35分)、中度NPDR(20例20眼,DRSS评分为43-47分)及重度NPDR(14例14眼,DRSS评分为47-53分)。

1.1.1 DRSS评分标准 根据ETDRS(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)糖尿病视网膜病变严重程度评分(DRSS)标准^[8]:仅有微动脉瘤、硬性渗出的为轻度NPDR;有微动脉瘤+硬性渗出或棉绒斑,或者出现视网膜前少量散在出血点的为中度NPDR;在4个象限中,如果有任意一个象限的视网膜出血点数量超过20个,或者有超过2个象限出现静脉串珠状改变,又或者超过1个象限内视网膜微血管呈现明显异常,将被归类为重度NPDR。

1.1.2 纳入标准 NDR组:由内分泌科医生诊断为糖尿病且暂无DR眼底改变者。NPDR组:(1)符合糖尿病诊断标准;(2)扩瞳后眼底检查除DR外未见异常者;(3)诊断为NPDR者。

1.1.3 排除标准 (1)曾因其他眼底疾病接受过视网膜激光凝固术、玻璃体腔药物注射或玻璃体切除等内眼操作或手术;(2)视网膜动静脉阻塞、年龄相关性黄斑变性、缺血性视神经病变、视网膜血管炎、脉络膜新生血管等血管性疾病;(3)屈光间质混浊或成像质量差,无法获取眼底照相或OCTA数据;(4)有心理或精神疾病无法配合。

1.2 方法 对所有纳入研究的患者进行详细的病史询问,并进行全面的眼科检查,包括视力[采用国际标准视力表,用小数字记录结果,再将小数字转换为最小分辨角对数值(LogMAR)]、眼压、裂隙灯显微镜检查、超广角扫描激光眼底成像以及OCTA等检查。所有患者均接受超广角扫描激光眼底成像及彩色眼底照相检查,根据DRSS评分^[8]

分为NDR、轻度NPDR、中度NPDR、重度NPDR组。DR严重程度分期由经验丰富的同一位眼科医生进行评估。同时,所有患者均接受OCTA检查,受试者经过散瞳后进行检查,选择HD Angio 6.0 mm模式进行眼底黄斑区扫描,选取浅层黄斑区中央凹无血管区(FAZ)、浅层和深层毛细血管密度(SSP和DSP)等数值。系统自动识别血流信息,记录相关数值。同时,自动测量FAZ面积^[9]。

统计学分析:采用统计软件SPSS 26.0进行统计分析。符合正态分布的数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验进行两组间的比较;利用方差分析进行多组间的比较,进一步两两比较采用Bonferroni法及SNK- q 法比较;非正态分布数据采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验,多组比较采用Kruskal-Wallis H 检验,进一步两两比较采用Nemenyi检验。分类资料用频数(构成比)描述,采用 χ^2 检验。采用Spearman秩相关分析视力、FAZ面积、SSP、DSP与NPDR病情严重程度的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 将入组的糖尿病患者77例77眼分为NDR组(23例23眼)、NPDR组(54例54眼),其中NDR组男12例,女11例;NPDR组男38例,女16例。NDR组与NPDR组患者视力、糖尿病病程差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),性别、年龄、高血压现病史比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 OCTA影像学指标分析 NDR组与NPDR组FAZ面积、SSP和DSP比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。NPDR组的FAZ面积水平高于NDR组,而NDR组的SSP、DSP水平则高于NPDR组,见表2。

2.3 不同程度NPDR患者视力及OCTA影像学指标分析 不同程度NPDR患者的年龄、高血压现病史、糖尿病病程比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),性别的构成差异有统计学意义($P < 0.05$),具体表现为:轻度NPDR组、重度NPDR组与中度NPDR组相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而轻度NPDR组与重度NPDR组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。不同程度NPDR的视力、FAZ面积、SSP与DSP水平进行比较,结果显示:与轻度NPDR组相比,中度NPDR组和重度NPDR组视力(LogMAR)、FAZ面积呈现较高水平,而SSP和DSP则呈现较低水平,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与中度NPDR组相比,重度NPDR组的视力(LogMAR)、FAZ面积水平较高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

2.4 NPDR患者病情严重程度的相关性分析 Spearman秩相关分析显示,NPDR患者的视力(LogMAR)、FAZ面积水平与病情严重程度呈显著正相关($r_s = 0.426, 0.883$,均 $P < 0.05$),而SSP、DSP水平与NPDR患者的病情严重程度呈负相关($r_s = -0.554, -0.594$,均 $P < 0.05$)。

3 讨论

光学相干断层扫描(OCT)广泛应用于眼科临床检查,可以识别视网膜各层结构,广泛应用于DR和年龄相关性黄斑变性的诊断。如:黄斑水肿、视网膜下液、硬性渗出物等都可以用OCT看到,另外还可以观察到椭圆体区、感光层的完整性以及内外视网膜和脉络膜层的厚度,是眼科医生不可或缺的好帮手。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别(例,%)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	视力 [$M(P_{25},P_{75}),\text{LogMAR}$]	高血压现病史(例,%)		糖尿病病程 [$M(P_{25},P_{75}),a$]
		男	女			有	无	
NDR 组	23	12(52)	11(48)	58.96±10.37	0.10(0.00,0.10)	11(48)	12(52)	3.00(2.00,12.00)
NPDR 组	54	38(70)	16(30)	58.70±10.39	0.20(0.10,0.30)	36(67)	18(33)	12.50(6.75,17.00)
$\chi^2/t/Z$		2.346		0.098	3.471	2.408		3.262
P		0.126		0.922	0.001	0.121		0.001

表 2 两组 OCTA 影像学指标分析

组别	眼数	FAZ 面积[$M(P_{25},P_{75}),\text{mm}^2$]	SSP($\bar{x}\pm s$,%)	DSP($\bar{x}\pm s$,%)
NDR 组	23	0.203(0.197,0.205)	44.09±3.93	45.10±3.50
NPDR 组	54	0.315(0.257,0.433)	40.45±2.64	41.44±3.86
t/Z		6.568	4.076	3.918
P		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同程度 NPDR 患者一般资料比较

组别	例数	性别(例,%)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	高血压现病史(例,%)		糖尿病病程 ($\bar{x}\pm s$,a)
		男	女		有	无	
轻度 NPDR 组	20	16(80)	4(20)	61.45±9.91	12(60)	8(40)	13.48±6.51
中度 NPDR 组	20	10(50) ^a	10(50) ^a	57.30±10.62	13(65)	7(35)	10.36±7.24
重度 NPDR 组	14	12(86) ^c	2(14) ^c	56.79±10.64	11(79)	3(21)	13.21±5.98
F/χ^2		6.451		1.125	1.318		1.289
P		0.040		0.332	0.517		0.284

注:轻度 NPDR 组:DRSS 评分为 20-35 分;中度 NPDR 组:DRSS 评分为 43-47 分;重度 NPDR 组:DRSS 评分为 47-53 分。^a $P<0.05$ vs 轻度 NPDR 组;^c $P<0.05$ vs 中度 NPDR 组。

表 4 不同程度 NPDR 患者视力、FAZ 面积、SSP、DSP 水平比较

组别	视力[$M(P_{25},P_{75}),\text{LogMAR}$]	FAZ 面积[$M(P_{25},P_{75}),\text{mm}^2$]	SSP[$M(P_{25},P_{75}),\%$]	DSP($\bar{x}\pm s$,%)
轻度 NPDR 组	0.10(0.00,0.10)	0.234(0.216,0.292)	42.15(40.70,43.53)	44.43±2.99
中度 NPDR 组	0.20(0.13,0.20) ^a	0.323(0.303,0.363) ^a	39.85(38.73,40.83) ^a	40.36±3.15 ^a
重度 NPDR 组	0.30(0.20,0.43) ^{a,c}	0.517(0.471,0.583) ^{a,c}	39.75(37.15,40.68) ^a	38.71±3.11 ^a
F/H	24.471	41.297	19.484	16.113
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:轻度 NPDR 组:DRSS 评分为 20-35 分;中度 NPDR 组:DRSS 评分为 43-47 分;重度 NPDR 组:DRSS 评分为 47-53 分。^a $P<0.05$ vs 轻度 NPDR 组;^c $P<0.05$ vs 中度 NPDR 组。

OCTA 技术可以用来检测血管灌注情况,利用三维成像原理显示视网膜血流结构^[10]。与传统的荧光血管造影相比,更安全,不使用造影剂,因而不会因为造影剂过敏而无法进行检查,同时,它是无创的、非侵入性的,用相干光重复扫描流经视网膜和脉络膜血管的红细胞,并使用 SSADA 算法获取视网膜上每个点的光学图像^[11],通过三维成像技术,进而得到视网膜毛细血管的密度及灌注情况。目前,OCTA 广泛用于 DR 中的血流检测,如 FAZ、血流密度等^[12]进行检测。多项研究表明,FAZ 面积和血流密度与 DR 的进展存在关联,同时血流密度和浅表毛细血管丛与糖尿病性黄斑水肿(DME)的发展也相关^[13]。

目前,有许多临床研究关注 DR 的危险因素,其中糖尿病病程与 DR 之间存在密切关联^[14]。然而,关于糖尿病病程对 DR 病情严重程度的影响,研究结论并不一致;有研究表明,DR 的发病率与糖尿病的病程呈正相关^[15],本次研究结果显示 NPDR 组糖尿病病程大于 NDR 组。

NPDR 患者的糖尿病病程更长,导致视网膜病变的进一步发展,从而影响视力,这也从侧面反映了视网膜微血管损伤的累积效应。

另外,在 OCTA 成像中,浅层视网膜毛细血管丛位于视网膜神经纤维和神经节细胞层之间,而中间和深层毛细血管丛则分别位于内核层的内缘和外缘^[16-19]。中间毛细血管丛、神经丛和深部毛细血管丛在结构上与附近的小血管相似,通常被归类为深部毛细血管复合体^[20]。研究表明通过眼底荧光造影发现 DR 患者 FAZ 面积扩大,并认为该特征是 DR 发生与发展的危险因素^[21]。同样,一项使用 OCTA 调查 DR 进展和 DME 发展的前瞻性研究^[22]表明,FAZ 面积和视网膜深层血流密度减少可预测 DR 的进展。本次研究发现,NPDR 患者的 FAZ 面积随病情严重程度的进展而扩大,这可能是随着 NPDR 的进展,视网膜微血管损伤逐渐加重,导致血管闭塞和缺氧,从而诱导促血管生成因子,如 VEGF 的表达,进一步促进血管生成并且 FAZ 面

积扩大。因此,FAZ 面积可以反映视网膜微血管损伤的严重程度,进而作为评估 NPDR 患者病情严重程度的指标。

临床研究指出,随着 DR 的进展,浅层和深层视网膜血流密度呈下降趋势,并且深部血管血流密度的变化在 DR 进展过程中变得更加敏感^[23-24]。本研究中,将 NPDR 人群和 NDR 人群进行比较,FAZ 面积较高,DSP、SSP 水平较低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。一项关于 DR 血流密度变化的研究表明,与未患 DME 的 DR 患者相比,患有 DME 的 DR 患者的深部和浅表血流密度显著降低^[25-26]。根据相关文献报道:表层血管产生的液体通常分布在视网膜间质组织,由 Müller 细胞转运并被深部血管丛吸收。然而,液体产生和流出的不平衡会导致黄斑水肿^[27-28]。因此,当浅层血管的血-视网膜屏障被破坏时,或者 Müller 细胞受损都会导致 DME 的产生,进而引起视力下降。然而,本研究中,我们纳入的所有患者均为不伴 DME 的患者,结果显示即使不伴有 DME 的 NPDR 同样会引起视力的下降。一项横断面研究^[29]发现 DR 患者深部血管血流密度显著降低,这可能与深部毛细血管损伤有关。本次结果同样显示,与 NDR 组相比,NPDR 组患者视力(LogMAR)增大,并且随 NPDR 病情的进展,患者 SSP、DSP 呈下降趋势,而视力(LogMAR)呈上升趋势。这些指标可能反映了视网膜神经纤维层的受损程度。在 NPDR 的进展中,长期的血糖升高导致内皮细胞损伤、炎症反应和氧化应激等过程,这些过程进一步导致视网膜神经纤维层的变薄。因此,视力、SSP 和 DSP 水平可以反映视网膜神经纤维层的受损程度,进而作为评估 NPDR 患者病情严重程度的指标。同时,NPDR 的影像学也会有所改变,分析其原因对早期预测 NPDR 进展具有指导意义。在一项前瞻性研究^[30]中表明,OCTA 中的浅表血管灌注减少也会导致 DR 发生。也提示我们通过影像学资料可以预测 NPDR 的发生发展。

本研究通过探索患者的一般情况以及 OCTA 上不同阶段 NPDR 的特征性改变,在排除了一些混杂因素的情况下,筛选出了 NPDR 的特征性影像学改变,近年来,关于研究血管性疾病在 OCTA 上的影像学特征方面的文献有很多,然而本文的创新点在于:我们选取的病例全部来自不伴 DME 的 NPDR 患者,通过纳入不同时期 NPDR 的患者,分析其在 OCTA 上的影像学改变与视力的关系,找出其特征改变,对于 DR 疾病的进展及治疗有了预测作用,有望在疾病早期对其进行干预,避免造成更严重的视力损失,对我们的临床治疗具有指导性意义,同时,可以有效降低患者的经济压力,但本研究纳入的 OCTA 指标相对较少以及病例数较少。未来,可以进一步纳入更多影像学指标,如:FAZ 周长、整体血流密度、旁中心凹血流密度等,以便更全面地研究与 NPDR 进展以及 DME 相关的影像学变化。此外,适当增加样本量,跨多中心纳入患者,同时也需要考虑患者全身因素与影像学变化之间的关系,如血压、血脂、视功能、视敏度等。

综上所述,本研究主要利用 OCTA 探究不同阶段 NPDR 的影像学特征,发现视力、FAZ 面积、SSP 及 DSP 水平与患者的病情严重程度有关,且视力(LogMAR)、FAZ

面积与其呈正相关关系,SSP、DSP 水平则与其呈负相关关系,即视力(LogMAR)、FAZ 面积会随着病情的进展而升高,而 SSP、DSP 则相反。

参考文献

- [1] Perais J, Agarwal R, Evans JR, et al. Prognostic factors for the development and progression of proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 2(2):CD013775.
- [2] Yang ZW, Tan TN, Shao Y, et al. Classification of diabetic retinopathy: past, present and future. *Front Endocrinol*, 2022, 13:1079217.
- [3] White NH, Pan Q, Knowler WC, et al. Risk factors for the development of retinopathy in prediabetes and type 2 diabetes: the diabetes prevention program experience. *Diabetes Care*, 2022, 45(11):2653-2661.
- [4] Sun ZH, Yang DW, Tang ZQ, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: an updated review. *Eye*, 2021, 35(1):149-161.
- [5] Association AD. 2. classification and diagnosis of diabetes;Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*, 2021, 44(Suppl 1):S15-S33.
- [6] Gyawali R, Toomey M, Stapleton F, et al. Quality of the Australian National Health and Medical Research Council's clinical practice guidelines for the management of diabetic retinopathy. *Clin Exp Optom*, 2021, 104(8):864-870.
- [7] Cao J, Chen JR, Zhang XY, et al. Attentional mechanisms and improved residual networks for diabetic retinopathy severity classification. *J Healthc Eng*, 2022, 2022:9585344.
- [8] Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*, 1991, 98(5 Suppl):786-806.
- [9] Kaizu Y, Nakao S, Soda T, et al. Longer interscan times in OCT angiography detect slower capillary flow in diabetic retinopathy. *Ophthalmol Sci*, 2022, 2(3):100181.
- [10] Chua J, Tan BY, Ang M, et al. Future clinical applicability of optical coherence tomography angiography. *Clin Exp Optom*, 2019, 102(3):260-269.
- [11] Choi WJ. Imaging motion: a comprehensive review of optical coherence tomography angiography. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1310:343-365.
- [12] Dadzie AK, Le D, Abtahi M, et al. Normalized blood flow index in optical coherence tomography angiography provides a sensitive biomarker of early diabetic retinopathy. *Transl Vis Sci Technol*, 2023, 12(4):3.
- [13] Alam M, Le D, Lim JI, et al. Vascular complexity analysis in optical coherence tomography angiography of diabetic retinopathy. *Retina*, 2021, 41(3):538-545.
- [14] Chen MD, Wang YY, Feng P, et al. Association between age at type 2 diabetes onset and diabetic retinopathy: a double-center retrospective study. *J Diabetes Res*, 2023, 2023:5919468.
- [15] Yin L, Zhang DL, Ren Q, et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: a community based cross-sectional study. *Medicine*, 2020, 99(9):e19236.
- [16] Borrelli E, Battista M, Sacconi R, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetes. *Asia Pac J Ophthalmol*, 2021, 10(1):20-25.
- [17] Arima M, Nakao S, Kaizu Y, et al. Diabetic vascular

hyperpermeability; optical coherence tomography angiography and functional loss assessments of relationships among retinal vasculature changes. *Sci Rep*, 2021,11(1):4185.

[18] Vujosevic S, Cunha-Vaz J, Figueira J, et al. Standardization of optical coherence tomography angiography imaging biomarkers in diabetic retinal disease. *Ophthalmic Res*, 2021,64(6):871–887.

[19] Szpernal J, Gaffney M, Linderman RE, et al. Assessing the sensitivity of OCT-a retinal vasculature metrics. *Transl Vis Sci Technol*, 2023,12(8):2.

[20] Scheive M, Reinhart KL, Hajrasouliha AR. Using optical coherence tomography angiography as a biomarker of retinopathy severity and treatment for diabetic retinopathy. *Mol Vis*, 2022,28:220–229.

[21] Al-Sheikh M, Falavarjani KG, Tepelus TC, et al. Quantitative comparison of swept-source and spectral-domain OCT angiography in healthy eyes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2017,48(5):385–391.

[22] Sun ZH, Tang FY, Wong R, et al. OCT angiography metrics predict progression of diabetic retinopathy and development of diabetic macular edema: a prospective study. *Ophthalmology*, 2019,126(12):1675–1684.

[23] Kuonen A, Bergin C, Ambresin A. Perifoveal capillary changes in diabetic patients and association between severity and type of diabetes, visual acuity, and enlargement of non-flow area in the retinal capillary plexuses. *J Fr Ophtalmol*, 2021,44(3):367–375.

[24] Braham IZ, Kaouel H, Boukari M, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of microvascular abnormalities and vessel density in treatment-naïve eyes with diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol*, 2022,22(1):418.

[25] Ghassemi F, Fadakar K, Berijani S, et al. Quantitative assessment of vascular density in diabetic retinopathy subtypes with optical coherence tomography angiography. *BMC Ophthalmol*, 2021,21(1):82.

[26] Zhao S, He J, Qiu M, et al. Changes of blood flow in macular zone of patients with diabetic retinopathy at different stages evaluated by optical coherence tomography angiography. *J Fr Ophtalmol*, 2022,45(7):728–734.

[27] Zhang JF, Zhang JX, Zhang CY, et al. Diabetic macular edema: current understanding, molecular mechanisms and therapeutic implications. *Cells*, 2022,11(21):3362.

[28] Guo Y, Cang XM, Zhu LL, et al. PPP1CA/YAP/GS/Gln/mTORC1 pathway activates retinal Müller cells during diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*, 2021,210:108703.

[29] Ashraf M, Sampani K, Rageh A, et al. Interaction between the distribution of diabetic retinopathy lesions and the association of optical coherence tomography angiography scans with diabetic retinopathy severity. *JAMA Ophthalmol*, 2020,138(12):1291–1297.

[30] Liu LM, Xia F, Hua R. Retinal nonperfusion in optical coherence tomography angiography. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2021,33:102129.