

# OCTA在糖尿病性视网膜病变中的研究进展

张景馨<sup>1</sup>, 韩珊<sup>1</sup>, 李都吉雅<sup>1</sup>, 赵全良<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>内蒙古民族大学临床医学院, 内蒙古 通辽

<sup>2</sup>内蒙古民族大学第二临床医学院, 内蒙古 通辽

收稿日期: 2023年5月13日; 录用日期: 2023年6月7日; 发布日期: 2023年6月16日

## 摘要

糖尿病性视网膜病变(DR)是全球国家工作人员导致失明的主要原因之一, 是糖尿病患者最常见的微血管并发症, 随着科技的进步, 光学相干断层扫描血管成像(OCTA)以一种非侵入性的方式提供了视网膜和脉络膜的不同层的无创图像分割。逐步地在糖尿病性视网膜病变的诊断和监测起到了不可或缺的作用。本文就OCTA在糖尿病视网膜病变的研究进展进行综述。

## 关键词

光学相干断层扫描血管成像, 糖尿病性视网膜病变, 视网膜毛细血管, 糖尿病性黄斑水肿

# Research Progress of OCTA in Diabetic Retinopathy

Jingxin Zhang<sup>1</sup>, Shan Han<sup>1</sup>, Dujiya Li<sup>1</sup>, Quanliang Zhao<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Clinical Medical College, Inner Mongolia Minzu University, Tongliao Inner Mongolia

<sup>2</sup>The Second Clinical Medical College, Inner Mongolia Minzu University, Tongliao Inner Mongolia

Received: May 13<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jun. 7<sup>th</sup>, 2023; published: Jun. 16<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Diabetic Retinopathy (DR) is one of the main causes of blindness among national workers around the world, and is the most common microvascular complication of diabetes patients. With the progress of science and technology, optical coherence tomography angiography (OCTA) provides non-invasive image segmentation of different layers of retina and choroid in a non-invasive manner. It gradually plays an indispensable role in the diagnosis and monitoring of diabetes retino-

\*通讯作者。

pathy. This article reviews the research progress of OCTA in diabetes retinopathy.

## Keywords

Optical Coherence Tomography Angiography, Diabetic Retinopathy, Retinal Capillaries, Diabetic Macular Edema

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

糖尿病会影响体内的所有大血管和小血管，血管功能障碍最终导致组织损伤和变性。视网膜是由脆弱的神经上皮细胞，排列在眼睛的后段，在视觉功能上有着重大作用[1]。脉络膜是眼睛中血管最多的结构，它在视网膜外层代谢供应上有着至关重要的作用。糖尿病不仅会影响到视网膜，并且糖尿病患者的脉络膜血管系统也会受到影响[1]。糖尿病的代谢状态会促进血管水平病理过程的发展，导致基底膜增厚和血管的内皮细胞和周细胞损伤进而出现微血管病变伴血管硬化和毛细血管阻塞等血-视网膜屏障的表现[2]。过去我们对视网膜和脉络膜的各层血管的观察有限，但随着科学技术的进步，光学相干断层血管造影(OCTA)能够可视化和测量视网膜循环直到脉络膜毛细血管水平，并且是发现和评估糖尿病视网膜及脉络膜病变的主要成像方式[3]。在这篇综述中，我们重点研究了与 DR 的早期发现、分期和进展相关的 OCTA 衍生的定量指标的应用。

## 2. 糖尿病视网膜及脉络膜病变生理、病理变化的相关性研究

糖尿病性视网膜病变(DR)是糖尿病最常见的微血管并发症之一，是许多国家工作人群预防失明的主要原因[4]。长期的高血糖水平引起的 DR 的主要病理生理变化包括局部缺血、血管病变、基底膜增厚和功能障碍、基底膜增厚和周细胞耗竭[5]。有研究显示高血糖引起的主要代谢异常会增加氧化应激反应，加速细胞氧化还原稳态的失衡，形成的恶性循环导致氧化应激过程中产生的高水平活性氧(ROS)，从而导致细胞凋亡、炎症、线粒体损伤和脂质过氧化，这些因素共同参与了视网膜病变的发病机制，因此高血糖介导的氧化应激的作用激活失调炎症小体和线粒体稳态失衡完全有助于 DR 的病理生理学的研究[6]。研究表明 VEGF 在糖尿病性黄斑水肿(DME)的发病机制中起着重要作用，当视网膜缺血缺氧时会诱导的 VEGF 的上调，进而使毛细血管的通透性升高发生 DME，DME 可能发生在 DR 的每一个分期中，导致 DR 患者视力损害的主要原因[7]。通过 OCT 血管造影(OCTA)可以对视网膜血管进行高分辨率成像，使我们能够在体内无创地测量血管特征，并显示出更高分辨率的精细微血管损伤[8]。根据视网膜及脉络膜血管组织结构，OCTA 常用的分析层面为浅层毛细血管层(SCP)、深层毛细血管层(DCP)、视乳头周围放射状毛细血管层(RPC)、以及脉络膜毛细血管层(CC)。

脉络膜是眼部重要的血管组织，为视网膜外层提供血液供应，包括视网膜色素上皮(RPE)和光感受器，是无血管中央凹代谢交换的唯一来源[9]。而糖尿病会影响体内的所有大血管和小血管，进而导致脉络膜血管异常。很多组织病理学研究表明，糖尿病的代谢紊乱会导致脉络膜的异常，典型的病变包括毛细血管内皮变性，脉络膜毛细血管变薄和稀疏，层流沉积，弯曲和串珠状血管，甚至脉络膜新血管[10][11][12]。Dmitriev 等人利用光诱导[H<sup>+</sup>]研究正常和早期糖尿病大鼠完整的视网膜 pH 的变化，他们发现最显著的糖

尿病相关影响是在 RPE 和脉络膜血供应之间的酸交换水平,这种交换在早期糖尿病患者中似乎受到损害,提示糖尿病小鼠的脉络膜绒毛膜中的光诱导酸性增加[13]。有研究利用内源性碱性磷酸酶(Apase)的酶的组织化学活性记录了糖尿病脉络膜中功能性 CC 的缺失, Apase 染色整个脉络膜血管系统;当酶活性不存在时,就没有活的内皮细胞,且本研究受试者包含了糖尿病的所有阶段和类型且许多没有视网膜病变,且糖尿病脉络膜病越严重,沉积高度越高,提示血管功能不全导致 BrMb 上和 BrMb 内碎片堆积[14]。随着糖尿病病程延长,即使没有临床证实的视网膜病变,脉络膜结构和 CVI 也会改变[15]。

## 2.1. OCTA 与 FAZ

中心凹无血管区(FAZ)是人眼黄斑中心凹处有一片缺乏视网膜毛细血管灌注的区域,是由三个神经丛(SCP、MCP 和 DCP)分隔[16]。SCP、MCP 和 DCP 是由眼动脉的一个末端分支——视网膜中央动脉,它分裂并形成覆盖整个视网膜形成的不同视网膜丛构成[17]。当持续的高血糖水平状态时可以导致视网膜微循环功能障碍,并导致糖尿病视网膜病变(DR) [18]。研究表明 FAZ 的变化与视觉功能密切相关[19]。Ryu G 等人在一项研究中显示,在副中央凹和中央凹周围区域,所有糖尿病组(无 DR、NPDR 和 PDR)的 SCP 和 DCP 血管密度均显著低于正常对照组,SCP 和 DCP 的血管密度随着 DR 严重程度的增加而降低,SCP 和 DCP 的 FAZ 面积随着 DR 的加重均显著增加。这表明黄斑微血管系统的改变与 DR 的严重程度显著相关并且即使没有糖尿病患者的视网膜微血管也会发生形态学变化[20]。也有研究显示,FAZ 面积的扩大也会提示 DR 的进展[21]。在以往的研究中,视网膜神经元变性和微血管功能障碍已被证明可促进 DR 的发生和发展[22] [23]。Qiu B 等人在 DR 患者中网膜神经元变性与微血管病变之间关系的研究中发现,发现视网膜神经纤维层的相对平均厚度、FAZ 和 FAZ 周长的增加、SCP 和 DCP 中的 FAZ 循环指数的降低与 DR 的严重程度相关,SCP 和 DCP 中的 FAZ 循环指数和 SCP 中的 FAZ 周长比 FAZ 更能预测 DR 的严重程度。这些结果表明,糖尿病微血管病变与神经元变性高度相关,所以对神经元保护是改善、预防和管理 DR 非常重要[24]。同样在 Vujosevic S 等人的研究中显示,糖尿病患者的 FAZ 大小明显更大,且在 1 型糖尿病患者没有出现 DR 的临床表现时,FAZ 区域在中也有增加,这表明 FAZ 的改变出现在糖尿病的早期[25]。通过 OCTA 对视网膜毛细血管层的成像,FAZ 在临床前和临床 DR 的诊断和控制中有重要的作用。

## 2.2. OCTA 与乳头周围微血管系统

放射状乳头周围毛细血管丛(RPC)只存在于乳头周围区域,为视乳头周围的视网膜乳头周围神经纤维层(pRNFL)供血,在维持神经元健康方面具有重要作用[26] [27]。很多作者常研究青光眼患者的 RPC 血管密度,但最近有一些关于糖尿病患者乳头周围微血管改变的报道。Cao D 等人的研究中表明 DR 是一种神经血管疾病,在 DR 的临床前期视神经头(OH)的微循环和神经元活性就已经遭到损害,乳头周围微血管功能不全可能先于视神经的神经缺陷[28]。Rodrigues TM 用 OCTA 在对 155 只眼的 RPC 进行横断面研究评估时发现即使在没有 DR 迹象的情况下,糖尿病患者的眼睛的 RPC 密度也显著降低,RNFL 的厚度和 RPC 密度有很强的相关性[29]。同样,一些研究显示,糖尿病患者的 pRNFL 跟健康人相比是变薄的,且无 DR 组和 NPDR 组的乳头周围微血管参数均低于正常对照组[30] [31]。Yuan M 的前瞻性队列研究显示乳头周围血管密度(pVD)和乳头周围血管长度密度(pVLD)的指标的降低与 DR 的发生率和进展成 RDR 事件的风险增加相关[32]。pVD 和 pVLD 的降低使 DR 发生率升高可能有一下两种机制:1) 糖尿病患者中肾素-血管紧张素系统(RAS)的激活,使 OH 周围的毛细血管灌注减低[33]。2) 高血糖会导致周细胞和内皮细胞凋亡使乳头周围血管直径减小[34]。这两种机制都会使视网膜缺血缺氧而造成 DR 发生率升高。

### 2.3. OCTA 与微动脉瘤(MAs)

微动脉瘤(MAs)是一种毛细血管的组织病理学扩张,与周细胞和内皮细胞凋亡有关[34]。MAs 出现在 DR 的早期,最常出现在视网膜的深层毛细血管层(DCP),有三种不同的形态模式囊状、梭状和局灶性凸起[35]。通过荧光素血管造影(FA)这种检查工具在视网膜上出现荧光素渗漏与包膜结构紊乱可以发现 DR 中细微血管异常,但由于其有创的成像总会引起患者的不适,所以不适合定期筛查 DR。而 OCTA 是另一种无创成像技术,可提供视网膜和脉络膜微血管的三维图像,且有研究证明位于视网膜深层毛细血管的 MAs 可以被 OCTA 更好的识别[36]。OCTA 的一个主要缺点是它无法可视化的泄漏,Salz 和同事发现,与 FA 相比,OCTA 在检测 MAs 方面的敏感性为 85%,特异性为 75% [37]。在最近的研究中,Cui Y 等人用广角场扫描源光学相干断层扫描血管造影(WF SS-OCTA)和超广视野彩色眼底摄影(UWF CFP)前瞻性观察性研究了 101 名参与者中的 152 只眼睛,发现 WF SS-OCTA + UWF CFP 与宽场荧光素血管造影(UWF-FA)进行比较时,MAs 是相同的,这表明 WFSS-OCTA + UWF CFP 可能为 DR 诊断提供一种侵袭性较低的替代 FA [38]。也有研究显示,联合使用 OCT b 扫描图像、OCT en-face 图像和 OCTA 图像,提高了糖尿病 MAs 的检出率[39]。此外,MAs 的特征被证明是糖尿病性黄斑水肿(DME)患者治疗反应的预后因素[40] [41]。在 DME 的严重程度与周围区域 MAs 的数量是呈正相关的[42]。

### 2.4. OCTA 与新生血管(NV)

视网膜缺血后会产生新生血管(NV),NV 是 PDR 主要特征,因此早期发现及时处理非常重要,可以改善视力预后并能够组织 PDR 进一步发展。FA 一直是诊断 NV 的金标准,但由于其产生的染料渗漏,会影响判断 NV 的成像区域。而 OCTA 是在不同的层面成像,不会受到燃料的干扰,因此已成为 NV 诊断有效工具。NV 按照部位可以分为视盘新生血管(NVD)和其他部位新生血管(NVE)。通过观察 OCTA 中 ILM 上方的流量信号可以检测到视网膜 NVs [43]。OCTA 可以特征性的区分出 IRMA 和 NV,在一些研究中发现,NV 的血流可以突破上方覆盖的 ILM 或血流突破后向玻璃体内部生长,而 IRMA 局限在视网膜层内,会有比 IRMA 更密集、更集中的血管血流外观[44] [45]。最近的研究聚焦于 WF SS-OCTA 与 UWF-FA 在评估 PDR 的比较,例如 Stino H 等人在一项前瞻性、横断面研究中评估了 WF-OCTA 对使用单次 OCTA 扫描检测 NVEs 的诊断价值,发现 WF-OCTA 检测 PDR 的敏感性为 0.95,UWF-FA 检测 PDR 的敏感性为 1。WF-OCTA 和 UWF-FA 在对颞上 NVE 的检出率一致性较高,并且 NVEs 常位于颞侧[46]。同样 Zeng QZ 比较了超广角( $24 \times 20 \text{ mm}^2$ ) SS-OCTA 和 FA 评估 DR 中的作用,他们发现两种技术在视网膜内微血管异常(IRMA)和新生血管(NV)计数上无显著性差异[47]。Hirano T 等人用 Xephilio OCT-S1 (可以捕获单采集  $23 \times 20\text{-mm}$  的 SS-OCTA)扫描以视盘为中心的宽视场( $23 \times 20 \text{ mm}$ ) SS-OCTA,几乎一次就可以识别所有 PDR 眼部的 NVs。因此,广域 OCTA 可以作为替代 FA 评估 NV 的合理选择,它检测 PDR 的高可靠性可以改善临床检查[48]。

### 2.5. OCTA 与 DME

糖尿病性黄斑水肿(DME)是糖尿病患者视力损害的主要原因,其发生是由于在液体在视网膜内流入、流出不平衡,导致视网膜内液或视网膜下液的积累[49]。在正常情况下,液体的产生可能来源于 SCP,它通过视网膜的间质组织,被 Muller 细胞和 DCP 的作用吸收[50]。在一项前瞻性研究中发现,在 SCP 的血管密度(VD)较低的眼睛中更容易发生 DME [51]。同样在 Han R 探讨 DME 在不同阶段的 OCTA 特征研究中发现,DME 的进展会使 DVP 中的血管变得更加稀疏,DME 严重程度与 FAZ 面积成正比,且会导致视力进一步下降[52]。Huang WH 回顾性研究了 58 只眼,观察 2 年间用 5 + PRN 模式行抗 VEGF 治疗的 DME 的患者,评估 OCTA 的中心凹无血管区周围  $300 \mu\text{m}$  宽度内的血管密度(%),其结果显示 DME

患者的 FAZ 完整性与抗 VEGF 治疗反应和临床病程相关[53]。研究认为对抗 VEGF 反应良好的 DME 眼与反应不良的 DME 眼进行比较。发现在 DCP 中,不良反应者会表现出更大的 FAZ 面积,更多的 MAs [54]。应用 OCTA 观察玻璃体切除术后接受阈下微脉冲黄色激光(SMYL)治疗的患者 6 个月后的疗效观察,发现 SMYL 组的 SCP 和 DCP 的副中央凹 VD 显著升高,SMYL 组的 FAZ 面积也明显小于对照组[55]。综上所述,OCTA 可能是一种很有前途的评估 DME 严重程度和视力的设备,在鉴别与 DME 发展相关的因素、预测和监测患者的治疗反应方面有实用作用。

## 2.6. OCTA 与脉络膜毛细血管(CC)

脉络膜毛细血管(CC)构成脉络膜的最内侧部分,是在 Bruch 膜外由 Sattler's 层的小动脉在脉络膜毛细血管层中形成一层吻合的蜂窝状小叶毛细血管[56]。随着技术的不断发展,基于 SS-OCT 的 OCTA 可以无创地很好地显示脉络膜的血流图像。Loria O 等人对 120 名患者的 72 只眼睛展开研究,研究发现,在非 DR 的糖尿病患者中 CC 的改变较健康受试者显著增加且 CC 的改变与 DR 的分期呈正相关,这说明这些改变先于 DR 的临床体征,并与 DR 分期相关[57]。Wei Wang 等人在一项对 1222 名糖尿病(非 DR 患者 1082 例,轻度 NPDR 患者 140 例)患者的研究中,使用超高速 SS-OCTA 测量中央 1 mm 区域、内圈(1.5 mm~2.5 mm)、外圈(2.5 mm~5.0 mm)和黄斑区整个区域的毛绒毛膜流量不足百分比(choriocapillaris flow deficit percentage, CC FD%),研究发现在 1 年的随访中 65 例(5.32%)发生了 RDR,CC FD%每增加 1%,RDR 发生的风险增加 1.69 倍,这说明 CC FD%可以作为预测 DR 发生和进展的一种新的生物标志物[58]。同样的,在对乳头周围 CC 血流量的研究发现,乳头周围 CC 微循环改变也对于预测 DR 进展和 DME 的发展具有额外的预测价值[59]。此外,绒毛膜为光感受器提供氧气和营养物质[60],在缺氧期间,在糖尿病视网膜病变(DR)的眼中,这种贡献似乎更大。Borrelli E 及其同事在 2020 年的研究证实,NPDR 眼的特征是 CC 灌注减少且 EZ 反射率较低,值得注意的是,健康的眼睛没有显示出 CC 和 EZ 之间的任何显著关联,因此在糖尿病脉络膜病中 CC 低灌注与光感受器损伤密切相关[61]。

## 2.7. OCTA 与脉络膜血管指数(CVI)

脉络膜血管指数(choroidal vascularity index, CVI)是脉络膜血管腔面积(luminal area, LA)与脉络膜总面积(total choroid area, TCA)的比值。众所周知,CT 可受年龄、性别、轴长、昼夜变化、眼压、血压等生理因素的影响[62] [63],而 CVI 不受这些因素影响则可以对脉络膜状况进行一个更稳定和更客观评估,从而发现脉络膜血管系统的变化[64]。Xu F 及其同事在一项观察性横断面研究种观察 68 名受试者的 131 只眼,分为健康对照组、DR 前期组、早期 DR 组,并对其进行 SS-OCTA 检查,结果显示,DR 前期和早期组的 CVI 明显下降,DR 患者的 CVI 值明显低于健康对照组,DM 患者外周区的 CVI 值明显低于中心区,这提示我们可以通过 CVI 的变化可以更好地了解早期糖尿病患者的血管异常,可以促进糖尿病视网膜病变的早期发现和治疗[65]。另一项研究表明,无 DR 的糖尿病眼黄斑下 Haller's 的 CVI 明显低于健康对照组,并且随着时间的推移,无论血糖控制如何,中心凹下 CVI 和脉络膜体积继续减少,因此黄斑下 Haller's 层 CVI 可能作为新的诊断糖尿病患者 DR 标记物,并可能作为糖尿病眼的预后工具[66]。同样,在小鼠模型中,研究表明即使是年轻的糖尿病小鼠,也提示了脉络膜血流减少,因此脉络膜血流不足会导致糖尿病视网膜病变的早期病理改变[67]。综上所述,CVI 能够帮助医师更好地认识 DC 及 DR,为今后 DM 及其并发症的临床预测、诊断、治疗、预后提供参考和依据。

## 3. 总结

综上所述,在糖尿病视网膜病变中,OCTA 技术在 DR 评估中拥有广阔的发展前景。在没有出现 DR

的体征时, OCTA 可以提供大量关于糖尿病患者视网膜毛细血管层和 CC 的发现。可以获得包括 FAZ, NV, CC FD%, MAs, RPC 密度等多种指标, 监测糖尿病性黄斑水肿的预后和发展。但由于 OCTA 不能进行大范围成像, 范围越大分辨率越低, 因为不使用造影剂所以不存在造影剂的渗漏的情况, 则不能很好的观察视网膜血管屏障功能, 对 MA 的观察能力有限, 所以不能完全取代 FA。WF-OCTA 在检测血管病变、NV 方面具有很大的优势, 不仅在黄斑, 而且在周围, 这可能会改变以后疾病的诊断和管理。

## 参考文献

- [1] Luty, G.A. (2017) Diabetic Choroidopathy. *Vision Research*, **139**, 161-167. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2017.04.011>
- [2] Barth, T. and Helbig, H. (2021) Diabetische Retinopathie [Diabetic Retinopathy]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, **238**, 1143-1159. <https://doi.org/10.1055/a-1545-9927>
- [3] Hormel, T.T., Jia, Y., Jian, Y., Hwang, T.S., Bailey, S.T., Pennesi, M.E., et al. (2021) Plexus-Specific Retinal Vascular Anatomy and Pathologies as Seen by Projection-Resolved Optical Coherence Tomographic Angiography. *Progress in Retinal and Eye Research*, **80**, Article ID: 100878. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100878>
- [4] Klein, R., Klein, B.E., Moss, S.E., Davis, M.D. and DeMets, D.L. (1984) The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and Risk of Diabetic Retinopathy When Age at Diagnosis Is 30 or More Years. *Archives of Ophthalmology*, **102**, 527-532. <https://doi.org/10.1001/archophth.1984.01040030405011>
- [5] Yan, L., Vaghari-Tabari, M., Malakoti, F., Moein, S., Qujeq, D., Yousefi, B. and Asemi, Z. (2022) Quercetin: An Effective Polyphenol in Alleviating Diabetes and Diabetic Complications. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-24. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2067825>
- [6] Sharma, I., Yadav, K.S. and Mugale, M.N. (2022) Redoxisome and Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Therapeutic Interventions. *Pharmacological Research*, **182**, Article ID: 106292. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106292>
- [7] Zhang, J., Zhang, J., Zhang, C., et al. (2022) Diabetic Macular Edema: Current Understanding, Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*, **11**, Article No. 3362. <https://doi.org/10.3390/cells11213362>
- [8] Battista, M., Borrelli, E., Sacconi, R., Bandello, F. and Querques, G. (2020) Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetes: A Review. *European Journal of Ophthalmology*, **30**, 411-416. <https://doi.org/10.1177/1120672119899901>
- [9] Mrejen, S. and Spaide, R.F. (2013) Optical Coherence Tomography: Imaging of the Choroid and Beyond. *Survey of Ophthalmology*, **58**, 387-429. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2012.12.001>
- [10] Hidayat, A. and Fine, B. (1985) Diabetic Choroidopathy: Light and Electron Microscopic Observations of Seven Cases. *Ophthalmology*, **67**, 512-522. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(85\)34013-7](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(85)34013-7)
- [11] Fryczkowski, A.W. (1988) Diabetic Choroidal Involvement: Scanning Electron Microscopy Study. *Klinika Oczna*, **90**, 145-149.
- [12] Fryczkowski, A.W., Hodes, B.L. and Walker, J. (1989) Diabetic Choroidal and Iris Vasculature Scanning Electron Microscopy Findings. *International Ophthalmology*, **13**, 269-279. <https://doi.org/10.1007/BF02280087>
- [13] Dmitriev, A.V., Henderson, D. and Linsenmeier, R.A. (2016) Light-Induced pH Changes in the Intact Retinae of Normal and Early Diabetic Rats. *Experimental Eye Research*, **145**, 148-157. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.11.015>
- [14] Luty, G.A. and McLeod, D.S. (2005) Phosphatase Enzyme Histochemistry for Studying Vascular Hierarchy, Pathology, and Endothelial Cell Dysfunction in Retina and Choroid. *Vision Research*, **45**, 3504-3511. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2005.08.022>
- [15] Temel, E., Özcan, G., Yanık, Ö., et al. (2022) Choroidal Structural Alterations in Diabetic Patients in Association with Disease Duration, HbA1c Level, and Presence of Retinopathy. *International Ophthalmology*, **42**, 3661-3672. <https://doi.org/10.1007/s10792-022-02363-w>
- [16] Nesper, P.L. and Fawzi, A.A. (2018) Human Parafoveal Capillary Vascular Anatomy and Connectivity Revealed by Optical Coherence Tomography Angiography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **59**, 3858-3867. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-24710>
- [17] Cuenca, N., Ortuño-Lizarán, I., Sánchez-Sáez, X., et al. (2020) Interpretation of OCT and OCTA Images from a Histological Approach: Clinical and Experimental Implications. *Progress in Retinal and Eye Research*, **77**, Article ID: 100828. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.100828>
- [18] Zoungas, S., Woodward, M., Li, Q., Cooper, M.E., et al. (2014) Impact of Age, Age at Diagnosis and Duration of Di-

- abetes on the Risk of Macrovascular and Microvascular Complications and Death in Type 2 Diabetes. *Diabetologia*, **57**, 2465-2474. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3369-7>
- [19] Kim, D.Y., Fingler, J., Zawadzki, R.J., *et al.* (2012) Noninvasive Imaging of the Foveal Avascular Zone with High-Speed, Phase-Variance Optical Coherence Tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **53**, 85-92. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-8249>
- [20] Ryu, G., Kim, I. and Sagong, M. (2021) Topographic Analysis of Retinal and Choroidal Microvasculature According to Diabetic Retinopathy Severity Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **259**, 61-68. <https://doi.org/10.1007/s00417-020-04785-7>
- [21] Custo Greig, E., Brigell, M., Cao, F., *et al.* (2020) Macular and Peripapillary Optical Coherence Tomography Angiography Metrics Predict Progression in Diabetic Retinopathy: A Sub-Analysis of TIME-2b Study Data. *American Journal of Ophthalmology*, **219**, 66-76. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.06.009>
- [22] Zafar, S., Sachdeva, M., Frankfort, B.J. and Channa, R. (2019) Retinal Neurodegeneration as an Early Manifestation of Diabetic Eye Disease and Potential Neuroprotective Therapies. *Current Diabetes Reports*, **194**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1134-5>
- [23] Zhang, X., Bao, S., Lai, D., Rapkins, R.W. and Gillies, M.C. (2008) Intravitreal Triamcinolone Acetonide Inhibits Breakdown of the Blood-Retinal Barrier through Differential Regulation of VEGF-A and Its Receptors in Early Diabetic Rat Retinas. *Diabetes*, **57A**, 1026-1033. <https://doi.org/10.2337/db07-0982>
- [24] Qiu, B., Zhao, L., Zhang, X., *et al.* (2021) Associations between Diabetic Retinal Microvasculopathy and Neuronal Degeneration Assessed by Swept-Source OCT and OCT Angiography. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **8**, Article ID: 778283. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.778283>
- [25] Vujosevic, S., Muraca, A., Alkabes, M., Villani, E., Cavarzeran, F., Rossetti, L., *et al.* (2019) Early Microvascular and Neural Changes in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus without Clinical Signs of Diabetic Retinopathy. *Retina*, **39**, 435-445. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001990>
- [26] Zheng, Y., Cheung, N., Aung, T., Mitchell, P., He, M. and Wong, T.Y. (2009) Relationship of Retinal Vascular Caliber with Retinal Nerve Fiber Layer Thickness: The Singapore Malay Eye Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **50**, 4091-4096. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-3444>
- [27] Yu, P.K., Cringle, S.J. and Yu, D.Y. (2014) Correlation between the Radial Peripapillary Capillaries and the Retinal Nerve Fibre Layer in the Normal Human Retina. *Experimental Eye Research*, **129**, 83-92. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2014.10.020>
- [28] Cao, D., Yang, D., Yu, H., *et al.* (2019) Optic Nerve Head Perfusion Changes Preceding Peripapillary Retinal Nerve Fibre Layer Thinning in Preclinical Diabetic Retinopathy. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, **47**, 219-225. <https://doi.org/10.1111/ceo.13390>
- [29] Rodrigues, T.M., Marques, J.P., Soares, M., *et al.* (2019) Peripapillary Neurovascular Coupling in the Early Stages of Diabetic Retinopathy. *Retina*, **39**, 2292-2302. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002328>
- [30] Shin, Y.I., Nam, K.Y., Lee, S.E., *et al.* (2019) Peripapillary Microvasculature in Patients with Diabetes Mellitus: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 15814. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52354-8>
- [31] Vujosevic, S., Muraca, A., Gatti, V., *et al.* (2018) Peripapillary Microvascular and Neural Changes in Diabetes Mellitus: An OCT-Angiography Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **59**, 5074-5081. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-24891>
- [32] Yuan, M., Wang, W., Kang, S., *et al.* (2022) Peripapillary Microvasculature Predicts the Incidence and Development of Diabetic Retinopathy: An SS-OCTA Study. *American Journal of Ophthalmology*, **243**, 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.07.001>
- [33] Wilkinson-Berka, J.L., Agrotis, A. and Deliyanti, D. (2012) The Retinal Renin-Angiotensin System: Roles of Angiotensin II and Aldosterone. *Peptides*, **36**, 142-150. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2012.04.008>
- [34] Ejaz, S., Chekarova, I., Ejaz, A., *et al.* (2008) Importance of Pericytes and Mechanisms of Pericyte Loss during Diabetes Retinopathy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **10**, 53-63.
- [35] Borrelli, E., Sacconi, R., Brambati, M., Bandello, F. and Querques, G. (2019) *In Vivo* Rotational Three-Dimensional OCTA Analysis of Microaneurysms in the Human Diabetic Retina. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 16789. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53357-1>
- [36] Couturier, A., Mané, V., Bonnin, S., *et al.* (2015) Capillary Plexus Anomalies in Diabetic Retinopathy on Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*, **35**, 2384-2391. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000859>
- [37] Salz, D.A., de Carlo, T.E., Adhi, M., *et al.* (2016) Select Features of Diabetic Retinopathy on Swept-Source Optical Coherence Tomographic Angiography Compared with Fluorescein Angiography and Normal Eyes. *JAMA Ophthalmology*, **134**, 644-650. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.0600>

- [38] Cui, Y., Zhu, Y., Wang, J.C., *et al.* (2021) Comparison of Widefield Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography with Ultra-Widefield Colour Fundus Photography and Fluorescein Angiography for Detection of Lesions in Diabetic Retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*, **105**, 577-581. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316245>
- [39] Chen, R., Liang, A., Yao, J., *et al.* (2022) Fluorescein Leakage and Optical Coherence Tomography Angiography Features of Microaneurysms in Diabetic Retinopathy. *Journal of Diabetes Research*, **2022**, Article ID: 7723706. <https://doi.org/10.1155/2022/7723706>
- [40] Parravano, M., De Geronimo, D., Scarinci, F., *et al.* (2019) Progression of Diabetic Microaneurysms According to the Internal Reflectivity on Structural Optical Coherence Tomography and Visibility on Optical Coherence Tomography Angiography. *American Journal of Ophthalmology*, **198**, 8-16. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.09.031>
- [41] Hatano, M., Higashijima, F., Yoshimoto, T., *et al.* (2022) Evaluation of Microaneurysms as Predictors of Therapeutic Response to Anti-VEGF Therapy in Patients with DME. *PLOS ONE*, **17**, e0277920. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277920>
- [42] Takamura, Y., Yamada, Y., Noda, K., *et al.* (2020) Characteristic Distribution of Microaneurysms and Capillary Dropouts in Diabetic Macular Edema. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **258**, 1625-1630. <https://doi.org/10.1007/s00417-020-04722-8>
- [43] Pan, J., Chen, D., Yang, X., Zou, R., Zhao, K., Cheng, D., Huang, S., Zhou, T., Yang, Y. and Chen, F. (2018) Characteristics of Neovascularization in Early Stages of Proliferative Diabetic Retinopathy by Optical Coherence Tomography Angiography. *American Journal of Ophthalmology*, **192**, 146-156. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.05.018>
- [44] de Carlo, T.E., Bonini Filho, M.A., Bauman, C.R., *et al.* (2016) Evaluation of Preretinal Neovascularization in Proliferative Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, **47**, 115-119. <https://doi.org/10.3928/23258160-20160126-03>
- [45] Arya, M., Sorour, O., Chaudhri, J., *et al.* (2020) Distinguishing Intraretinal Microvascular Abnormalities from Retinal Neovascularization Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*, **40**, 1686-1695. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002671>
- [46] Stino, H., Niederleithner, M., Iby, J., *et al.* (2022) Detection of Diabetic Neovascularisation Using Single-Capture 65°-Widefield Optical Coherence Tomography Angiography. *British Journal of Ophthalmology*. <https://doi.org/10.1136/bjo-2022-322134>
- [47] Zeng, Q.Z., Li, S.Y., Yao, Y.O., Jin, E.Z., Qu, J.F. and Zhao, M.W. (2022) Comparison of 24 × 20 mm<sup>2</sup> Swept-Source OCTA and Fluorescein Angiography for the Evaluation of Lesions in Diabetic Retinopathy. *International Journal of Ophthalmology*, **15**, 1798-1805.
- [48] Hirano, T., Hoshiyama, K., Takahashi, Y. and Murata, T. (2023) Wide-Field Swept-Source OCT Angiography (23 × 20 mm) for Detecting Retinal Neovascularization in Eyes with Proliferative Diabetic Retinopathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **261**, 339-344. <https://doi.org/10.1007/s00417-022-05878-1>
- [49] Daruich, A., Matet, A., Moulin, A., Kowalczyk, L., Nicolas, M., Sellam, A., Rothschild, P.-R., Omri, S., Gélizé, E., Jonet, L., *et al.* (2018) Mechanisms of Macular Edema: Beyond the Surface. *Progress in Retinal and Eye Research*, **63**, 20-68. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.10.006>
- [50] Spaide, R.F. (2016) Retinal Vascular Cystoid Macular Edema: Review and New Theory. *Retina*, **36**, 1823-1842. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001158>
- [51] Sun, Z., Tang, F., Wong, R., *et al.* (2019) OCT Angiography Metrics Predict Progression of Diabetic Retinopathy and Development of Diabetic Macular Edema: A Prospective Study. *Ophthalmology*, **126**, 1675-1684. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.06.016>
- [52] Han, R., Gong, R., Liu, W. and Xu, G. (2022) Optical Coherence Tomography Angiography Metrics in Different Stages of Diabetic Macular Edema. *Eye and Vision (London)*, **9**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1186/s40662-022-00286-2>
- [53] Huang, W.H., Lai, C.C., Chuang, L.H., *et al.* (2021) Foveal Microvascular Integrity Association with Anti-VEGF Treatment Response for Diabetic Macular Edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **62**, Article No. 41.
- [54] Lee, J., Moon, B.G., Cho, A.R. and Yoon, Y.H. (2016) Optical Coherence Tomography Angiography of DME and Its Association with Anti-VEGF Treatment Response. *Ophthalmology*, **123**, 2368-2375. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.07.010>
- [55] Bonfiglio, V., Rejda, R., Nowomiejska, K., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Subthreshold Micropulse Yellow Laser for Persistent Diabetic Macular Edema after Vitrectomy: A Pilot Study. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 832448. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.832448>
- [56] Yoneya, S., Tso, M.O. and Shimizu, K. (1983) Patterns of the Choriocapillaris. A Method to Study the Choroidal Vasculature of the Eucleated Human Eye. *International Ophthalmology*, **6**, 95-99. <https://doi.org/10.1007/BF00127637>



- [57] Loria, O., Kodjikian, L., Denis, P., *et al.* (2021) Quantitative Analysis of Choriocapillaris Alterations in Swept Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Patients. *Retina*, **41**, 1809-1818. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000003102>
- [58] Wang, W., Cheng, W., Yang, S., Chen, Y., Zhu, Z. and Huang, W. (2022) Choriocapillaris Flow Deficit and the Risk of Referable Diabetic Retinopathy: A Longitudinal SS-OCTA Study. *British Journal of Ophthalmology*. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2021-320704>
- [59] Guo, X., Chen, Y., Bulloch, G., *et al.* (2023) Parapapillary Choroidal Microvasculature Predicts Diabetic Retinopathy Progression and Diabetic Macular Edema Development: A Three-Year Prospective Study. *American Journal of Ophthalmology*, **245**, 164-173. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.07.008>
- [60] Nickla, D.L. and Wallman, J. (2010) The Multifunctional Choroid. *Progress in Retinal and Eye Research*, **29**, 144-168. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2009.12.002>
- [61] Borrelli, E., Palmieri, M., Viggiano, P., Ferro, G. and Mastropasqua, R. (2020) Photoreceptor Damage in Diabetic Choroidopathy. *Retina*, **40**, 1062-1069. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002538>
- [62] Barteselli, G., Chhablani, J., El-Emam, S., *et al.* (2012) Choroidal Volume Variations with Age, Axial Length, and Sex in Healthy Subjects: A Three-Dimensional Analysis. *Ophthalmology*, **119**, 2572-2578. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.06.065>
- [63] Usui, S., Ikuno, Y., Akiba, M., Maruko, I., Sekiryu, T., Nishida, K. and Iida, T. (2012) Circadian Changes in Subfoveal Choroidal Thickness and the Relationship with Circulatory Factors in Healthy Subjects. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **53**, 2300-2307. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-8383>
- [64] Kim, M., Ha, M.J., Choi, S.Y. and Park, Y.H. (2018) Choroidal Vascularity Index in Type-2 Diabetes Analyzed by Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 70. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18511-7>
- [65] Xu, F., Li, Z., Yang, X., *et al.* (2023) Assessment of Choroidal Structural Changes in Patients with Pre- and Early-Stage Clinical Diabetic Retinopathy Using Wide-Field SS-OCTA. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **13**, Article ID: 1036625. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1036625>
- [66] Foo, V.H.X., Gupta, P., Nguyen, Q.D., *et al.* (2020) Decrease in Choroidal Vascularity Index of Haller's Layer in Diabetic Eyes Precedes Retinopathy. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, **8**, e001295. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001295>
- [67] Muir, E.R., Rentería, R.C. and Duong, T.Q. (2012) Reduced Ocular Blood Flow as an Early Indicator of Diabetic Retinopathy in a Mouse Model of Diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **53**, 6488-6494. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-9758>