

无糖尿病性视网膜病变的糖尿病患者黄斑区微视野的改变

陆宇杰¹, 蔡小军²

作者单位:¹(430000)中国湖北省武汉市,武汉大学第二临床学院;²(430000)中国湖北省武汉市,武汉大学中南医院眼科

作者简介:陆宇杰,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:蔡小军,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:眼底病. xiaojuncai168@163.com

收稿日期:2018-01-30 修回日期:2018-06-29

Change of macular microperimetry in diabetes patients without diabetic retinopathy

Yu-Jie Lu¹, Xiao-Jun Cai²

¹Second Clinical College of Wuhan University, Wuhan 430000, Hubei Province, China; ²Department of Ophthalmology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Correspondence to: Xiao-Jun Cai. Department of Ophthalmology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430000, Hubei Province, China. xiaojuncai168@163.com

Received:2018-01-30 Accepted:2018-06-29

Abstract

• **AIM:** To investigate the macular function of patients with diabetes mellitus (DM) who had no diabetic retinopathy (DR).

• **METHODS:** Totally 140 eyes of 70 subjects with diabetes who had no vision disorders and fundus abnormalities (DM group) and 160 eyes of 80 normal subjects (control group) were examined. In DM group, from 20 to 30 were 8 patients (16 eyes), from 30 to 40 were 18 patients (36 eyes), from 40 to 50 were 24 patients (48 eyes), over 50 were 20 patients (40 eyes). In control group, there were 20 people in each age stages. Retinal imaging and macular microperimetry were measured by MP-1 Microperimeter. The mean retinal light sensitivity (MS) in the central 20°, fixation stability and fixation position in the central 2° and 4° were recorded.

• **RESULTS:** With the ages from 20 to 30, the MS of DM group and control group were 15.32 ± 1.82 , 19.41 ± 0.32 dB; from 30 to 40, the MS were 14.93 ± 2.11 , 18.92 ± 0.73 dB; from 40 to 50, the MS were 14.55 ± 2.84 , 18.21 ± 0.53 dB; over 50 years, the MS were 13.21 ± 2.25 , 17.14 ± 1.21 dB; respectively, the difference was all statistically

significant between the two groups with the same age ($P > 0.05$). All subjects were central fixation. Among 160 eyes of control group, fixation was stable in 124 eyes (77.5%), relative unstable in 36 eyes (22.5%); among 140 eyes of DM group, fixation was stable in 109 eyes (77.9%), relative unstable in 31 eyes (22.1%), the difference was statistically significant ($\chi^2 = 0.00549$, $P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** The macular function and the MS in the central 20° had been damaged before fundus morphological abnormalities were detected in patients with diabetes. However, compared with control group, the fixation position and fixation stability did not changed significantly in patients with diabetes.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; macular; microperimeter; early diagnosis

Citation: Lu YJ, Cai XJ. Change of macular microperimetry in diabetes patients without diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(8):1525-1529

摘要

目的: 探讨糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者在出现糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)之前黄斑区视功能状态。

方法: 选择来我院眼科行眼部检查无视力改变及眼底异常的DM患者70例140眼(20~<30岁8例16眼,30~<40岁18例36眼,40~<50岁24例48眼,50岁以上20例40眼);正常人80例160眼(20~<30岁20例40眼,30~<40岁20例40眼,40~<50岁20例40眼,50岁以上20例40眼)作为对照组。采用MP-1微视野计对正常组和DM组行眼底成像和黄斑部微视野检查,记录受检眼黄斑20°范围内视网膜平均光敏感度(MS)、2°和4°固视稳定性及固视点位置。

结果: 20~30岁中,DM组和正常组黄斑20°范围内MS值分别为 15.32 ± 1.82 、 19.41 ± 0.32 dB;30~40岁中,糖尿病组和正常组MS值分别为 14.93 ± 2.11 、 18.92 ± 0.73 dB;40~50岁中,MS值分别为 14.55 ± 2.84 、 18.21 ± 0.53 dB;50岁以上组,MS值分别为 13.21 ± 2.25 、 17.14 ± 1.21 dB;同一年龄段,两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。所有受检者均为中心固视。正常组共160眼,固视稳定眼124眼(77.5%),固视相对不稳定眼36眼(22.5%);糖尿病组共140眼,固视稳定眼109眼(77.9%),固视相对不稳定眼31眼(22.1%),两组固视稳定率比较,差异

无统计学意义($\chi^2=0.00549, P>0.05$)。

结论: DM患者在出现视网膜形态学改变之前,黄斑区视功能已受到损害,其20°范围内视网膜光敏感度已受到损害;但其固视位置及固视稳定性相对正常人而言尚无明显改变。

关键词:糖尿病视网膜病变;黄斑;微视野;早期诊断

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.8.42

引用:陆宇杰,蔡小军.无糖尿病性视网膜病变的糖尿病患者黄斑区微视野的改变.国际眼科杂志2018;18(8):1525-1529

0 引言

全世界有4.15亿人患有糖尿病(diabetes mellitus, DM),估计有1.93亿DM患者未被确诊^[1]。亚洲是2型DM流行的主要地区,中国和印度排名前两位^[2]。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是DM常见的微血管病变,是全球工作年龄人群视力损伤的主要原因之一。中国作为世界上最大的发展中国家,DM患者DR和视力受损的DR(STD)患病率已经分别达到了27.9%和12.6%,且非增殖性DR更为常见,不易被发现^[3]。黄斑病变是造成DM患者视力损伤的主要原因。为此,我们应用MP-1微视野仪分析早期无DR出现的DM患者黄斑部视功能变化情况,以期对病变早期诊断、治疗和预防提供一定的依据。

1 对象和方法

1.1 对象 DM组:选取2016-10/2017-10于武汉大学中南医院眼科行眼部相关检查,无视力改变及眼底异常,在我院内分泌科门诊确诊为1或2型糖尿病的患者70例140眼。其中男32例,女38例,年龄20~60岁,根据受检者年龄分为4组。正常对照组:选取2016-10/2017-10于武汉大学中南医院眼科行眼部相关检查的未诊断为DM的正常人80例160眼,无视力改变和眼底异常,其中男38例,女42例,年龄20~60岁,根据受检者年龄分为4组。本研究遵循赫尔辛基宣言,已获得武汉大学中南医院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.1.1 入选标准 (1)纳入对象具有良好的沟通配合能力,愿意按临床试验方案执行;(2)确诊DM病程5~10a,血糖控制在5.4~9.8mmol/L或空腹血糖(FPG)>7mmol/L;(3)对照组同期门诊检查无眼底疾病,无糖尿病史;(4)无高血压病或血压控制在正常范围内,无明显其他全身系统性疾病;(5)屈光度范围:采取全自动电脑验光仪验光,自动3次测量并取平均值,球镜度数-3.00~+2.00D,散光<1.00D,采用国际标准Snellen E字母视力表检查裸眼视力,戴镜者检查戴镜视力,视力均在0.8以上;(6)采用裂隙灯检查角膜、前房、晶状体、玻璃体等屈光间质均比较透明;(7)无眼底糖尿病视网膜病变定义为眼底摄影无微血管变化,光学相干断层扫描进行黄斑中心6mm扫描,各层组织未发现明显异常光反射,眼底血管造影(FFA)未见异常;(8)眼压11~21mmHg(1mmHg=0.133kPa),双眼眼压差<5mmHg;(9)眼轴长在正常范围内(22mm≤眼轴<26mm)。

1.1.2 排除标准 (1)眼部患有急性感染性疾病、青光

眼,眼底C/D>0.5或有神经纤维层缺损,高眼压(眼压>21mmHg),各种非糖尿病性黄斑病变及其他眼底病变;(2)严重的屈光间质混浊,如角膜混浊、晶状体混浊、玻璃体积血以致妨碍眼底检查;(3)眼部有外伤史,既往有内眼手术如玻璃体切割手术、玻璃体内药物注射、黄斑激光治疗等;(4)全身情况不佳,包括高血压、血糖控制不平稳、肾功能衰竭,身体残疾无法配合完成检查者。

1.2 方法

1.2.1 微视野检查 所有受试者检查前均进行充分沟通交流,教会如何配合检查。受试者于暗室内,坐位,未散瞳,应用MP-1黄斑微视野仪进行检测。检测者根据医学验光值按球镜度数+1/2柱镜度数作为等效球镜度数输入MP-1微视野仪以矫正受试者屈光度。受试者下颌置于仪器颌架,调整眼位至适当位置,对侧眼遮盖,采取内注视的方法,注视显示屏内视标。先进行简单预测试后,再次确认研究对象能有效配合检查。红外照相机对眼底拍照后(像素1392×1038,45°视野范围)传递给一台视频监控器,需检测者标示出两处视盘边缘位置或大血管位置,注视目标和刺激光点由一台液晶彩色视频投射到视网膜。设定背景光为白色,刺激强度4asb,采用Pattern Macular 20°20dB(45)程序,测试范围为黄斑中心20°范围,总共45个刺激点(图1),刺激光标大小为Goldman III模式,光标起始刺激强度20dB(刺激强度从20dB开始,0dB=400asb),视标呈现间隔时间200ms。在整个检测过程中,眼球自动追踪系统实时跟踪视网膜,以确保每个刺激到达设定的视网膜位置。每60s系统自动进行一次假阳性测试。利用仪器内部程序计算并记录黄斑中心20°范围内的视网膜平均光敏感度。微视野视网膜光敏感度测试完毕后,再进行自然瞳孔下眼底彩色照相,微视野仪自动将微视野光敏感度检测结果与眼底彩色照片匹配。如果无法完成自动匹配者再使用手动匹配,在红外照相机眼底照片上寻找两处视盘与大视网膜血管交界处或者大视网膜血管分叉处,并在眼底彩色照片上寻找对应位置,手动将两者重合,即得到检查结果。根据MP-1微视野仪提供的NAVIS微视野分析软件将固视分为固视稳定、固视相对稳定、固视不稳定,固视稳定程度自动标出。

1.2.2 质量控制 眼科相关检查均由同一名有经验、训练有素的眼科专业技师在未知本研究目的情况下完成。

统计学分析:本研究所有数据均采用SPSS Statistics 17.0软件进行统计,所有数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。各年龄组DM患者黄斑区20°范围内视网膜平均光敏感度值(MS)和其同年龄正常MS差异比较采用两独立样本t检验。正常人不同年龄段MS值之间差异及糖尿病组不同年龄段MS值之间差异比较均采用one-way ANOVA(SNK-q法)检验。固视情况比较采用卡方检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组研究对象基本信息 本研究各年龄段纳入人员基本信息见表1。在各年龄段内,糖尿病患者和正常组的年龄、眼压值、糖化血红蛋白浓度和眼轴长度比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。

表1 各组研究对象基本信息

年龄(岁)	例数	男/女(例)	眼数	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	眼压 ($\bar{x}\pm s$,mmHg)	糖化血红蛋白浓度 ($\bar{x}\pm s$,%)	眼轴 ($\bar{x}\pm s$,mm)
糖尿病组							
20~	8	4/4	16	25.89±1.79	15.78±1.59	8.12±2.50	24.17±1.37
30~	18	8/10	36	35.87±1.91	15.49±1.87	7.97±3.59	23.89±1.58
40~	24	11/13	48	45.45±1.95	16.17±1.92	8.03±2.63	24.52±1.31
50~	20	9/11	40	59.87±3.21	15.89±1.57	7.89±3.60	24.68±1.21
正常组							
20~	20	9/11	40	25.47±1.88	16.27±1.79	5.13±2.23	23.99±1.39
30~	20	9/11	40	35.72±1.89	16.11±1.81	5.73±2.14	23.89±1.42
40~	20	10/10	40	45.52±1.87	15.99±1.81	5.52±3.25	24.12±1.42
50~	20	10/10	40	59.79±3.51	16.51±1.77	5.97±4.16	24.10±1.37

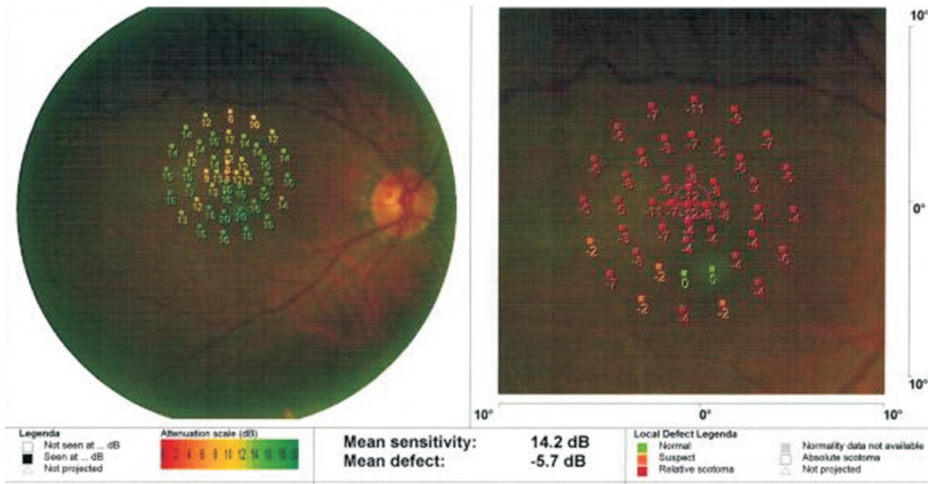


图1 糖尿病患者黄斑中心凹光敏感度检查结果。

表2 两组研究对象各年龄组黄斑20°范围内平均视网膜光敏感度值的比较 ($\bar{x}\pm s$,dB)

年龄(岁)	正常组	糖尿病组	t	P
20~	19.41±0.32	15.32±1.82	0.99	<0.05
30~	18.92±0.73 ^a	14.93±2.11 ⁱ	11.24	<0.05
40~	18.21±0.53 ^{a,c}	14.55±2.84 ⁱ	8.03	<0.05
50~	17.14±1.21 ^{a,c,e}	13.21±2.25 ^g	9.73	<0.05
F	191.48	5.72		
P	<0.01	<0.01		

注:^aP<0.05 vs 正常组20~岁;^cP<0.05 vs 正常组30~岁;^eP<0.05 vs 正常组40~岁;^gP<0.05 vs 糖尿病组20~岁;ⁱP<0.05 vs 糖尿病组50~岁。

2.2 各年龄组黄斑20°内视网膜平均光敏感度值比较

MP-1 微视野计检测糖尿病患者黄斑中心凹视敏度检查结果见图1。两组研究对象各年龄段 MS 值见表2。将正常人和糖尿病组 MS 值按同年龄段进行比较,经两独立样本 t 检验发现,糖尿病组 MS 值均较其相同年龄段正常人下降,差异均有统计学意义(P<0.05)。对正常人进行不同年龄段间 MS 值比较,经 one-way ANOVA 检验,差异有统计学意义(F=191.4859,P<0.01),两两比较发现差异均有统计学意义(P<0.05);在正常人中,30~<40岁组 MS 比20~<30岁组减少0.5dB,40~<50岁组 MS 比

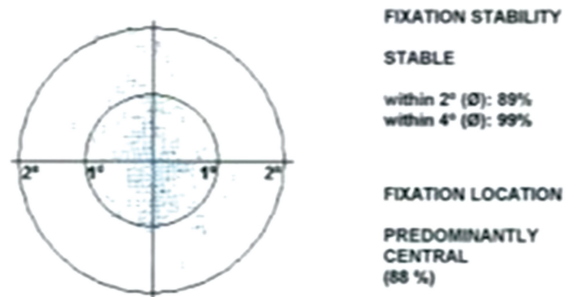


图2 糖尿病患者黄斑中心凹固视稳定性和固视位置检查结果。

30~<40岁组减少0.7dB,50岁以上组 MS 比40~<50岁组减少1.1dB。由此可知黄斑20°范围内平均视网膜光敏感度值和年龄存在一定的相关性,并随着年龄的增长而有下降趋势。

2.3 固视稳定性和固视位置

MP-1 微视野计检测固视稳定性和固视位置检查结果见图2。参照 Fuji 的分类标准:(1)以2°固视率≥75%为固视稳定,2°固视率<75%且4°固视率≥75%为固视相对不稳定,4°固视率<75%为固视不稳定;(2)以≥50%的固视点在中心凹2°范围内为中心固视,≥25%但<50%的固视点在中心凹2°范围内为弱中心固视,<25%的固视点在中心凹2°范围内为旁中心固视。所有受检者固视位置良好,均为中心固视。正常组

160眼,固视稳定眼124眼(77.5%),固视相对不稳定眼36眼(22.5%);糖尿病组140眼,固视稳定眼109眼(77.8%),固视相对不稳定眼31眼(22.2%),两组固视稳定率相比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.00549, P>0.05$)。

3 讨论

糖尿病(diabetes mellitus, DM)已成为21世纪全球关注的公共卫生焦点问题,以前主要集中在发达国家,最近几年在发展中国家日益增多。在过去30a里,中国DM患病率急剧上升,现阶段估计有1.096亿成年人患有DM^[4]。据最新公布的全国调查报告显示,1980年DM患病率低于1%,2001年低于5.5%,2013年低于10.9%,发生率不断升高,已成为中国公共卫生领域的巨大挑战^[5]。DM的患病率增加的同时,DR患者的数量也在增加。张桂华等调查了我国多家医院DM患病率,发现1/3 DM患者有DR,超过10% DR患者有视力受损^[3],且这种发病率接近于西方国家。在美国DM患者中,DR的严重程度与视功能有着显著的相关性,大约有1/2的增殖型DR(PDR)或严重的非增殖型DR(NPDR)患者存在一项视功能障碍,严重NPDR或PDR患者视功能负担显著高于无糖尿病视网膜病变患者^[6]。这些结果表明,DR已经成为全球的一个重大公共卫生问题。目前眼底激光治疗能有效缓解DR的进展,但不能恢复已经失去的视力,并且早期DR不易被察觉。黄斑是受到DR后严重影响视力的功能区,判断黄斑视功能下降的开始时间和进展程度,在早期诊断和治疗上具有重要意义。

目前诊断糖尿病视网膜疾病主要有眼底镜、中心视力、光学相干断层成像及眼底血管荧光造影检查。早期眼底病灶小,眼底镜难以发现异常,视力亦可属正常范围。荧光造影为有创检查,往往不作为首选检查。FFA可发现检眼镜检查不能发现的更早期病变,特别是毛细血管荧光渗漏,但这都是DR出现眼底微血管病变之后才有诊断价值。对于早期DM患者视功能的研究,需要一种更灵敏的手段来评估。MP-1微视野仪可发现早期DM患者视网膜光敏感度已经发生改变,有助于减少常规方法诊断的假阴性率。它是近年来基于激光扫描眼底镜技术基础上发展起来的视功能检查设备,具有无创伤、快速、精确、可靠的特点,能对黄斑视觉敏感度、固视位置和稳定性进行定量评价。同时可以将眼底彩照与视野变化匹配,使视网膜光敏感性的功能变化与眼底结构位置形成精确对应,分辨率达到0.6°,比传统视野检查能更快发现微小暗点,近年来被认为是评估黄斑微小视功能变化的可靠检查^[7]。

本研究从视网膜光敏感度和固视情况两方面来评价眼底常规检查未见改变的DM患者黄斑区视功能的变化情况。纳入的DM患者糖化血红蛋白值均值高于正常(4%~6%),经单因素方差分析比较,糖尿病各年龄组糖化血红蛋白值差异无统计学意义($F=0.025, P>0.05$),排除了各组间由血糖控制程度不同造成的干扰。DM患者病程5~10a,其临床眼底检查未发现异常;同时选择相应年龄的健康人为对照组,分不同年龄段进行比较。从表2可知在各年龄段内,糖尿病患者视网膜光敏感度值均较对照组值低,这与之前研究结果^[8]相符合,提示糖尿病患者

在没有出现视网膜形态学病变之前已经出现了视功能的改变。同时我们对正常人各年龄组进行了比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),30~<40岁组MS比20~<30岁组减少0.5dB,40~<50岁组MS比30~<40岁组减少0.7dB,50岁以上组MS比40~<50岁组减少1.1dB。由此可推测黄斑20°范围内MS值和年龄存在一定的相关性,并随其年龄的增长而有下降趋势。这一研究结果和Shah等^[9]类似。本研究对DM组不同年龄段间MS值比较,经one-way ANOVA检验发现,差异有统计学意义($F=5.72, P<0.01$),两两比较差异并非均有统计学意义,光敏感度值并未表现出与年龄明显的相关性,这种相关性是否存在,考虑到所研究的样本量较少,需要纳入更多的样本进一步验证。

功能异常提示有组织形态学的改变,本研究中无眼底血管改变的早期DM患者黄斑区光敏感度值降低,提示视锥细胞及其他神经元细胞介导的神经通道可能存在障碍。神经变性在DR早期即可发生,目前尚不清楚神经变性是一个独立的发展因素还是继发于视网膜血管受损的结果。Jonsson等^[10]回顾性分析了11篇关于眼底无DR或早期DR的DM患者视神经变性的文献,综述分析了DR发展过程中神经元和血管损伤之间的联系,以及在可见血管病变之前是否可以出现神经变性;总体而言,视网膜神经变性可见于血管病变之前,在没有可见的DR情况下,DM患者眼底可检测到神经元结构和功能的改变。Chhablani等^[11]利用光学相干断层扫描评估了不同阶段DR的神经视网膜变化,发现不仅非增殖性DR或增殖性DR的神经节细胞内丛状层(GCIPL)变薄,而且无明显DR的GCIPL亦变薄,这些研究表明DM患者神经视网膜的损伤在眼底血管病变之前。Carpineto等^[12]亦发现早期无DR和轻度非增殖性DR组患者GCIPL和视网膜神经纤维层(RNFL)厚度较正常人均显著降低,证实神经视网膜改变可发生在微血管损伤之前。Picconi等^[13]对早期1型DM患者眼底无DR或轻度非增殖性DR的神经组织分析发现,视网膜神经纤维结构的损伤与葡萄糖波动有关,即在DM早期视神经组织已受到血糖波动情况的影响。由于相关研究较少,需要大量的前瞻性研究来确定DR过程中神经变性和血管病变的顺序。现已有学者提出糖代谢紊乱是产生DR的根本原因,DR最初病理所见是糖代谢失调所致的神经感觉功能紊乱,使其早期就出现神经细胞凋亡现象和神经胶质细胞功能异常。这些研究证据在一定程度上解释了未发现DR的DM患者视网膜光敏感度下降的原因,即在出现眼底微血管改变之前,神经视网膜已出现变性,导致了视网膜光敏感度的改变。

Crossland等^[14]认为固视稳定性是评估多种视网膜黄斑疾病的有效工具。本研究发现早期糖尿病组固视稳定性较正常人比较,差异无统计学意义($P>0.05$),可能与其视网膜结构和功能损伤较小有关。光感受器细胞的存活或功能储备逐步受到影响,晚期才出现感光细胞的损伤可能是本研究中未表现出固视损伤差异的原因。由于本研究仍存在一定的局限性,病例数相对不足,对于DM数量多的患者,微视野固视稳定程度是否更差,有待进一步研究。

在中国,几乎有 1/2 的 DM 患者在日常生活中没有诊断,DR 导致患者生活质量的降低,同时也给医疗系统和社会带来沉重的负担。DR 发病过程缓慢,早期症状不明显,没有及时的诊断和治疗,容易进展到严重阶段。因此在早期发现糖尿病视网膜疾病,对于预防和治疗 DR 有着重要的意义。本研究中我们介绍了一种用于诊断 DR 早期的检查工具——MP-1 微视野计,可在视网膜血管发生异常之前及时了解眼底情况,并可作为一种有效的随访指标。对于早期 DM 患者,有必要行微视野检查,了解视功能情况,以便尽早干预,减轻经济负担。

参考文献

- 1 Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet* 2017;389(10085):2239-2251
- 2 Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(2):88-98
- 3 Zhang G, Chen H, Chen W, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in China: a multi-hospital-based cross-sectional study. *Br J Ophthalmol* 2017;101(12):1591-1595
- 4 Hu C, Jia W. Diabetes in China: Epidemiology and Genetic Risk Factors and Their Clinical Utility in Personalized Medication. *Diabetes* 2018;67(1):3-11
- 5 Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. *JAMA* 2017;317(24):2515-2523
- 6 Willis JR, Doan QV, Gleeson M, et al. Vision-Related Functional Burden of Diabetic Retinopathy Across Severity Levels in the United States. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(9):926-932
- 7 Vujosevic S, Midena E, Pilotto E, et al. Diabetic macular edema: correlation between microperimetry and optical coherence tomography findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(7):3044-3051
- 8 徐剑,马进. 微视野在无眼底改变糖尿病视网膜病变诊断中的应用. *中国实用眼科杂志* 2012;30(9):1054-1056
- 9 Shah VA, Chalam KV. Values for macular perimetry using the MP-1 microperimeter in normal subjects. *Ophthalmic Res* 2009;41(1):9-13
- 10 Jonsson KB, Frydkjaer-Olsen U, Grauslund J. Vascular Changes and Neurodegeneration in the Early Stages of Diabetic Retinopathy: Which Comes First? *Ophthalmic Res* 2016;56(1):1-9
- 11 Chhablani J, Sharma A, Goud A, et al. Neurodegeneration in Type 2 Diabetes: Evidence From Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(11):6333-6338
- 12 Carpineto P, Toto L, Aloia R, et al. Neuroretinal alterations in the early stages of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eye (Lond)* 2016;30(5):673-679
- 13 Picconi F, Parravano M, Ylli D, et al. Retinal neurodegeneration in patients with type 1 diabetes mellitus: the role of glycemic variability. *Acta Diabetol* 2017;54(5):489-497
- 14 Crossland MD, Culham LE, Rubin GS. Fixation stability and reading speed in patients with newly developed macular disease. *Ophthalmic Physiol Opt* 2004;24(4):327-333