

ИЗМЕНЕНИЕ КАПИЛЛЯРНОЙ ПЕРФУЗИИ В МАКУЛЯРНОЙ ЗОНЕ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ

Тулъцева С.Н.¹, Огнева Т.Р.², Патрина Е.А.³, Шадричев Ф.Е.⁴

¹Доктор медицинских наук, профессор кафедры Офтальмологии с клиникой имени профессора Ю.С. Астахова ПСПбГМУ имени академика И.П. Павлова, tultceva@yandex.ru, +7(911)256-91-48, <https://orcid.org/0000-0002-9423-6772>

²Аспирант кафедры Офтальмологии с клиникой имени профессора Ю.С. Астахова ПСПбГМУ имени академика И.П. Павлова, врач-офтальмолог, exclamation@bk.ru, в формате +7(989)818-97-70, <https://orcid.org/0000-0003-4533-7590>

³Студент 6 курса лечебного факультета ПСПбГМУ имени академика И.П. Павлова, +7(912)315-11-60, <https://orcid.org/0009-0001-8736-3677>

⁴Кандидат медицинский наук, заведующий Офтальмологическим отделением, Региональный эндокринологический центр СПб ГБУЗ «ГКДЦ №1», shadrichev_dr@mail.ru, +7(921)323-38-38, <https://orcid.org/0000-0002-7790-9242>

Аннотация. Актуальность. Основными причины прогрессирующего и часто двустороннего снижения зрения у пациентов с сахарным диабетом являются диабетический макулярный отек и ишемическая макулопатия (ИМ). Распространенность и выраженность ИМ у пациентов с препролиферативной стадией диабетической ретинопатией (ДР) неизвестна. **Цель исследования.** Изучить с помощью оценки маркеров оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ОКТА) распространенность и выраженность ИМ у пациентов с компенсированным сахарным диабетом, имеющих препролиферативную стадию ДР. **Материалы и методы.** В исследование вошло 26 пациентов (58 [32; 78] лет) (44 глаза): 14 мужчин (24 глаза) и 12 женщин (20 глаз). Каждому пациенту выполнялось стандартное офтальмологическое обследование, ОКТА. В качестве маркеров ИМ использовались параметры следующих показателей: плотности капиллярной перфузии и сосудов в поверхностном капиллярном сплетении в макулярной зоне (МЗ), длина окружности аваскулярной зоны, максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ), толщина сетчатки в МЗ. В зависимости от степени ИМ (от 0 до 8) все пациенты были разделены на группы сравнения (классификация ИМ, основанная на данных ФАГ, но с поправками на ОКТА, протокол Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study. Grading of diabetic macular ischemia according to ETDRS Report No. 11). **Результаты и заключение.** У пациентов с препролиферативной стадией ДР средний показатель плотности капиллярной перфузии в МЗ составил 17,4 [3,8; 29,3] %, плотность сосудов в МЗ поверхностного капиллярного сплетения – 9,6 [2,5; 17,5] %, длина окружности аваскулярной зоны – 0,25 [0,05; 0,69] мкм, МКОЗ – 0,7 [0,1; 1,0], толщина сетчатки в МЗ – 265 [203; 750] мкм. Уровень гликированного гемоглобина составил 8,1 [6,2; 13,2] ммоль/л. Уровень ИМ – 0 в представленной выборке выявлен не был (группа 1, 0 глаз), уровень ИМ – 1 выявлен у 22 пациентов (группа 2, 36 глаз), а уровень ИМ – 2 имели 4 пациента (группа 3, 8 глаз). Статистически достоверная разница между 2 и 3 группами была выявлена между показателями плотности капиллярной перфузии (18,4 [5,8; 29,3] % против 6,4 [2,5; 8,7] %) ($p < 0,001$), плотности сосудов в поверхностном капиллярном сплетении (10 [2,6; 17,5] % против 12,7 [3,8; 16,7] %) ($p < 0,01$), длиной окружности аваскулярной зоны (0,22 [0,05; 0,3] против 0,4 [0,32; 0,7] мкм) ($p < 0,001$). Уменьшение плотности капиллярной перфузии, снижение плотности сосудов и увеличение длины окружности аваскулярной зоны имелись у всех пациентов с препролиферативной ДР. Наличие и выраженность ИМ не зависели от типа сахарного диабета и наличия диабетического макулярного отека. В исследуемой выборке пациентов степень ИМ коррелировала с плотностью сосудов и перфузией в макулярной зоне. При уровне ИМ 1 и 2, корреляции между МКОЗ и длиной окружности аваскулярной зоны выявлено не было. При уровнях ИМ 1 и 2 корреляции между МКОЗ и длиной аваскулярной зоны выявлено не было.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, сосудистые заболевания, диабетический макулярный отек, ишемическая макулопатия.

Для цитирования:

Тулъцева С.Н., Огнева Т.Р., Патрина Е.А., Шадричев Ф.Е. Изменение капиллярной перфузии в фовеолярной зоне у пациентов с диабетической ретинопатией. Передовая Офтальмология. 2024;11(5):72-76

CAPILLARY PERFUSION CHANGES IN THE MACULAR ZONE OF PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY

Tultceva S.N.¹, Ogneva T.R.², Patrina E.A.³, Shadrichev F.E.⁴

¹Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the department of Ophthalmology with clinic named of Professor Y.S. Astakhov FSPbSMU of academician I.P. Pavlov, tultceva@yandex.ru, +7(911)256-91-48, <https://orcid.org/0000-0002-9423-6772>

²Postgraduate student of the department of Ophthalmology with clinic named of Professor Y.S. Astakhov FSPbSMU of academician I.P. Pavlov, ophthalmologist, exclamation@bk.ru, +7(989)818-97-70, <https://orcid.org/0000-0003-4533-7590>.

³Student of the 6th year of the Medical Faculty of FSPbSMU of academician I.P. Pavlov, +7(912)315-11-60, <https://orcid.org/0009-0001-8736-3677>

⁴Candidate of Medical Sciences, Head of ophthalmology department of Regional endocrinology center of SPb MBHCl «CCDC №1», shadrichev_dr@mail.ru, +7(921)323-38-38, <https://orcid.org/0000-0002-7790-9242>

Abstract. Relevance. The main causes of progressive and often bilateral vision loss in patients with diabetes are diabetic macular edema and ischemic maculopathy (IM). The prevalence and severity of IM in patients with preproliferative stage diabetic retinopathy (DR) is unknown. **Purpose of the study.** To investigate the prevalence and severity of IM using optical coherence tomography with function of angiography (OCTA) marker assessment in compensated diabetic patients with preproliferative stage DR. **Materials and methods.** 26 patients (58 [32; 78] years) (44 eyes) were included in the study: 14 men (24 eyes) and 12 women (20 eyes). Each patient had standard ophthalmological examination, optical coherence tomography in angiography (OCTA) mode. The following were used as markers of ischemic maculopathy: density of capillary perfusion and vessels in the superficial capillary plexus in the macular zone (MZ), length of the circumference of the avascular zone, best-corrected visual acuity (BCVA), retinal thickness in the MZ. All patients were divided into comparison groups according to the IM grade (from 0 to 8) (IM classification based on FAG data but corrected for OCTA, Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study protocol. Grading of diabetic macular ischemia according to ETDRS Report No. 11). **Results and conclusion.** In patients with the preproliferative stage of DR, the mean capillary perfusion density in the MZ was 17.4 [3.8; 29.3] %, vessel density in the MZ of the superficial capillary plexus was 9.6 [2.5; 17.5] %, avascular zone circumference length was 0.25 [0.05; 0.69] μ m, BVCA was 0.7 [0.1; 1.0], and retinal thickness in the MZ was 265 [203; 750] μ m. The glycated hemoglobin level was 8.1 [6.2; 13.2] mmol/l. Level IM - 0 was not detected in the presented sample (group 1, 0 eyes), level IM - 1 was detected in 22 patients (group 2, 36 eyes), and 4 patients (group 3, 8 eyes) had level IM - 2. A statistically significant difference between groups 2 and 3 was found between capillary perfusion density scores (18.4 [5.8; 29.3] % against 6.4 [2.5; 8.7]) % ($p < 0.001$), vessel density in the superficial capillary plexus (10 [2.6; 17.5] % against 12.7 [3.8; 16.7] %) ($p < 0.01$), and avascular circumference length (0.22 [0.05; 0.3] against 0.4 [0.32; 0.7]) μ m ($p < 0.001$). Decreased capillary perfusion, decreased vascular density, and increased circumferential length of the avascular zone were present in all patients with preproliferative DR. The presence and severity of IM did not depend on the type of diabetes mellitus and the presence of diabetic macular edema. In the patient sample studied, the degree of IM correlated with vessel density and perfusion in the macular zone. At level IM - 1 and IM - 2, no correlation was found between MCOS and the circumference length of the avascular zone. At level IM - 1 and IM - 2, there was no correlation between BVCA and the length of the avascular zone.

Key words: diabetic retinopathy, retinal vascular disease, diabetic macular edema, ischemic maculopathy.

For citation:

Tultceva S.N., Ogneva T.R., Patrina E.A., Shadrichev F.E. Capillary perfusion changes in the macular zone of patients with diabetic retinopathy. *Advanced Ophthalmology*. 2024;11(5):72-76

Актуальность. Диабетический макулярный отек (ДМО) и ишемическая макулопатия (ИМ) - основные причины прогрессирующего, часто двустороннего снижения зрения у пациентов с сахарным диабетом (СД) первого и второго типа. Изменения выявляются у каждого третьего пациента с СД. Нарушение функции внутреннего гематоретинального барьера и ИМ при сахарном диабете формируются благодаря целому ряду событий. Триггером является гиперликемия, приводящая к дестабилизации микросудистого русла сетчатки. Нарушается целостность эндотелия, в силу повышения количества VEGF, Ang-2, IL-6, IL-8 и других провоспалительных цитокинов [1], нарушается плотность контактов между перицитами и эндотелиоцитами, создаются условия для выхода лейкоцитов и активированных макрофагов за пределы сосудистого русла. Потеря перицитов приводит к нарушению цитоскелета капилляров, появляются микроаневризмы, интра-ретинальные микрососудистые аномалии, формируются коллатерали. Нарушение капиллярной перфузии приводит к гипоксии, вазопролиферации и фиброзу [2].

Основными причинами нарушения проницаемости сосудистой стенки с формированием макулярного отека и ИМ являются субклиническое воспаление и лейкостаз. Механизмы

развития ИМ при диабетической ретинопатии последние годы активно изучаются [3]. Информативной методикой оценки параметров микроциркуляции сетчатки по праву считают оптическую когерентную томографию в режиме ангиографии (ОКТА). Возможность оценки плотности сосудов, а также перфузии отдельно в каждом из трех капиллярных сплетениях макулярной зоны расширило представление о частоте встречаемости, причинах и динамики развития ИМ [4] у лиц с сахарным диабетом. Большую роль в изучении патогенеза ИМ сыграл иммуноферментный анализ, выявивший у больных с сахарным диабетом в стекловидном теле повышенные уровни таких лигандов как Ang-2 и других цитокинов, вызывающих дестабилизацию сосудистой стенки.

На сегодняшний день двойное ингибирование Ang-2 и VEGF является одним из наиболее перспективных методов терапевтического лечения диабетического макулярного отека и ишемической макулопатии. Наилучшие результаты от данной терапии получают при раннем лечении (до 3 месяцев). Еще одним перспективным направлением является комбинированное лечение: совместное использование антиангиогенных препаратов и лазерной коагуляции сетчатки в зонах неперфузии на крайней и средней периферии глазного дна. Цель

Таблица 1

Классификация макулярной ишемии по протоколу Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (Grading of diabetic macular ischemia according to ETDRS Report No. 11.)

Уровень ишемии	выраженность утраты капилляров	длина окружности аваскулярной зоны мкм	выраженность нарушение целостности фовеолярного капиллярного кольца
0	утраты нет	–	целостность сохранена
1	сомнительная утрата	–	сомнительная целостность
2	очевидная утрата	от 300 до 500	целостность нарушена в 1/2 окружности
3	умеренные утрата	–	целостность нарушена в
4	тяжелая утрата	неприменимо	целостность полностью нарушена
8	оценить невозможно	невозможность оценки/ выражена неравномерно	невозможно оценить

Таблица 2

Характеристики маркеров ИМ у пациентов 2 и 3 групп

Группа	Плотность капиллярной перфузии (%)	Плотность сосудов в поверхностном капиллярном сплетении (%)	Толщина сетчатки в макулярной зоне, (мкм)	Длина окружности аваскулярной зоны (мкм)	Нарушение целостности фовеолярного капиллярного кольца
2	18,4 [5,8;29,3]	10 [2,6;17,5]	267 [203;750]	0,22 [0,05;0,3]	Относительные изменения целостности
3	6,4 [2,5;8,7]	12,7 [3,8;16,7]	256,5 [215;275]	0,4 [0,32;0,7]	Менее 1/2 целостности изменены

такого лечения – улучшить перфузию в макуле за счет коагуляции периферических отделов сетчатки и снижения интерстициального давления от эффекта анти-VEGF препаратов.

Цель исследования. Изучить с помощью оценки ОКТА-маркеров ИМ распространенность и выраженность ИМ у пациентов с компенсированным сахарным диабетом, имеющих препролиферативную стадию диабетической ретинопатии.

Материалы и методы. На базе Регионального эндокринологического центра СПб ГБУЗ «ГКДЦ №1» и кафедры офтальмологии с клиникой имени профессора Ю.С. Астахова ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова обследовано 87 пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, имеющих диагноз диабетическая ретинопатия. Из них препролиферативную

стадию ретинопатии имело 26 пациентов (58 [32; 78] лет) (44 глаза): 14 мужчин (24 глаза) и 12 женщин (20 глаз). Критериями включения в исследование являлись: возраст не менее 18 лет, компенсация основного и сопутствующих заболеваний, достаточная для исследования заднего отрезка глаза прозрачность оптических сред. Критериями исключения являлись: сопутствующая патология сетчатки и зрительного нерва, предшествовавшие хирургические вмешательства, противопоказания для выполнения лазерной коагуляции сетчатки и интравитреального введения лекарственных средств. Офтальмологическое обследование включало исследование максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ), тонометрию, периметрию, выполнение структурной оптической

когерентной томографии (ОКТ) макулярной зоны и диска зрительного нерва, а также ОКТ-ангиографию МЗ, размером 3x3 мм² и перипапиллярной области. Дополнительно оценивались уровень глюкозы и гликированного гемоглобина. Статистический анализ данных проводили с использованием «IBM SPSS Statistics» 27-й версии. Исследуемые группы пациентов были однородными по составу, что подтвердилось с использованием рангового коэффициента Краскела – Уоллиса. Оценка значимости различий между несвязанными выборками пациентов с разными уровнями ИМ проводилась с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни. Корреляции как между значениями внутри групп, так и между всеми значениями, выявляли с использованием рангового коэффициента корреляций Пирсона. Для описательной статистики использовался показатель срединного значения в сочетании с обозначениями минимального и максимального значений. Для оценки выраженности ИМ использовалась классификация по протоколу Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (Grading of diabetic macular ischemia according to ETDRS Report No1. 11.) [5] (Таблица 1), согласно которой уровень выраженности ИМ варьирует от 0 до 8. Данная классификации основана на сохранности капилляров и целостности перифовеолярного капиллярного кольца, выраженной в процентах, а также длине окружности аваскулярной зоны, выраженной в мкм, полученных в результате флюоресцентной ангиографии глазного. В связи с общностью критериев оценки ИМ эта классификация адаптирована и в ряде случаев используется методикой ОКТА [6]. При этом параметр «утрата капилляров» заменен «плотностью сосудов» и «плотностью перфузии», остальные характеристики соответствуют первоисточнику.

Наличие диабетического макулярного отека, как правило, затрудняет интерпретацию данных ОКТА, в связи с этим исследование выполнялось после полной резорбции интратретинальной жидкости.

Согласно классификации оценки уровня ИМ при ДР, все пациенты, включенные в исследование, были разделены на группы: 1 группа – ИМ - 0, 2 группа – уровень ИМ - 1, 3 группа – уровень ИМ - 2.

Результаты и обсуждение. По результатам проведенного исследования (Таблица 2) выявлено, что во всей выборке обследуемых плотность капиллярной перфузии в МЗ составляет 17,4 [3,8; 29,3] %, плотность сосудов в поверхностном капиллярном сплетении – 9,6 [2,5; 17,5] %, длина окружности аваскулярной зоны - 0,25 [0,05; 0,69] мкм, МКОЗ - 0,7 [0,1; 1,0], толщина сетчатки в макулярной зоне – 265 [203; 750] мкм. Уровень гликированного гемоглобина составил 8,1 [6,2; 13,2] ммоль/л. Уровень ИМ - 0 выявлен не был – 0 пациентов, 0 глаз – группа 1), уровень ИМ - 1

был выявлен у 22 пациентов (36 глаз) – группа 2, а уровень ИМ – 2 имели 4 пациента (8 глаз) – группа 3. В группе 2 плотность сосудов в поверхностном капиллярном сплетении составляла 10 [2,6; 17,5] %, а плотность капиллярной перфузии – 18,4 [5,8; 29,3] %, длина окружности аваскулярной зоны - 0,22 [0,05; 0,3] мкм, МКОЗ - 0,8 [0,1; 1,0], толщина сетчатки в МЗ - 267 [203; 750] мкм. В группе 3 плотность сосудов в поверхностном капиллярном сплетении составляла 12,7 [3,8; 16,7] %, плотность капиллярной перфузии - 6,4 [2,5; 8,7] %, длина окружности аваскулярной зоны - 0,4 [0,32; 0,7] мкм, МКОЗ - 0,6 [0,3; 1,0], толщина сетчатки в МЗ - 256,5 [215; 275] мкм.

Статистически достоверная разница между 2 и 3 группами была выявлена между показателями плотности капиллярной перфузии (18,4 [5,8; 29,3] % против 6,4 [2,5; 8,7] %) ($p < 0,001$), плотности сосудов в поверхностном капиллярном сплетении (10 [2,6; 17,5] % против 12,7 [3,8; 16,7] %) ($p < 0,01$), длиной окружности аваскулярной зоны (0,22 [0,05; 0,3] против 0,4 [0,32; 0,7]) мкм ($p < 0,001$). Внутри обеих групп были определены корреляции между плотностью сосудов и перфузией в макулярной зоне (в группе 2, $K = -0,580$; в группе 3, $K = -0,775$). Во 2 группе выявлена корреляция между МКОЗ и толщиной сетчатки ($K = -0,484$, $P = 0,003$), в группе 3 такой корреляции выявлено не было. Следует отметить, что в 3 группе выявлены наиболее сильные положительные корреляции между плотностью сосудов в поверхностном капиллярном сплетении в МЗ и МКОЗ ($K = 0,715$, $P = 0,02$) и между плотностью капиллярной перфузии в МЗ и МКОЗ ($K = 0,723$, $P = 0,018$). Толщина сетчатки умеренно коррелировала с показателями плотности сосудов в поверхностном капиллярном сплетении и плотностью капиллярной перфузии во 2 группе, но не в 3 группе. Выявлена сильная отрицательная корреляция между длиной окружности аваскулярной зоны и плотностью перфузии в поверхностном капиллярном сплетении во 2 группе пациентов ($K = -0,739$, $P = 0,023$), в группе 3 такой корреляции выявлено не было. Корреляций длины окружности аваскулярной зоны не выявлены ни с МКОЗ, ни с толщиной сетчатки, ни в одной из исследуемых групп пациентов. При этом выявлялась сильная отрицательная ее корреляция с плотностью капиллярной перфузии в 3 группе пациентов ($K = -0,739$, $P = 0,023$).

От выраженности проявлений ИМ, выявленной в начале заболевания, зависит прогноз зрительных функций на протяжении всего периода болезни [7]. Исследования последних лет позволили с помощью ОКТА выявить обратимые фенотипы ИМ, изучение которых может стать ключом к разработке новых методов лечения диабетической ретинопатии, однако для этого необходима разработка стандартизированного метода диагностики ИМ, выявление факторов риска ИМ и др. [8].

Данных по распространенности ИМ при ДР практически нет. Отдельные исследования констатируют, что ИМ наблюдается у 26,3 - 60,2% пациентов с диабетической ретинопатией [9].

Наше исследование показало наличие ИМ в 100% случаев в препролиферативную стадию диабетической ретинопатии. При этом важно отметить, что выраженность ИМ не превышала 2-й уровень, и клинически проявлялась лишь умеренным снижением МКОЗ, составившим 0,7 [0,1; 1,0]. Значимое отличие частоты встречаемости ИМ в сравнении с работой Niki T. et al. (2000), возможно связано с разной выборкой пациентов. Наша группа наблюдения состояла только из пациентов с препролиферативной стадией ДР. Так же возможным объяснением может являться более точная диагностика ИМ, связанная с использованием ОКТА, позволяющая более объективно оценить микроциркуляторные расстройства сетчатки в МЗ.

Заключение. Таким образом, уменьшение плотности капиллярной перфузии, снижение плотности сосудов и расширение длины окруж-

ности аваскулярной зоны имеются у всех пациентов с препролиферативной ДР. Наличие и выраженность ИМ не зависит от типа диабета и наличия диабетического макулярного отека. У всех пациентов с препролиферативной стадией ДР уровень ИМ коррелирует с плотностью сосудов и перфузией в макулярной зоне, и слабо коррелирует с толщиной сетчатки в макулярной зоне. В нашей выборке, при ИМ 1 и 2 уровня, от показателя длины окружности аваскулярной зоны МКОЗ не зависела, но имелась сильная отрицательная корреляция с плотностью капиллярной перфузии в группе пациентов в более выраженной ИМ. Таким образом данный показатель может стать основным критерием функционального ответа на терапию ДР у пациентов, имеющих ИМ - 3 и более уровни.

Раннее использование в терапии ДР препаратов, способных стабилизировать сосудистую стенку может стать перспективным методом профилактики развития и прогрессирования ИМ при диабетической ретинопатии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Garcia J. M. B. B. et al. Diabetic macular ischemia diagnosis: comparison between optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography //Journal of ophthalmology. – 2016. – Т. 2016. – №. 1. – С. 3989310. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3989310>
- Cheung C. M. G. et al. Diabetic macular ischemia-a new therapeutic target? //Progress in Retinal and Eye Research. – 2022. – Т. 89. – С. 101033. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2021.101033>
- Tan T. E., Wong T. Y. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030 //Frontiers in Endocrinology. – 2023. – Т. 13. – С. 1077669. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1077669>
- Dai L. et al. A deep learning system for detecting diabetic retinopathy across the disease spectrum //Nature communications. – 2021. – Т. 12. – №. 1. – С. 3242. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23458-5>
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group et al. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms: ETDRS report number 11 //Ophthalmology. – 1991. – Т. 98. – №. 5. – С. 807–822. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(13\)38013-0](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(13)38013-0)
- Garcia J. M. B. B. et al. Diabetic macular ischemia diagnosis: comparison between optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography //Journal of ophthalmology. – 2016. – Т. 2016. – №. 1. – С. 3989310. <https://doi.org/10.1155/2016/3989310>
- Tsai A. S. H. et al. Diabetic macular ischemia: influence of optical coherence tomography angiography parameters on changes in functional outcomes over one year //Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2021. – Т. 62. – №. 1. – С. 9 - 9. <https://doi.org/10.1167/iovs.62.1.9>
- Cheung C. M. G. et al. Diabetic macular ischemia-a new therapeutic target? //Progress in Retinal and Eye Research. – 2022. – Т. 89. – С. 101033. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2021.101033>
- Niki T., Muraoka K., Shimizu K. Distribution of capillary nonperfusion in early-stage diabetic retinopathy. Ophthalmology. 1984;91(12):1431–1439. [https://doi:10.1016/S0161-6420\(84\)34126-4](https://doi:10.1016/S0161-6420(84)34126-4).