

**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: 616.721.6:617.785:616.379-008.64

CHIȘCA VERONICA

**COMPLICAȚIILE NEUROOFTALMOLOGICE LA PACIENȚII CU
RETINOPATIE DIABETICĂ, DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT**

321.17 – OFTALMOLOGIE

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Corduneanu Angela
doctor în științe medicale,
conf. universitar

Consultant științific:

Groppa Stanislav
doctor hab. în științe medicale,
prof. univ., academ. al AȘRM

Autor

Chișca Veronica

CHIȘINĂU, 2023

© Chişca Veronica, 2023

CUPRINS

ADNOTARE	5
ANNOTATION.....	Ошибка! Закладка не определена.
АННОТАЦИЯ.....	Ошибка! Закладка не определена.
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	10
1. ACTUALITĂȚI ÎN DOMENIUL NEUROOFTALMOLOGIEI LA PACIENȚII CU RETINOPATIE DIABETICĂ.....	16
1.1. Aspecte epidemiologice ale retinopatiei diabetice.	16
1.2. Determinantele retinopatiei diabetice	23
1.3. Complicațiile neurooftalmologice și manifestările clinice	29
1.4. Evaluarea ultrasonografică a arterelor carotide la pacienții cu retinopatie diabetică	40
1.5. Corelația schimbărilor potențialelor evocate vizuale cu retinopatia diabetică.	46
1.6. Calitatea vieții la pacienții diabetici cu retinopatie diabetică	48
1.7. Sinteza capitolului 1	52
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	55
2.1. Caracteristica generală a cercetării	55
2.2 Metode de investigație aplicate în studiu	59
2.3. Metode de prelucrare statistică a rezultatelor	66
2.4. Sinteza capitolului 2	67
3. CARACTERISTICA CLINICĂ A PACIENȚILOR DIN LOTURILE STUDIATE	69
3.1. Caracteristica generală a grupului de studiu.....	69
3.2. Identificarea spectrului complicațiilor neurooftalmologice la pacienții cu diabet zaharat cu diferit grad de retinopatie diabetică	76
3.3. Studiarea parametrilor Doppler-Duplex a vaselor intra-extracraniene, inclusiv ai arterei oftalmice la pacienții cu retinopatie diabetică.....	83
3.4. Caracteristica examenului electrofiziologic prin potențiale evocate vizuale la pacienții cu retinopatie diabetică.....	90
3.5. Sinteza capitolului 3	93
4. CALITATEA VIEȚII A PACIENȚILOR CU DIABET ZAHARAT.....	101
4.1. Cercetarea calității vieții folosind chestionarul „SF-36 health survey test” la pacienții cu retinopatie diabetică.....	101
4.2. Rolul tratamentului cu sulodexid a pacienților cu retinopatie diabetică	109
4.3. Sinteza capitolului 4	113

CONCLUZII GENERALE.....	120
RECOMANDĂRI PRACTICE	120
BIBLIOGRAFIE	124
ANEXA 1. CHESTIONARUL APLICAT ÎN STUDIU.....	153
ANEXA 2. CHESTIONAR PENTRU APRECIEREA CALITĂȚII VIEȚII LA PACIENȚII DIABETICI (SF-36)	172
ANEXA 3. PROTOCOL PEV	174
ANEXA 4.	176
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	177
CURRICULUM VITAE AL AUTORULUI.....	178

ADNOTARE

Chișca Veronica. Complicațiile neurooftalmologice la pacienții cu retinopatie diabetică, diagnostic și tratament.

Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2023. **Structura tezei:** introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 356 titluri, 122 pagini de text de bază, 29 tabele, 16 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 24 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: diabet zaharat, retinopatie diabetică, potențiale evocate, examen ultrasonografic, vase carotide. **Domeniul de studiu:** oftalmologie. **Scopul:** evaluarea complicațiilor neurooftalmologice la pacienții cu DZ cu diferit grad de retinopatie, elaborarea unui algoritm de diagnostic și tratament pentru creșterea calității vieții acestora. **Obiectivele lucrării:** identificarea spectrului complicațiilor neurooftalmologice la pacienții cu diferit grad de RD; studierea parametrilor Doppler-Duplex a vaselor intra-extracraniene, inclusiv artera oftalmică; evaluarea rolului examenului prin PEV; estimarea determinantelor ce contribuie la apariția complicațiilor neurooftalmologice; argumentarea tratamentului cu sulodexid la pacientul cu RD; evaluarea calității vieții pacienților cu RD. **Noutatea și originalitatea științifică:** elucidarea rezultatelor examenului prin potențiale evocate în depistarea precoce a RD și rolul acesteia în determinarea evoluției patologiilor neurooftalmologice, confirmarea importanței examenului Doppler-Duplex al vaselor carotide și corelarea gradului de afectare ateromatoasă a vaselor carotide cu gradul de afectare retiniană, stabilirea eficienței terapeutice a efectului multifactorial cu sulodexid în RD. **Problema științifică soluționată în teză:** rezidă în aprecierea spectrului și frecvenței complicațiilor neurooftalmologice la pacienții diabetici, în identificarea determinantelor de dezvoltare și progresie a complicațiilor neurooftalmologice în diabetul zaharat ce permit implementarea în practică a unor tactici de conduită a pacienților diabetici. **Semnificația teoretică:** s-au obținut date exacte ale complicațiilor neurooftalmologice în diabetul zaharat, de asemenea s-a stabilit rolul examinărilor instrumentale, precum PEV și ultrasonografia vasculară a arterelor carotide și oftalmice, în evaluarea pacientului diabetic. **Valoarea aplicativă a lucrării:** a fost elaborat un algoritm de conduită a pacientului diabetic, în contextul diagnosticului precoce și tratamentului complicațiilor oculare. **Implementarea rezultatelor științifice:** s-a efectuat în activitatea clinică a catedrei de oftalmologie a IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, a secției de Oftalmologie a IMSP Institutul de Medicină Urgentă și a secției de Oftalmologie IMSP SCR „Timofei Moșneaga”.

ANNOTATION

Chișca Veronica. Neuroophthalmological complications in patients with diabetic retinopathy, diagnosis and treatment.

Doctoral thesis in medical sciences. Chișinău, 2023. **Thesis structure** : introduction, 4 chapters, synthesis of results, general conclusions and recommendations, bibliography of 356 titles, 122 pages of basic text, 29 tables, 16 figures. The results obtained are published in 24 scientific papers. **Key words**: diabetes mellitus, diabetic retinopathy, evoked potentials, ultrasonographic examination, carotid vessels. **Field of study**: ophthalmology. **The aim** are to evaluate neuroophthalmological complications in patients with different degrees of retinopathy, development of a diagnostic and treatment algorithm to increase their quality of life. **Objectives of the thesis**: to identify the spectrum of neuroophthalmological complications in patients with different degrees of DR; studying the Doppler-Duplex parameters of the intra-extracranial vessels, including the ophthalmic artery; evaluation of the role of the examination through PEV; estimation of the determinants that contribute to the occurrence of neuro-ophthalmological complications; argumentation of sulodexide treatment in the patient with DR; evaluation of the quality of life of patients with DR. **Scientific novelty and originality**: elucidating the results of the evoked potential examination in the early detection of DR and its role in determining the evolution of neuroophthalmological pathologies, confirming the importance of the Doppler-Duplex examination of the carotid vessels and correlating the degree of atheromatous damage of the carotid vessels with the degree of retinal damage, establishing of the therapeutic efficacy of the multifactorial effect with sulodexide in DR. **The scientific problem** solved in the thesis: resides in the assessment of the spectrum and frequency of neuroophthalmological complications in diabetic patients, in the identification of the determinants of development and progression of neuroophthalmological complications in diabetes that allow the implementation in practice of some tactics for the conduct of diabetic patients. **Theoretical significance**: accurate data of neuroophthalmological complications in diabetes were obtained, also the role of instrumental examinations, such as VEP and vascular ultrasonography of the carotid and ophthalmic arteries, in the assessment of the diabetic patient was established. **The applicative value** of the thesis: an algorithm for the conduct of the diabetic patient was developed, in the context of early diagnosis and treatment of eye complications. **The implementation of the scientific results**: it was carried out in the clinical activity of the department of ophthalmology of the IP of the State University of Medicine and Pharmacy, Nicolae Testemițanu, of the Ophthalmology department of the IMSP Institute of Emergency Medicine and the Department of Ophthalmology IMSP SCR "Timofei Moșneaga".

АННОТАЦИЯ

Кишка Вероника. Нейроофтальмологические осложнения у больных с диабетической ретинопатией, диагностика и лечение.

Докторская диссертация по медицинским наукам. Кишинев, 2023. **Структура диссертации:** введение, 4 главы, обобщение результатов, общие выводы и рекомендации, библиография из 356 наименований, 122 страницы основного текста, 29 таблиц, 16 рисунков. Полученные результаты были опубликованы в 24 научных работах. **Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая ретинопатия (ДР), вызванные потенциалы, ультразвукографическое исследование, сонные артерии. **Область исследования:** офтальмология. **Цель:** оценка нейроофтальмических осложнений у больных с сахарным диабетом с различной степенью ретинопатии, разработка алгоритма диагностики и лечения для повышения качества их жизни. **Задачи работы:** выявить спектр нейроофтальмологических осложнений у пациентов с ДР различной степени тяжести; изучение доплер-дуплексных параметров интраэкстракраниальных сосудов, в том числе глазной артерии; оценка роли обследования посредством зрительных вызванных потенциалов; оценка детерминант способствующих, возникновению нейроофтальмологических осложнений; аргументация в пользу лечения сулодексидом у больных с ДР; оценка качества жизни больных с диабетической ретинопатией. **Научная новизна и оригинальность:** установление роли исследования вызванных зрительных потенциалов (ВЗП) в раннем выявлении ДР и в определении эволюции нейроофтальмологической патологии, подтверждение значимости доплер-дуплексного исследования сонных сосудов и корреляция степени атероматозного поражения сонных сосудов со степенью поражения сетчатки, установление терапевтической эффективности многофакторного действия сулодексида при ДР. **Научная задача:** решаемая в диссертации заключается в оценке спектра и частоты нейроофтальмологических осложнений у больных сахарным диабетом, выявлении детерминант развития и прогрессирования нейроофтальмологических осложнений при сахарном диабете, позволяющих внедрить в практику некоторые тактики ведения больных с сахарным диабетом. **Теоретическая значимость:** получены точные данные о нейроофтальмологических осложнениях при сахарном диабете, а также установлена роль инструментальных исследований, таких как ВЗП и доплер-дуплексного исследования сосудов сонных и глазных артерий, в оценке больного с сахарным диабетом. **Практическая значимость работы:** разработан алгоритм ведения больного с сахарным диабетом в контексте раннего выявления и лечения. **Внедрение научных результатов:** осуществлено в клинической деятельности кафедры офтальмологии ГМФУ им. „Николае Тестемицану”, отделения офтальмологии ГМСУ Институт Скорой Медицинской Помощи и отделения офтальмологии ГМСУ Республиканская Клиническая Больница им «Тимофея Мошняги».

LISTA ABREVIERILOR

- ACC** – Artera carotidă comună
- ACI** – Artera carotidă internă
- ARIC** – Studiului de risc de ateroscleroză în comunități
- AVC** – Accident vascular cerebral
- ADO** – Antidiabetice orale
- IÎ** – Interval de încredere
- CDI** – Color Doppler imaging
- CHS** – Studiul de Sănătate Cardiovasculară
- GBD** – Global Burden of Disease Study
- GNV** – Glaucomul neovascular
- EMD** – Edemul macular diabetic
- DZ** – Diabet zaharat
- FA** – Fibrilație atrială
- FR** – Factor de risc
- HDL-colesterol** – Lipoproteine cu densitate înaltă
- hsPCR** – Proteina C reactivă înalt sensibilă
- HTA** – Hipertensiunea arterială
- HVS** – Hipertrofia de ventricul stâng
- IDF** – Federația Internațională de Diabet
- IM** – Infarct miocardic
- IMC** – Indicele masei corporale
- CIM** – Grosimea intimei medii a arterei carotide
- IMV** – Infarct miocardic vechi

IR – Insulinorezistență

LDL-colesterol – Lipoproteine cu densitate joasă

OACR – Ocluzia arterei centrale a retiniene

OMS – World Health Organisation

OVR – Ocluzia venei retiniene

OVCR – Ocluzia venei centrale a retinei

p – Test de semnificație statistică

PEV – Potențiale evocate vizuale

NDP – Neuropatia periferică diabetică

NO - Neurooftalmologice

NOIA – Neuroopticopatia ischemică anterioară

NOIAN – Neuropatiile optice ischemice anterioare nonarteritică

NVO – Neovascularizarea oculară

r – Indice de corelație

RD – Retinopatie diabetică

RDP – Retinopatie diabetică proliferativă

RDN – Retinopatie diabetică neproliferativă

RR – Risc relativ

TAd – Hipertensiunea arterială diastolică

TAs – Hipertensiunea arterială sistolică

TG – Trigliceridele

TTGO – Testul oral de toleranță la glucoză

VEGF – Factorului de creștere endotelial vascular

VLDL – Lipoproteine cu densitate foarte joasă

VTDR – Retinopatia diabetică cu risc de scădere a vederii

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate. Diabetul zaharat (DZ) reprezintă o epidemie la nivel mondial cu o morbiditate semnificativă [26]. Numărul de bolnavi diabetici pe globul pământesc este aproximativ 415 mln., cifră ce este în continuă creștere.

Prevalența diabetului zaharat în Republica Moldova pentru anul 2015 a fost de 90 392 persoane [326].

Diabetul zaharat și modificările neurooftalmologice ale acestei patologii au o vastă amploare în populația țării noastre.

Complicațiile severe la nivelul tuturor organelor și sistemelor organismului uman, inclusiv modificările oftalmologice și neurologice, invaliditatea înaltă, de asemenea, impactul social a sugerat ideea de a studia patologia dată.

Globul ocular este expus constant la acțiunea unor factori exogeni (radiații ionizante, toxine, lumină ultravioletă etc.) cu efecte potențial dăunătoare, ce pot cauza dezechilibru între factorii nocivi și de protecție, astfel cauzând leziuni retiniene ulterioare. Este evidentă prezența unei depășiri a factorilor de protecție la pacienții diabetici, care frecvent asociază și hipertensiune arterială, dislipidemie, obezitate și alți factori de risc metabolici, ceea ce va induce modificări patologice ale retinei.

Retinopatia diabetică și neuropatia diabetică sunt consecințele microangioapatiei diabetice. Microangiopatia diabetică afectează vasele arteriale de calibru mic și se caracterizează histopatologic prin arterioloscleroză hialină și îngroșarea membranei bazale ca urmare a glicozilării non-enzimatice a proteinelor.

Retinopatia diabetică (RD) este una din cauzele principale ale pierderii vederii la populația adultă aptă de muncă. Pacienții cu stadii severe de retinopatie diabetică au o calitate mai slabă a vieții și un nivel redus de bunăstare fizică, emoțională și socială [26].

În prezent diagnosticul de retinopatie diabetică se bazează pe evaluarea oftalmologică a pacienților prin intermediul oftalmoscopiei. Unicitatea vaselor retiniene ține de accesibilitatea ușoară pentru o examinare fizică, însă consultul fizic depinde de dexteritatea și experiența medicului-oftalmolog. În acest context, markerii biochimici și ultrasonografici ar putea fi utili nu doar în înțelegerea mecanismelor patogenice ale retinopatiei diabetice, dar și în estimarea pe deplin a modificărilor metabolice patologice la nivelul retinei cauzate de diabet, în obiectivizarea și cuantificarea modificărilor în cadrul diagnosticului de retinopatie și în stabilirea unei tactici de

tratament corecte, personalizate, precum și în monitorizarea eficienței tratamentului și evoluției bolii.

Ca urmare a celor expuse, este imperativă identificarea unor markeri obiectivi ai afectării oculare în diabetul zaharat, care să se contureze ca indici promițători explicativi și markeri ai dereglărilor metabolice ce ar permite estimarea riscului de dezvoltare a retinopatiei diabetice, punând un accent spre profilaxia retinopatiei ca primordial.

Scopul: Evaluarea complicațiilor neurooftalmoogice la pacienții cu DZ cu diferit grad de retinopatie, elaborarea unui algoritm de diagnostic și tratament pentru creșterea calității vieții acestora.

Obiectivele lucrării:

1. Identificarea spectrului complicațiilor neurooftalmologice la pacienții cu DZ cu diferit grad de retinopatie diabetică.
2. Studierea parametrilor Doppler-Duplex a vaselor extra- intra- craniene, inclusiv artera oftalmică, în lumina progresiei retinopatiei diabetice.
3. Evaluarea rolului examenului prin PEV, în depistarea precoce și monitorizarea retinopatiei diabetice.
4. Estimarea determinantelor ce contribuie la apariția complicațiilor neurooftalmologice la pacienții diabetici.
5. Argumentarea tratamentului cu sulodexid la pacientul cu retinopatie diabetică.
6. Evaluarea calității vieții pacienților cu retinopatie diabetică.

Noutatea și originalitatea științifică: Noutatea și originalitatea științifică a studiului efectuat la pacienții cu retinopatie diabetică constă în elucidarea rezultatelor examenului prin potențiale evocate în depistarea precoce a retinopatiei diabetice și rolul acesteia în determinarea evoluției patologiilor neurooftalmologice, de asemenea, prin confirmarea importanței examenului Doppler-Duplex al vaselor carotide și corelarea gradului de afectare ateromatoasă a vaselor carotide cu gradul de afectare retiniană, stabilirea eficienței terapeutice a efectului multifactorial cu sulodexid în retinopatia diabetică.

Problema științifică soluționată în teză rezidă în aprecierea spectrului și frecvenței complicațiilor neurooftalmologice la pacienții diabetici, în identificarea determinantelor de dezvoltare și progresie a complicațiilor neurooftalmologice în diabetul zaharat ce permit implementarea în practică a unor tactici de conduită a pacienților diabetici. Rezultatele obținute aprofundează cunoștințele specialistului privind caracterul și aspectul modificărilor traseului PEV la pacienții cu divers grad de retinopatie diabetică și dinamica acestuia ca urmare a

tratamentului administrat. Examenul ultrasonografic al arterelor carotide a permis evidențierea afectării severe a axului carotidian extracranian omolateral cu retinopatia diabetică. **A fost realizat și examenul vaselor intracraniene pentru evaluarea indicilor velocimetrice pe arterele oftalmice.**

Semnificația teoretică: s-au obținut date exacte ale complicațiilor neurooftalmologice în diabetul zaharat, de asemenea s-a stabilit rolul examinărilor instrumentale, precum PEV și ultrasonografia vasculară a arterelor carotide și oftalmice, în evaluarea pacientului diabetic și în monitorizarea acestuia, s-au determinat metodele de screening al pacienților diabetici pentru depistarea precoce a retinopatiei diabetice, la final, s-a elaborat un algoritm de conduită a pacientului diabetic cu scopul profilaxiei complicațiilor oftalmologice și prevenirii progresiei patologiilor neurooftalmologice.

Valoarea aplicativă a lucrării:

- Fortificarea profilaxiei complicațiilor și stabilirea precoce a diagnosticului oftalmologic în funcție de tipul retinopatiei diabetice.
- S-au obținut date importante în privința corelației retinopatiei diabetice cu patologia neurologică.
- Rata înaltă a factorilor de risc în prezentul studiu, impune necesitatea screeningului obligatoriu la pacienții cu retinopatie diabetică.
- Acest studiu a permis obținerea unor date noi în privința utilității unor investigații precum eco-Doppler și PEV la pacienții cu retinopatie diabetică.
- A fost stabilită eficiența terapeutică a tratamentului cu sulodexid în retinopatia diabetică.
- Contribuții la fortificarea instruirii oftalmologilor, neurologilor și endocrinologilor în problemele abordării retinopatiei diabetice.

Importanța teoretică constă în argumentarea multifactorială a impactului de diagnostic al retinopatiei diabetice. Abordarea polisistemică a retinopatiei diabetice prin studierea oftalmologică, imagistică și electrofiziologică completează cu metode noi diagnosticul timpuriu și diferențial.

Rezultatele cercetării au demonstrat rolul stabilirii diagnosticului precoce și administrării tratamentului adecvat pacientului diabetic cu scopul profilaxiei și prevenirii progresiei retinopatiei diabetice. S-a determinat rolul sulodexidului în tratamentul retinopatiei diabetice.

Această cercetare a demonstrat că un număr impunător de pacienți prezintă plăci aterosclerotice la examenul eco-Doppler omolateral retinopatiei diabetice.

Acest studiu prezintă date noi în ceea ce privește rolul examenului PEV în diagnosticul și managementul retinopatiei diabetice și a complicațiilor neurooftalmologice.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

- Modificările markerilor ecografici sunt atestate la toți pacienții cu retinopatie diabetică, mai pronunțate la cei cu retinopatie diabetică proliferativă.
- La pacienții cu retinopatie diabetică s-au atestat modificări ale latenței și amplitudinii undelor PEV, iar evaluarea în dinamică a traseului PEV pe parcursul perioadei de studiu în care s-au efectuat pentru fiecare pacient la momentul includerii în studiu, la 10 zile, apoi la 70 zile de tratament, în total 3 investigații, a demonstrat o ameliorare a conducerii nervoase pe durata studiului, evidențiată prin ameliorare semnificativă pe traseul PEV pentru latența și amplitudinea undei P100 la ambii ochi.
- Considerând scorul populației generale ca 100%, calitatea vieții a fost de 84,3% la pacienții cu retinopatie diabetică. Astfel, putem concluziona, că diabetul zaharat și complicațiile lui neurooftalmologice într-o măsură semnificativă influențează statutul psihoemoțional al pacienților, ceea ce contribuie la dereglări fizicomotorii semnificative ale acestora. De asemenea, majoritatea pacienților cu patologie neurooftalmologică asociată cu diabet zaharat prezintă un grad de oboseală semnificativă, cauzat de complicațiile diabetului zaharat asupra sistemului nervos central și periferic. Nervozitatea și depresia, de asemenea, întâlnindu-se mai frecvent la această categorie de pacienți.
- S-a constatat că terapia prin administrarea de compoziții farmaceutice care conțin cantități eficiente terapeutic de sulodexid (angioflux) la pacienții cu retinopatie diabetică a favorizat îmbunătățirea funcțiilor vizuale, a sensibilității la contrast, a contribuit la micșorarea edemului macular și la facilitarea neurotransmiterii oculare (traseul PEV).

Implementarea rezultatelor științifice s-a efectuat în activitatea clinică a catedrei de oftalmologie a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie, „Nicolae Testemițanu”, a secției de Oftalmologie a IMSP Institutul de Medicină Urgentă și a secției de Oftalmologie a IMSP SCR „Timofei Moșneaga”.

Aprobarea rezultatelor. Rezultatele cercetării au fost prezentate, discutate și aprobate la mai multe foruri științifice naționale și internaționale: Studiul modificărilor potențialelor evocate vizuale la pacienții cu retinopatie diabetică (RAO. Iași, România, 2017); Modificările vasculare

carotidiene la pacienții cu retinopatie diabetică (RAO, Iași, România, 2018); Diabetic retinopathy and carotid artery disease (*Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, Chișinău, 2020); Quality of life in patients with diabetic retinopathy using „SF - 36 health survey test” (*Black Sea Ophthalmological Society Congress, Chișinău, 2021*); Manifestările imagistice în evaluarea afectării oculare în cadrul hipertensiunii intracraniene a adultului (RAO. Iași, România, 2022).

Materialele tezei au fost discutate și aprobate la ședința comună a catedrei Oftalmologie a IP USMF „N. Testemițanu” din 7 iulie 2022 (proces verbal nr. 16); la ședința Seminarului științific de profil 321. Medicină generală, Specialitățile: 321.16 Otorinolaringologie, 321.17 Oftalmologie din cadrul IP USMF „N. Testemițanu” din 30 mai 2023 (Proces verbal nr. 1), la ședința Consiliului Științific al IP USMF „N. Testemițanu” din 15 iunie 2023.

Publicații la tema tezei

Materialele studiului au fost reflectate în 24 lucrări științifice,

- Articole în reviste științifice internaționale cotate ISI și SCOPUS-3
- Articole științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:

- categoria B-2, categoria C-3

- Teze în lucrările conferințelor științifice internaționale - 4
- Teze în lucrările conferințelor științifice naționale - 10
- Postere - 2

Sumarul compartimentelor tezei. Teza constă din următoarele compartimente: introducere, 4 capitole, fiecare capitol prezentând sinteza rezultatelor, teza finalizează prin concluzii generale și recomandări, bibliografie din 356 titluri, 122 pagini de text de bază, 29 tabele, 16 figuri.

În compartimentul **Introducere** se argumentează actualitatea și importanța problemei cercetate, sunt trasate scopul și obiectivele studiului, este redată noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și valoarea aplicativă a cercetării, este expusă aprobarea rezultatelor studiului.

Capitolul 1 „Actualități în domeniul neurooftalmologiei la pacienții cu retinopatie diabetică” cuprinde o sinteză a datelor din literatură cu referire la realizările și publicațiile din domeniul retinopatiei diabetice, semnificația socială a retinopatiei diabetice și a complicațiilor neurooftalmologice. Sunt prezentate date epidemiologice ale diabetului zaharat și retinopatiei

diabetice, determinantele complicațiilor neurooftalmologice la pacienții cu retinopatie diabetică, este demonstrată corelația dintre diabetul zaharat și manifestările oftalmologice. Un subcapitol aparte este dedicat evaluării ultrasonografice a arterelor carotide la pacienții cu retinopatie diabetică. Este abordată importanța investigației prin potențiale evocate al acestei categorii de pacienți. De asemenea este cuantificată calitatea vieții la pacienții diabetici cu retinopatie diabetică.

Capitolul 2 „Materiale și metode de cercetare” descrie metoda și designul studiului. Acest capitol prezintă protocolul de studiu, aici sunt prezentate criteriile de includere în cercetare a pacienților și principiile de monitorizare pe parcursul cercetării. Sunt prezentate variabilele cercetate și metodele de investigare a pacienților incluși în cercetare. Acest capitol descrie metodele de prelucrare statistică a rezultatelor obținute.

Capitolul 3 „Caracteristica clinică și paraclinică a pacienților din loturile studiate” Acest capitol descrie și compară cele două loturi de studiu în dependență de prezența sau absența retinopatiei diabetice prin studierea datelor demografice, a stilului de viață, a acuzelor, a examenului oftalmologic, neurologic. Acest capitol caracterizează și rezultatele investigațiilor paraclinice, precum traseul PEV, de asemenea și examenul ultrasonor al vaselor **extra- intra-craniene**.

Capitolul 4 „Calitatea vieții pacienților cu diabet zaharat” În cadrul acestui capitol se examinează calitatea vieții a pacienților cu diabet zaharat cu sau fără retinopatie diabetică, prin utilizarea chestionarului SF-36 și compară rezultatele cu cele obținute de la un lot de subiecți sănătoși. De asemenea în cadrul acestui capitol se descrie eficacitatea tratamentului cu sulodexid a pacienților cu divers grad de retinopatie diabetică.

Teza finalizează prin **Concluzii și Recomandări practice**.

Cuvinte cheie: diabet zaharat, retinopatie diabetică, PEV, sulodexid, calitatea vieții, complicații neurooftalmologice, examen echografic, artere carotide, plăci ateromatoase.

1. ACTUALITĂȚI ÎN DOMENIUL NEUROOFTALMOLOGIEI LA PACIENȚII CU RETINOPATIE DIABETICĂ

1.1. Aspecte epidemiologice ale retinopatiei diabetice.

Retinopatia diabetică (RD) este o cauză majoră de afectare a vederii la nivel global.

Prevalența la nivel mondial a diabetului zaharat (DZ) a crescut în ultimii ani și se preconizează că va crește semnificativ în următorii 30 ani [26]. DZ este una dintre cele mai alarmante provocări de sănătate publică cu care ne confruntăm în secolul al XXI-lea [326].

În prezent, conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) și Federației Internaționale de Diabet (IDF), diabetul zaharat reprezintă una dintre cele mai stringente probleme ale secolului, fiind o povară pentru sistemul de sănătate atât la nivel global, internațional, cât și național, de asemenea, fiind printre cele mai temute afecțiuni. Datele statistice prezintă o creștere continuă a numărului de pacienți cu diabet zaharat astfel încât conform IDF numărul total de persoane cu diabet în 2015 a fost de 415 mln, iar către anul 2040 va atinge cifra de 642 mln și încă 318 mln de persoane adulte sunt înregistrate cu alterarea toleranței la glucoză, persoane ce comportă un risc înalt de dezvoltare a diabetului zaharat în viitorul apropiat [60, 258, 9].

Diabetul zaharat este cea mai frecventă afecțiune endocrină și una dintre cele mai des întâlnite boli cronice netransmisibile, paralel cu creșterea nivelului de viață [73, 225, 351].

Diabetul zaharat de tip II a atins deja nivelul unei epidemii mondiale [9, 317].

Pacienții cu diabet zaharat prezintă complicații severe vasculare: complicațiile macrovasculare (ictus, patologii cardiace) și complicațiile microvasculare (retinopatii diabetice, nefropatii diabetice). Dar deoarece debutul bolii este unul lent și manifestările clinice pot apărea peste perioade îndelungate, aproape jumătate dintre pacienții diabetici rămân nediagnosticați la timp.

Semnificația socială a diabetului zaharat constă în faptul că maladia duce la o invalidizare și letalitate precoce a populației apte de muncă, prin apariția complicațiilor cronice tardive [9, 46, 351].

Diabetul de tip 2 și complicațiile sale sunt principalele cauze ale morbidității și mortalității premature, impunând o povară grea la nivel individual și social [95, 164].

Conform publicației din 2015 a OMS, în 2014 prevalența globală a diabetului este estimată la 9% în rândul adulților. În 2012 s-au estimat 1,5 milioane de decese cauzate de diabet,

peste 80% dintre acestea înregistrându-se în țările slab și mediu dezvoltate. Se preconizează că diabetul va ajunge să reprezinte a 7-a cauză de deces în 2030 [84].

International Federation of Diabetes (IFD) a estimat prevalența comparativă a diabetului zaharat în 2007 la cifre de 7,3% și cu tendința să crească până la 8,0% până în 2025 [154]. Conform IDF în anul 2017, la nivel mondial existau aproximativ 425 de milioane de pacienți diagnosticați cu diabet zaharat, estimând că în anul 2045 numărul acestora va ajunge la 629 de milioane, reprezentând o creștere de 48%. În anul 2017, în Europa se aprecia un număr de 58 de milioane de diabetici, cu o creștere de 16% până în anul 2045, când numărul pacienților este presupus a ajunge la 67 de milioane. Unul din 11 persoane suferă de diabet zaharat.

Dacă este să comparăm datele din Republica Moldova cu țările vecine prevalența diabetului zaharat în Republica Moldova pentru anul 2015 era apreciată la 90 392 persoane, diabet zaharat la adulți – 90 023, și diabet zaharat la copii – 369. Incidența diabetului zaharat pentru anul 2015 era total – 10 387, diabet zaharat la adulți – 10 318, diabet zaharat la copii - 69, conform Programului național de prevenire și control al diabetului zaharat pentru anii 2017-2021 [302]. Conform datelor prezentate în 2019 și 2020 de către Agenția Națională pentru Sănătatea Publică pe site-ul oficial <https://ansp.md/category/rapoarte-de-activitate-cs/> prevalența diabetului zaharat în 2019 a fost 120 493 (cu diabet zaharat de tip 1 - 17 835) dintre care adulți erau 120 004 (cu diabet zaharat de tip 1 – 17 362), iar în 2020 – 118 822 (dintre care cu diabet zaharat de tip 1 – 17 711) dintre care adulți erau 118 305 (din ei cu diabet zaharat de tip 1 – 17 221), raportând aceste date la 10 000 populație în 2019 erau 339,9 (din ei cu diabet zaharat de tip 1 - 50,3), pe când în 2020 - 335,2 (din ei cu diabet zaharat de tip 1 - 50,0). Incidența diabetului zaharat pentru aceiași ani a fost după cum urmează: în 2019 – 10 833 (10 755 fiind adulți), din ei 1 100 sufereau de diabet zaharat de tip 1, iar în 2020 – 7 400 (7.329 fiind adulți), din ei 1 111 sufereau de diabet zaharat de tip 1, raportând aceste date la 10 000 locuitori am obținut în 2019 – 30,6 (3,1 cu diabet zaharat de tip 1), iar în 2020 – 20,9 (3,1 cu diabet zaharat de tip 1).

Conform Studiului Național privind Prevalența Diabetului, Prediabetului, Supraponderiei, Obezității, Dislipidemie, Hiperuricemiei și Bolii Cronice de Rinichi (PREDATORR) (populația aflată între 20 și 79 de ani) 2013, prevalența diabetului zaharat în România a fost de 11,6% [225]. Ministerul Sănătății al Ucrainei a raportat în 2019 aproximativ 1 milion 300 de mii de pacienți cu diabet zaharat, iar conform Atlasului Federației Internaționale de Diabet (ediția a 8-a) numărul estimat de pacienți în Ucraina, luând în considerare cazurile nediagnosticate ale bolii, a fost de 2,8 milioane [351]. Prevalența retinopatiei diabetice în rândul pacienților cu diabet zaharat este de 35,4%, iar în stadiu proliferativ sunt 7,5% dintre pacienți. Iar retinopatia diabetică este cea mai frecventă cauză a orbirii la adulți cu vârsta cuprinsă între 20-74 de ani în țările

europene. Riscul de orbire la pacienții cu diabet zaharat este de 25 de ori mai mare decât la persoanele sănătoase. Incidența retinopatiei diabetice proliferative este de 3,5% pentru durata diabetului zaharat până la 10 ani, 20-30% pentru o durată de 10-15 ani și de 60% pentru durata diabetului zaharat de 20-30 de ani [351].

Din numărul total de persoane cu diabet zaharat, aproximativ o treime prezintă semne de retinopatie diabetică și dintre aceștia, o treime prezintă risc pentru pierderea vederii, fiind diagnosticați cu retinopatie diabetică neproliferativă formă severă, retinopatie diabetică proliferativă sau edem macular diabetic.

Wild și colab. au estimat prevalența globală a diabetului la 2,8% în 2000 și au prevăzut o creștere la 4,8% în 2030 [326].

Lipscombe și Hux au raportat o creștere a prevalenței diabetului în Ontario, Canada, de la 5,2% în 1995 la 8,8% în 2005, ceea ce indică o creștere a prevalenței diabetului care depășește proiecțiile OMS [199]. Aproape 80% din totalul diabeticilor adulți sunt în țările în curs de dezvoltare. Regiunile cu cele mai mari rate sunt Estul Mediteranei și Orientul Mijlociu, unde 9,2% din populația adultă este afectată de diabet zaharat, iar în America de Nord sunt circa 8,4% de diabetici. Cele mai mari cifre se găsesc însă în Pacificul de Vest, unde aproximativ 67 de milioane de persoane suferă de diabet, urmate de Europa cu 53 de milioane. India ocupă top 10 global în ceea ce privește cel mai mare număr de persoane cu diabet zaharat, cu o cifră actuală de 40,9 milioane, urmată de China cu 39,8 milioane. Aceasta din urma fiind urmată de SUA, Rusia, Germania, Japonia, Pakistan, Brazilia, Mexic și Egipt [154].

Prevalența diabetului zaharat a crescut substanțial în ultimele trei decenii conform studiului din SUA - Trends in the Prevalence of Diabetes Among U.S. Adults. Acest studiu a constatat că prevalența diabetului în rândul adulților din SUA a crescut substanțial în perioada 1999-2016. Această creștere a apărut diferențiat în rândul populației, afectând în special adulții. Prevalența crescută a diabetului zaharat a fost determinată în mare măsură de îmbătrânirea populației și de creșterea ratelor de obezitate. Aceste constatări sugerează că intervențiile suplimentare care vizează reducerea obezității pot fi necesare pentru a ajuta la încetinirea creșterii diabetului în cadrul populației [100]. Date similare ce vorbesc despre creșterea prevalenței și incidenței retinopatiei diabetice sunt descrise și în alte studii [111].

Diabetul zaharat de tip 1 nu poate fi prevenit cu cunoștințele actuale. Sunt disponibile abordări eficiente pentru a preveni diabetul de tip 2 și pentru a preveni complicațiile și moartea prematură care pot rezulta din ambele tipuri de diabet. Acestea includ politicile și practicile pentru populații întregi și în cadrul unor programe specifice (implementate la școală, acasă, locul de muncă) care contribuie la o sănătate bună pentru toată populația, indiferent dacă au sau nu

diabet, ar trebui să practice activitate fizică, alimentație sănătoasă, evitarea fumatului și controlul tensiunii arteriale și al lipidelor. Managementul diabetului zaharat este extrem de important, cu cât este diagnosticat mai precoce cu atât rezultatele tratamentului sunt mai promițătoare [351].

Majoritatea țărilor raportează că au și politici naționale privind diabetul, politici naționale de reducere a factorilor cheie de risc și orientări sau protocoale naționale pentru îmbunătățirea managementului de diabet. Cu toate acestea, în unele regiuni și în rândul țărilor cu venituri mai mici, aceste politici și orientări lipsesc, de asemenea lipsesc resurse de finanțare și metodele de implementare [351].

Retinopatia diabetică este recunoscută ca fiind o problemă de sănătate publică globală. Incidența retinopatiei diabetice este de așteptat să crească la niveluri alarmante în următorii ani. Factorii de risc majori pentru dezvoltarea retinopatiei diabetice includ durata diabetului zaharat, severitatea hiperglicemiei, hipertensiunea și dislipidemia [297]. Odată ce este prezentă retinopatia diabetică ce pune în pericol vederea, evoluția ei este rapidă și complicațiile sunt imprevizibile. La douăzeci de ani după diagnostic, aproape toate persoanele cu diabet zaharat de tip 1 și 60% dintre persoanele cu diabet zaharat tip 2 vor avea o anumită formă de retinopatie diabetică [180].

Aproximativ o treime dintre persoanele cu diabet au retinopatie diabetică, iar o treime dintre cei cu retinopatie diabetică pot avea retinopatie diabetică care poate pune în pericol vederea, definită drept retinopatie proliferativă sau edem macular semnificativ clinic [337].

Pe baza studiilor și meta-analizelor anterioare pe scară largă, retinopatia diabetică a fost recunoscută drept una dintre cele mai frecvente și importante cauze ale insuficienței vizuale și orbirii din lume [162, 174, 218, 345].

Alte studii, în general, au arătat că retinopatia diabetică a fost principala cauză a orbirii la nivel global în rândul adulților în vârstă aptă de muncă și, prin urmare, are un impact socio-economic semnificativ [50, 87, 337].

Retinopatia diabetică este una dintre cele mai frecvente complicații vasculare ale diabetului zaharat de tip 1 și de tip 2 caracterizată prin creșterea permeabilității vasculare, anomalii hemostatice, ischemie tisulară crescută și neoangiogeneză [20, 50].

Retinopatia diabetică este o complicație microvasculară comună și specifică a diabetului, care este identificată la o treime din persoanele cu diabet zaharat de tip 1 [50]. Controlul glicemic este principalul factor implicat în apariția și evoluția retinopatiei diabetice la acești pacienți. Interesant este că prezența anomaliilor morfologice ale microvaselor retiniene este observată la pacienții diabetici de tip 1 din copilărie cu un control glicemic slab pe termen scurt [193].

În 2010, dintr-un număr estimat la 285 milioane de persoane din întreaga lume cu diabet zaharat, peste o treime au semne de retinopatie diabetică și o treime dintre acestea sunt afectate de retinopatie amenințătoare a vederii [337].

Meta-analiza studiilor populaționale publicate din 1990 până în 2012 pentru studiul Global Burden of Disease Study 2010 (GBD) a condus la estimarea tendințelor globale ale retinopatiei diabetice în rândul altor cauze de afectare a vederii moderate și severe, (prezentând acuitatea vizuală $<6/18$, $\geq 3/60$) și orbire (prezentând o acuitate vizuală $<3/60$). Acest studiu este foarte important pentru planificarea sănătății globale [96].

În 2010, din totalul de 32,4 milioane de orbi și 191 de milioane de persoane cu deficiențe de vedere, 0,8 milioane au fost nevăzători și la 3,7 milioane persoane, vederea a fost afectată din cauza retinopatiei diabetice, cu o creștere alarmantă de 27% și, respectiv, 64%, din 1990 până în 2010 [72].

O alta meta-analiză, ce a implicat 35 de studii realizate în întreaga lume în perioada 1980-2008, a estimat că prevalența globală a retinopatiei diabetice în general și a retinopatiei diabetice proliferative este de 35,4% și respectiv de 7,5% [190].

Prevalența oricărei forme de retinopatie diabetică (RD) a fost mai mare la cei cu diabet zaharat de tip 1, comparativ cu pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (77,3 față de 25,2% pentru orice retinopatie diabetică, 32,4 față de 3,0% pentru RDP). Estimările prevalenței DR la diabetul zaharat de tip 1 în Europa și SUA variază între 36,5-93,6%, prevalența retinopatiei amenințătoare a vederii este estimată între 6,7-34,9% [134, 245, 310].

În general, pacienții cu diabet zaharat de tip 2 din comunitățile occidentale mai frecvent suferă de retinopatie diabetică față de omologii lor asiatici. În SUA, studiile estimează că 28,5%-40,3% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 2 aveau retinopatie diabetică și 4,4%-8,2% dintre aceștia aveau retinopatie amenințătoare a vederii [170, 345].

În schimb, majoritatea țărilor din Asia raportează că prevalența retinopatiei diabetice este între 12,1%-23,0%, iar prevalența retinopatiei amenințătoare a vederii este între 4,3%-4,6% [158, 185, 200].

În SUA, studiul Epidemiologic din Wisconsin privind Retinopatia Diabetică a constatat că în rândul pacienților cu diabet zaharat dependent de insulină cu debut până la vârsta de 30 de ani, care se presupune că suferă de diabet zaharat de tip 1, incidența cumulată de 4 ani a retinopatiei diabetice a fost de 59,0%. La 10, 14 și 25 de ani, incidența cumulată a retinopatiei diabetice în aceeași cohorta a crescut la 89,3%, 95,9% și, respectiv, 97% [177].

Potrivit studiului Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, incidența cumulativă de 10 ani de diabet, a retinopatiei a fost de 74%, și 14%-25% din pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au dezvoltat edem macular în timpul unei monitorizări de 10 ani [177].

Potrivit altor studii pacienții cu diabet zaharat de tip I vor dezvolta în 39%, 55% și 84% cazuri, retinopatie diabetică după 10, 20 și 40 de ani de evoluție a diabetului [143].

Un studiu separat din Marea Britanie, care a implicat doar cazuri nou diagnosticate de diabet zaharat de tip 1 recrutat între 2000 și 2007, a constatat că incidența cumulativă a retinopatiei diabetice a fost de numai 23,9% [209]. În Finlanda, incidența pacienților cu forme ale retinopatiei amenințătoare pentru vedere a fost raportată a fi în scădere la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 [186].

În Marea Britanie, studiile privind populația care implică pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au estimat incidența cumulativă a retinopatiei diabetice la 26,0% la 4 ani 38,1%-41,0% la 6 ani [340] și 66% la 10 ani [297]. Aceste rezultate par comparabile cu cele observate în studiile populaționale americane, care au estimat incidența cumulativă a retinopatiei diabetice la 22,5-34,0% la 4 ani și 72,3% la 14 ani [163], în ciuda diferențelor de etnie și vârsta celor din cohorte la momentul diagnosticului diabetului.

Prevalența edemului macular diabetic (EMD) în rândul pacienților cu diabet zaharat este în general mult mai scăzută decât cea a retinopatiei diabetice [93, 240, 260]. Nu a existat nicio diferență observabilă între prevalența EMD între populațiile occidentale sau orientale.

Studiile de cohortă cu cele mai lungi perioade de urmărire au constatat că majoritatea pacienților cu diabet zaharat de tip 1 dezvoltă un anumit grad de retinopatie diabetică dacă durata expunerii a bolii este suficient de lungă [35, 177]. Această relație nu este la fel de clară în studiile de cohortă privind diabet zaharat de tip 2, probabil din cauza riscului concurențial de mortalitate la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, care sunt mai în vârstă și pot avea mai multe comorbidități legate de vârstă. Cu toate acestea, numeroase studii, atât în diabet zaharat de tip 1 cât și tip 2 [163, 166, 277], au constatat că durata bolii este un factor de risc semnificativ pentru retinopatia diabetică și acest lucru este independent de caracterul adecvat al controlului glicemic.

RDP (retinopatia diabetica proliferativă) este cea mai frecventă afecțiune care amenință vederea, în special în rândul pacienților cu diabet zaharat de tip 1, iar EMD rămâne cauza principală a pierderii vederii în diabet zaharat de tip 2 predominant [196].

Deși tratamentul în timp util al retinopatiei diabetice poate reduce riscul de pierdere vizuale cu 60%, proporția de orbire datorată retinopatiei diabetice a variat între 3 și 7% în regiunile Asia de Sud-Est și Pacificul de Vest și a crescut la 15%-17% în regiunile dezvoltate din SUA și Europa [267].

Numărul persoanelor cu deficiențe de vedere datorate retinopatiei diabetice în întreaga lume este în creștere și reprezintă o proporție tot mai mare dintre toate cauzele de orbire. Una din 39 de persoane nevăzătoare a orbit din cauza retinopatiei diabetice și 1 din 52 de persoane cu deficiențe de vedere a avut deficiențe de vedere datorită retinopatiei diabetice [97].

Screeningul retinopatiei diabetice prin examinare în midriază medicamentoasă și efectuarea monitorizării prin înregistrări foto contribuie substanțial la depistarea și mărirea posibilității de prevenire a pierderii vederii. Controlul planificat și organizat și tratamentul în timp util al retinopatiei diabetice în rândul pacienților cu diabet zaharat, în special al celor cu risc crescut de retinopatie diabetică, sunt metode eficiente de reducere a impactului asupra populației [33]. Cu toate acestea, screeningul și tratamentul la timp este un proces pe termen lung pentru clinicieni și pacienți.

Deoarece dezvoltarea diabetului zaharat de tip 2 este progresivă, impactul retinopatiei diabetice asupra vederii variază în funcție de stadiul retinopatiei diabetice. La anumiți pacienți, retinopatia diabetică este deja prezentă în momentul diagnosticului diabetului zaharat. Dacă retinopatia diabetică nu este diagnosticată și tratată cu promptitudine, îndeosebi retinopatia diabetică proliferativă induce insuficiență vizuală severă, având ca rezultat dificultatea tratamentului [344].

Prevalența diabetului zaharat în Republica Moldova pentru anul 2015 este de 90 392 persoane, diabet zaharat la adulți – 90 023, și diabet zaharat la copii – 369. Incidența diabetului zaharat pentru anul 2015 era total – 10 387, diabet zaharat la adulți – 10 318, diabet zaharat la copii - 69, conform Programului național de prevenire și control al diabetului zaharat pentru anii 2017-2021, publicat pe data de 08.12.2017 în Monitorul Oficial Nr. 429-433 art. 1157 [302].

Retinopatia diabetică este cauza principală a pierderii vederii la adulții cu vârsta cuprinsă între 20-74 ani și rămâne una dintre principalele cauze ale orbirii și deficienței vizuale la nivel mondial [34, 50, 303]. În ciuda dezvoltării semnificative în prevenirea și controlul retinopatiei diabetice, proporția de retinopatie diabetică a crescut cu 7,7% în rândul cauzelor de orbire între 1990 și 2015 [103].

În studiul „Prevalence, Incidence and Ecological Determinants of Diabetic Retinopathy in Iran”, au fost incluși 55 445 de participanți (33 de studii). A fost studiată prevalența generală a retinopatiei diabetice în clinicile diabetice (22 de studii), clinicile oftalmologice (4 studii) și populația generală (7 studii), prevalența retinopatiei diabetice a fost de 31,8% (24,5 până la 39,2), 57,8% (50,2 până la 65,3) și 29,6% (22,6-36,5). Prevalența pentru retinopatia diabetică proliferativă a fost de 7,4% (3,9 până la 10,8) și 7,1% (4,9-9,4) pentru edemul macular semnificativ clinic. Eterogenitatea estimărilor individuale de prevalență a fost extrem de

semnificativă, au fost asociate cu eterogenitate după ajustarea pentru tipul de retinopatie diabetică, durata diabetului și proporția de diabetici cu HbA1C controlat.

Dezvoltarea umană și accesul la asistență medicală au fost corelate cu creșterea prevalenței retinopatiei diabetice, datele au fost puține în ceea ce privește prevalența retinopatiei diabetice în provinciile mai puțin dezvoltate [257]. Prin urmare, gestionarea la timp a retinopatiei diabetice prin programele de screening, tratamentul adecvat și îmbunătățirea accesibilității asistenței medicale sunt importante în conservarea vederii la diabetici [87]. Deși tratamentul retinopatiei diabetice poate scădea riscul de pierdere vizuală cu 60%, aceasta impune costuri pentru sistemul de sănătate [317]. În ciuda unor îmbunătățiri ale evaluării diagnostice și ale opțiunilor de tratament [351], lipsa asistenței medicale calificate, împreună cu un stil de viață adecvat au făcut ca sarcina celor cu retinopatie diabetică să fie mare și în țările în curs de dezvoltare [312, 314].

1.2. Determinantele retinopatiei diabetice

Factorii de risc majori pentru retinopatia diabetică sunt considerați: hiperglicemia, hipertensiunea arterială și dislipidemia [292].

Studiile epidemiologice au arătat că efectele hiperglicemiei, hipertensiunii arteriale și dislipidemiei și, într-o măsură mai mică, a unui indice de masă corporal ridicat, al unui nivel scăzut de activitate fizică și a rezistenței la insulină acționează asupra incidenței și progresiei retinopatiei diabetice și a edemului macular [10, 69, 205].

Studiul de control al diabetului și complicațiile acestuia a arătat că un control metabolic intens reduce incidența și progresia retinopatiei diabetice. Deși nivelul de hemoglobină glicată este cel mai puternic factor de risc pentru a prezice dezvoltarea și progresia retinopatiei diabetice, hemoglobina glicată a reprezentat doar 11% din riscul de retinopatie [147].

În mod similar, valorile hemoglobinei glicate, tensiunea arterială și colesterolul seric total a reprezentat doar 9-10% din riscul de retinopatie diabetică în Studiul Epidemiologic al Retinopatiei Diabetice [175].

În studiul STENO-2, s-a constatat o reducere semnificativă a numărului de pacienți cu progresie a retinopatiei diabetice cu o intervenție multifactorială intensivă a riscului convențional al factorilor de risc comparativ cu managementul standard [107].

Hiperglicemia. Hiperglicemia este cel mai important factor de risc pentru retinopatia diabetică și EMD. O meta-analiză a trei studii populaționale mari a constatat o corelație între nivelul glicemiei și manifestările retinopatiei diabetice [329].

Hiperglicemia are un rol important în dezvoltarea retinopatiei diabetice, atât în caz de diabet zaharat de tip 1, cât și în caz de diabet zaharat de tip 2 [190]. De asemenea este bine cunoscut faptul că hiperglicemia cronică este factor de risc major pentru complicațiile și mortalitatea tardivă la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 [17].

Efectele controlului glicemiei asupra evoluției clinice a diabetului au fost bine documentate și studiate, pacienții cu glicemiile sanguine bine controlate au un risc semnificativ mai scăzut pentru dezvoltarea complicațiilor microvasculare [309].

Nivelul hemoglobinei glicate (HbA1c) este cel mai important factor de risc pentru dezvoltarea și progresia RDP, reprezintă 11% din riscul de retinopatie diabetica [147].

În ultimii ani, a apărut conceptul de variabilitate a glucozei plasmatice, care indiferent de amplitudinea hiperglicemiei poate, de asemenea, să ofere o suplimentare a riscului cardiovascular. Într-adevăr, variabilitatea concentrației plasmatice a glucozei a crescut riscul de mortalitate totală și cardiovasculară la persoanele cu diabet zaharat de tip 2 [224]. Mai mult decât atât, există acum studii ce explică că variabilitatea glucozei postprandiale poate fi, de asemenea, un indicator puternic de risc pentru complicațiile macrovasculare ale diabetului [149]. Constatările principale ale acestui studiu sugerează că la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, magnitudinea hiperglicemiei (măsurată de M-FPG și HbA1c), dar nu variabilitatea glucozei plasmatice (măsurată prin CV-FPG), prezice puternic dezvoltarea/progresia retinopatiei diabetice independent de alți factori de risc cunoscuți [350]. Variabilitatea în timpul zilei a variațiilor glucozei plasmatice nu pare a afecta în mod semnificativ riscul de complicații microvasculare în diabet zaharat de tip 1 [172].

În „Acțiunea pentru controlul riscului cardiovascular la diabetici” (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)), pacienții care au fost randomizați la un regim de control cu o hemoglobină țință (HbA1c) de 6,0%, au avut o rată de progresie semnificativ mai scăzută pentru retinopatia diabetică comparativ cu cei cu nivel țință de 7,0-7,9% [55]. Acest nivel de reducere a riscului a fost de asemenea întâlnit într-un studiu Cochrane, revizuirea controlului intensiv al glucozei la diabetici de tip 2 [142]. Pentru fiecare reducere cu 10% a HbA1c, există o asocieră de scădere cu 42% a riscului de progresie a retinopatiei. Pentru o creștere de 10% a HbA1c, riscul de progresie a retinopatiei diabetice a crescut cu 64% [83]. Acest studiu a reieșit din studiile anterioare, care au constatat și o scădere a riscului retinopatiei diabetice dacă se obține cu un control adecvat al glicemiei [82, 265].

În concluzie, există dovezi puternice că o glicemie în limitele normei conduce la o reducere semnificativă a riscului de dezvoltare și progresie a retinopatiei diabetice. Controversa

rămâne în ceea ce privește ținta ideală HbA1c pentru diabetici. Studiul ACCORD a folosit un obiectiv al HbA1c de 6,0%, în timp ce studiul ADVANCE a folosit un obiectiv de 6,5% [55].

În Republica Moldova circa 12,3% dintre persoane au glicemia bazală ridicată [255].

Dislipidemia. Dislipidemiile sunt caracteristice diabetului, reprezentând un important factor de risc pentru complicațiile microvasculare, precum retinopatia diabetică. Dislipidemia prezintă în diabetul zaharat implică tulburarea metabolismului grăsos pe cale exogenă, prin aport alimentar crescut de lipide și pe cale endogenă, care are ca principal substrat creșterea producției hepatice de lipoproteine cu densitate foarte mică [30, 253].

Lipoproteina a fost considerată ca fiind un factor de risc independent pentru ateroscleroza prematură și pentru bolile cardiovasculare, nu numai în populația generală, dar și la subiecții cu diabet zaharat. Dincolo de starea glicemică necontrolată, ateroscleroza arterei carotide sau oftalmice duce la stenoză, conducând la ischemia retinei și hipoxie, astfel crescând riscul retinopatiei diabetice [266, 342].

Studiile clinice au arătat că nivelul lipoproteinelor sunt crescute la pacienții cu diabet zaharat [198, 341]. Un studiu japonez a arătat, de asemenea, că există o relație semnificativă între lipoproteine și un risc crescut de retinopatie diabetică [105].

Mai multe studii au constatat că concentrația serică crescută de lipoproteine a fost asociată cu retinopatia diabetica proliferativa [127, 173].

Într-o mare meta-analiză, la diabeticii cu edem macular s-au decelat niveluri mai ridicate de colesterol total, lipoproteine cu densitate scăzută și trigliceride serice [76].

O meta-analiză a studiilor observaționale care a fost realizată în 2017 și publicată în 2018 cu scopul de a explora asocierea dintre lipidele serice și retinopatia diabetica a inclus în total 7 studii și a demonstrat că pacienții cu retinopatie diabetică nu prezentă valori semnificativ mai mari ale trigliceridelor (9,18 mg/dl, Î 95% [4,14-22,49], p=0,18), ale colesterolului total (3,77 mg/dl, Î 95% [-2,45-9,98], p=0,24), niveluri mai scăzute ale HDL-C (MD -1,14 mg/dl, Î 95% [0,03-0,15], p=0,08). Dar au fost observate niveluri ușor mai ridicate ale LDL-C (3,74 mg/dl, Î 95% [0,13-7,35], p=0,04) [347].

Prezența emboliilor arterelor retiniene și al exsudatelor retiniene au fost asociate independent cu niveluri crescute ale lipoproteinelor plasmei [178, 330].

Alte studii nu au găsit tangențe între nivelul colesterolului și riscul bolii oculare diabetice [346, 180].

Statinele (inhibitorii reductazei HMG-CoA) sunt frecvent utilizate în tratamentul hipercolesterolemiei. Utilizarea lor înaintea stabilirii diagnosticului de diabet zaharat a fost asociată cu o scădere semnificativă a ratei de dezvoltare a retinopatiei diabetice [231]. Iar

utilizarea acestora la pacienții cu retinopatie diabetică preexistentă, a condus la o îmbunătățire a mediei acuității vizuale [285].

Fibrații reprezintă o altă clasă de preparate medicamentoase utilizate pentru tratamentul hiperlipidemiei. Pacienții care au utilizat fibrați (fenofibrat) au avut o rată mai scăzută de progresie a retinopatiei diabetice (6,5 vs. 10,2%) [55].

Un alt studiu a constatat, de asemenea, că cei ce administrează un fenofibrat au avut necesitatea de lasercoagulare, cu o rată mai mică, al retinopatiei diabetice, comparativ cu cei pe tratament placebo [169]. De asemenea creșterea indicelui de masă corporală a fost legată de un risc crescut de retinopatie diabetică [40]. Constatările din această meta-analiză actuală a studiilor prospective de cohortă sugerează că obezitatea este un factor de risc pentru retinopatia diabetică neproliferativă [348]. Cu toate acestea, nu toate studiile au confirmat un risc crescut de retinopatie diabetică la persoanele diabetice obeze. Unele studii au demonstrat viceversa și anume că indicii de masă corporală crescută și obezitate au un efect protectiv [255, 261].

În Republica Moldova 56% din populație sunt supraponderali, iar 22,9% dintre persoane sunt obeze, proporția femeilor obeze fiind de 1,6 ori mai mare decât cea a bărbaților. De asemenea, circa 29,4% au colesterolul total ridicat [255].

Hipertensiunea arterială. Mecanismul exact al patogenezei leziunilor cauzate de hipertensiune în cadrul retinopatiei diabetice nu e pe deplin cunoscut, însă este studiat că o tensiune sistemică mai ridicată poate afecta endoteliul capilarelor retiniene [1]. De asemenea, studii despre fiziologia retiniană sugerează rolul tensiunii sistemice și al sistemului renină-angiotensină în modificările patologice din cadrul retinopatiei diabetice. Controlul tensiunii arteriale poate evita hiperperfuzia și probabilitatea ca vasele să sufere leziuni, astfel fiind un obstacol în dezvoltarea și progresia retinopatiei diabetice, reducând lezarea celulelor endoteliale, a vaselor și a țesuturilor înconjurătoare datorită hiperperfuziei [188].

În studiul „Real-world evidence of suboptimal blood pressure control in patients with type 2 diabetes”, peste 85% dintre pacienții incluși au atins și au menținut un control suboptimal adecvat al TA. Subgrupurile cu un curs mai nefavorabil de control al nivelului suboptimal al TA au arătat, de-a lungul timpului, rate mai mari de complicații microvasculare și mortalitate prin BCV. Acest studiu a identificat direcții importante pentru a îmbunătăți managementul TA la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 [321]. Hipertensiunea arterială și nivelul colesterolului general în serul sanguin împreună reprezintă între 9 și 10% din riscul de dezvoltare a retinopatiei diabetice proliferative [175].

Studii mai recente, au demonstrat că prevalența retinopatiei diabetice la cei cu tensiune arterială normală este de 5,5%, comparativ cu 10,6%, la persoane cu hipertensiune (>140/90 mmHg sau deja aflate pe medicație antihipertensivă) [337].

S-a stabilit că pacienții diabetici trebuie să evite hipertensiunea sistemică pentru că aceasta din urma exacerbează apariția și progresia retinopatiei [294]. De asemenea riscul relativ de retinopatie diabetică pentru diabeticii care au hipertensiune arterială este 1,7 ori mai mare [64, 263, 327].

Un studiu a constatat că pentru fiecare 10 mmHg de creștere a tensiunii arteriale sistolice, a fost de 1,23 ori risc crescut de retinopatie diabetică și de 1,19 ori risc crescut de retinopatie amenințătoare a vederii [346].

Același studiu a identificat un risc mai scăzut de retinopatie diabetică, odată cu creșterea tensiunii arteriale diastolice. Pentru fiecare creșterea cu 10 mmHg a tensiunii arteriale diastolice a fost de 0,71 ori mai mare riscul relativ de retinopatie diabetică și de 0,65 riscul relativ de retinopatie amenințătoare a vederii [70].

Tratamentul eficient al hipertensiunii arteriale (tensiunea arterială țintă mai mică de 150/85) s-a dovedit a reduce rata de agravare a retinopatiei diabetice cu 34% peste 7,5 ani [160, 263]. În plus, astfel de eforturi de scădere a tensiunii arteriale la hipertensivii diabetici a redus riscul de pierdere a vederii cu circa 47%. O analiză Cochrane a constatat că a existat un efect benefic asupra tratamentului tensiunii arteriale crescute la prevenirea retinopatiei diabetice, dar nu și pentru încetinirea progresiei acesteia [90].

O meta-analiza a revizuit dovezile cu privire la efectul controlului tensiunii arteriale pentru a preveni retinopatia diabetică și/sau pentru a încetini progresia retinopatiei diabetice. Aceasta cercetare a analizat rezultatele a 15 studii clinice randomizate efectuate în principal în America de Nord și Europa, pentru a investiga efectele metodelor de tratament al hipertensiunii arteriale (pe bază de medicamente în 14 studii; schimbarea stilului de viață în 1 studiu) la 4 157 pacienți cu diabet zaharat de tip 1 și 9 512 pacienți cu diabet zaharat de tip 2. Perioada de urmărire a variat de la unu la nouă ani pentru studiile incluse. Studiile respective nu au demonstrat că scăderea tensiunii arteriale ar împiedica dezvoltarea sau agravarea retinopatiei diabetice. Tratamentul pentru reducerea tensiunii arteriale la persoanele cu diabet zaharat este justificat din alte motive de sănătate, dar dovezile disponibile nu justifică reducerea tensiunii arteriale doar pentru profilaxia sau încetinirea progresiei retinopatiei diabetice [90].

La persoanele cu diabet zaharat de tip 2, prezența retinopatiei diabetice semnifică un risc crescut de boală cardiacă, independent de factorii de risc cunoscuți. Datele noastre susțin rolul bolii microvasculare în patogeneza bolii coronariene în diabet [53]. Retinopatia diabetică este un

marker specific al bolii microvasculare în diabetul de tip 2. Nu este clar, însă, dacă prezența retinopatiei diabetice semnifică un risc crescut de boală coronariană. Există studii limitate care au furnizat dovezi neconcludente cu privire la asocierea retinopatiei cu riscul de boală coronariană la persoanele diabetice [165, 306, 318]. Semnele microvasculare ale retinei par să prezică mai puternic riscul de boala coronariană la femei decât la bărbați [322, 331].

Există numeroase studii observaționale conform cărora retinopatia diabetică este asociată cu patologia coronariană [52]. Studiile au arătat că persoanele diabetice cu retinopatie sunt mai susceptibile să aibă rezerve de flux coronarian mai slab și scor colateral coronarian mai mic decât cele fără retinopatie. Mai mult decât atât, retinopatia diabetică a fost, de asemenea, asociată cu grade mai mari de calcifiere coronariană și stenoză arterială coronariană mai difuză și severă [41, 233]. Numeroase studii susțin conceptul că complicațiile micro- și macrovasculare ale diabetului împărtășesc mecanisme patogene comune [165, 266] dincolo de cele legate de factorii de risc. Nu este sigur care pot fi aceste căi (de exemplu, disfuncția endotelială, stresul oxidativ și disfuncția trombocitară), însă un potențial candidat care a dobândit un interes recent implică produsele finale avansate de glicare, care pot provoca leziuni atât micro- cât și macrovasculare în diabet [117]. Cercetări suplimentare sunt clar necesare pentru a elucida mecanismele fiziopatologice exacte care stau la baza dezvoltării complicațiilor micro- și macrovasculare ale diabetului.

Conform altor studii durată diabetului zaharat și controlul glicemic sunt factorii de risc pentru toate formele de retinopatie diabetică. Alți factori, cum ar fi sexul masculin, hipertensiunea arterială, indicele de masă corporală mare, nefropatia, dislipidemia, fumatul și factorii genetici par să influențeze debutul sau progresia retinopatiei diabetice, deși rolul lor este controversat [128, 143, 145].

Prezența retinopatiei diabetice a fost asociată cu un risc crescut de mortalitate totală și evenimente cardiovasculare atât la pacienții diabetici de tip 2, cât și de tipul 1 [85]. Această meta-analiză ale studiilor de cohortă a arătat că prezența oricărui grad de retinopatie diabetică a fost asociată cu risc crescut de mortalitate cauzată de evenimente cardiovasculare (fatale și non-fatale) atât la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, cât și cu diabet zaharat de tip 1. Datele din studiul curent arată că oftalmoscopia poate fi un instrument practic pentru identificarea pacienților care prezintă un risc crescut cardiovascular [85].

Studiul ACCORD, a stabilit ca severitatea retinopatiei s-a dovedit a fi asociată cu riscul de evenimente CV (cardiovasculare), riscul CV a crescut de la 1,5 la persoanele cu retinopatie neproliferativă incipientă la 2,4 la persoanele cu retinopatie severă [114]. La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, s-a dovedit că formele severe de retinopatie diabetică sunt asociate cu prezența

calcificării coronariene [4]. Pe de altă parte, mecanismul fiziopatologic al leziunilor microcapilare retiniene în diabet nu este complet elucidat și există studii care infirmă existența unei diferențe majore între cei cu hipertensiune arterială necorectată și pacienții la care tensiunea arterială este menținută la valori normale [12, 295].

Astfel, profilaxia complicațiilor diabetului zaharat (DZ) ar trebui să includă o examinare ulterioară a altor factori de risc modificabili sau nemodificabili. Referințele contemporane mărturisesc de asemenea importanța altor factori, inclusiv apneea obstructivă de somn, nivelul de prolactină, homocisteină și hormonii țesutului adipos al serului sanguin [10, 14, 305, 325].

În Republica Moldova patru din zece persoane au tensiunea arterială ridicată și doar 23,8% dintre aceștia se află sub medicație pentru hipertensiune arterială [255].

Reducerea marcată a prevalenței și incidenței retinopatiei și a afectării vederii în ultimele decenii reflectă o gestionare îmbunătățită a glicemiei, a tensiunii arteriale și a nivelurilor lipidice. Aceste îmbunătățiri au rezultat din introducerea de noi dispozitive pentru auto-monitorizarea nivelului glicemiei și administrarea de insulină, intervenții chirurgicale (inclusiv vitrectomie), o creștere a conștientizării necesității unui control intens al glicemiei și tensiunii arteriale și implementarea programelor educaționale și de screening [178].

1.3. Complicațiile neurooftalmologice și manifestările clinice

Manifestările neurooftalmologice ale diabetului nu implică numai locații diferite în creier, dar ocupă și un loc important în domeniul neurooftalmologiei. Aceste patologii neurooftalmologice sunt împărțite în patru sisteme: sistemul vizual aferent, reflexele pupilare și acomodative, sistemul eferent, orbita și structurile sale asociate [274]. Diabetul zaharat, fiind un „ucigaș tacit”, în ciuda progreselor înregistrate în terapie, cauzează diverse complicații [251]. Tulburările de flux sanguin și modificările vasculare în circulația oculară la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 pot duce la dezvoltarea retinopatiei diabetice, ocluzia vaselor retiniene, ischemie anterioară nonarteritică, neuropatie optică și sindrom ischemic ocular. Toate patologiiile enumerate pot avea ca rezultat ireversibil pierderea vederii [71].

Papilopatia diabetică

Papilopatia diabetică este o formă atipică de neuropatie ischemica anterioară nonarteritică (NOIAN). Se caracterizează printr-o afectare unilaterală sau bilaterală, întâlnită mai des la persoanele tinere. Oftalmoscopic se manifestă prin edem papilar, hiperemia papilei nervului optic, teleangiectazii, cel mai des cu absența simptomelor vizuale sau cu scăderi ușoare ale acuității vizuale ($\geq 20/50$), pot apărea defecte ale câmpului vizual (scotoame sau defecte altitudinale), acuitatea vizuală se îmbunătățește pe măsura regresării edemului papilar.

Papilopatia diabetică se poate dezvolta la pacienții cu sau fără retinopatie diabetică [42]. Papilopatia diabetică este un factor de risc pentru progresia retinopatiei diabetice și, în cazuri rare, papilopatia poate preceda dezvoltarea NOIA [18].

Primii investigatori au postulat un efect toxic al metabolismului anormal al glucozei asupra nervului optic la persoanele cu diabet; studiile ulterioare au sugerat că papilopatia diabetică poate fi o formă reversibilă de NOIA [281]. Papilopatia diabetică diferă de neuropatia optică ischemică anterioară (NOIA). NOIA apare la vârsta mijlocie și la vârstnici, frecvent la persoanele hipertensive cu sau fără diabet, cu un pronostic rezervat pentru recuperarea funcțiilor vizuale și tardiv apariția palorii papilei nervului optic [153].

O diferențiere clară a acestei entități și NOIAN nu a fost stabilită. În timp ce papilopatia diabetică are un prognostic favorabil și, de obicei, nu necesită tratament, trebuie să se facă distincție între acesta și mai multe procese maligne, cum ar fi edemul papilar secundar presiunii intracraniene crescute [204]. Această afecțiune poate fi diagnosticată greșit sub forma papilomului. În al doilea rând, telangiectazia la nivelul discului optic în papilopatia diabetică poate fi confundată cu neovascularizarea discului optic, ca parte a retinopatiei diabetice proliferative, ceea ce duce la fotocoagulare laser inutilă. Papilopatia diabetică se îmbunătățește spontan într-un an, iar prognosticul vederii este de obicei bun. La majoritatea pacienților, vederea se reface la un nivel de $\geq 20/30$ [104].

Neuropatiile optice ischemice anterioare nonarteritice

Neuropatiile optice ischemice anterioare nonarteritice (NOIAN) acute rezultă din afectarea, prezumată ischemică, a părții anterioare a nervului optic, care este vascularizată în principal de *arterele ciliare posterioare*, în care ischemia este secundară unei afectări neinflamatorii a vaselor de calibru mic [13, 141, 217, 254].

Neuropatia optică ischemică anterioară nonarteritică (NAION) este cea mai frecventă neuropatie optică acută la persoanele de 50 de ani și peste, cu o incidență anuală estimată de la 2,3 până la 10,3 per 100 000 de persoane în Statele Unite [64]. La pacienții cu diabet, se consideră că boala microvasculară diabetică care afectează partea anterioară a nervului optic cauzează ischemia. Deși cauza exactă a NAION rămâne evazivă, etiologia NAION este considerată a fi multifactorială. Factorii de risc propuși includ: predispoziția anatomică a discului nervului optic, patologii sistemice precum hipertensiunea, diabetul zaharat, hiperlipidemia, sindromul de apnee în somn și hipotensiunea nocturnă, efectele secundare ale unor intervenții medicale sau chirurgicale, unele medicamente cum ar fi amiodarona, hemodializa și factori genetici [189, 208, 296]. Asocierea dintre diabetul zaharat și NAION, totuși, este controversată. Cu toate că s-a observat că diabetul zaharat a crescut semnificativ riscul de NAION în unele

publicații, alte studii au găsit doar o corelație neesențială sau chiar nicio asociere între aceste două entități.

Meta-analiza „The Association between Diabetes Mellitus and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy” a studiat asocierea diabetului zaharat cu NAION. În această meta-analiză au fost incluși 2 096 participanți din 12 studii caz-control care au fost grupați pentru o meta-analiză. Rezultatul meta-analizei acestor studii a arătat că diabetul zaharat este asociat cu risc crescut de NAION (Î 95% [1,17-2,30], $p=0,004$). Rezultatele acestei meta-analize sugerează că o creștere a prevalenței NAION poate determina creșterea la nivel mondial a diabetului zaharat [308].

Sindromul ischemic ocular

Sindromul ischemic ocular apare mai frecvent la pacienții cu circulație necorespunzătoare între colateralele arterei carotide interne și externe sau între arterele carotide interne. Este o afecțiune rară, cauzată de hipoperfuzia oculară datorată stenozei sau ocluziei arterelor carotide comune sau interne [137]. Este mai frecventă la bărbații cu vârsta de peste 50 de ani cu arteroscleroză sistemică și poate fi bilaterală până la 20% din cazuri.

În studiul Mizener privind sindromul ischemic ocular, prevalența diabetului zaharat la acești pacienți a fost mult mai mare decât în populația generală comparabilă [219]. Factorii de risc includ vârsta de 50-80 de ani, gen masculin, hipertensiune, diabet zaharat, accident vascular cerebral, boala coronariană și hemodializa. Se poate prezenta cu deteriorarea acuității vizuale și cu dureri oculare. Manifestările clinice sunt variabile, inclusiv glaucom neovascular, pupila slab reactivă, uveită, de asemenea modificări oftalmoscopice așa ca vene dilatate, artere îngustate, exudate dure, microhemoragii, multe din care se regăsesc frecvent în retinopatia diabetică.

Sindromul oculoischemic poate fi dificil de diagnosticat în prezența retinopatiei diabetice datorită suprapunerii semnificative a semnelor clinice. Acest lucru este în concordanță cu Terelak-Borys și colab., unde retinopatia diabetică și ocluzia venei centrale a retinei (OVCR) au fost raportate ca principale, în diagnostic diferențial al sindromului ischemic ocular [278]. Diagnosticul incorect al patologiei subiacente nu numai duce la întârzierea tratamentului sindromului oculoischemic, dar și la intervenții potențial dăunătoare. Subliniem riscul ocluziei arterei centrale a retinei în urma injecțiilor intravitreale la pacienții cu perfuzie compromisă. În astfel de cazuri artera se poate ocluziona chiar și cu o creștere mică a presiunii intraoculare din injecție. Perfuzia redusă retiniană și microaneurismele pot reduce aportul de oxigen la nivelul nervului optic. Dacă nervul optic este lipsit de oxigen prea mult timp, va suferi apoptoză și va provoca o pierdere permanentă a vederii. Ischemia și neuropatia declanșează o cascadă care are ca rezultat eliberarea de factori apoptotici suplimentari care pot afecta alte zone ale retinei. În plus, ischemia induce factori de

hipoxie care promovează angiogeneza și inflamația. Prin urmare, neuropatia optică care rezultă din ischemie este doar un rezultat al aportului scăzut de oxigen [304]. În cazul sindromului de ischemie oculară, Hayreh a constatat că rata afectării arterei carotide interne ipsilaterală a fost severă (>80% ocluzie) la 74% dintre pacienți [210].

Diagnosticarea precoce a ischemiei oculare nu numai dirijează managementul oftalmologic corect, dar și poate salva vieți în prevenirea accidentului vascular cerebral ischemic. Rata medie a accidentului a fost raportată a fi semnificativ mai mare la pacienții cu sindromul ischemic ocular (4% pe an) comparativ cu lotul de control (0,49% pe an) [307].

Rubeoza iriană

Neovascularizarea irisului, cunoscută și sub denumirea de rubeosis iridis, este atunci când vasele de sânge se dezvoltă pe suprafața anterioară a irisului ca răspuns la ischemia retinei. Această afecțiune este adesea asociată diabetului în retinopatia diabetică proliferativă avansată, ocluzia venei centrale a retinei, sindromului ischemic ocular. Aceste noi vase de sânge pot acoperi zona trabeculară și pot da naștere glaucomului neovascular.

Modelul de distribuție a neovascularizării irisului poate varia. În mod caracteristic se găsește în jurul marginii pupilare în diabetul zaharat și la nivelul unghiului și rădăcinii irisului în sindromul oculoischemic. Datorită suprapunerii simptomelor clinice, diagnosticul de rubeoză necesită o înaltă vigilență față de diagnosticele diferențiale. Caracteristici sugestive pentru o alternativă cauză principală a rubeozei la un pacient cu retinopatie diabetică, includ controlul bun al glicemiei, retinopatia diabetică incipientă și asimetrie marcată a patologiei oculare contralaterale. Acest lucru este în concordanță cu raportul lui Oller și colab., care au descris sindromul oculoischemic și ulterior rubeoză iridis datorită unei stenoze carotide de grad înalt și au subliniat importanța imagisticii vasculare la acești pacienți [237].

În studiul lui Miller este relevat faptul că neovascularizarea irisului poate fi semn clinic asociat cu stenoza severă a arterei carotide [47].

În studiu prospectiv al etiologiei rubeozei iriene, diabetul a depășit etiologia rubeozei urmată foarte îndeaproape de ocluzia venei centrale a retinei și de hipertensiunea arterială. De asemenea, s-a remarcat în câteva cazuri de uveită cronică și decolarea de retină de lungă durată. Aproximativ 70% dintre populația studiată a prezentat o presiune intraoculară ridicată ceea ce favorizează apariția glaucomului neovascular [259].

Într-un alt studiu retinopatia diabetică a fost principala cauză a rubeozei iriene urmată de OVCR și de sindromul ischemic ocular în rândul pacienților coreeni. Caracteristicile clinice ale rubeozei iriene diferă în funcție de etiologie. S-a raportat că factorii de angiogeneză produși de retina hipoxică pot facilita neovascularizarea irisului și a structurilor unghiulare, inclusiv a rețelei

trabeculare. În primele etape ale bolii, neovascularizarea irisului și a unghiului (rubeosis iridis) s-ar putea să nu afecteze fluxul de umoare apoasă. Cu toate acestea, în stadiile avansate, presiunea intraoculară (IOP) poate crește, ceea ce duce la dezvoltarea glaucomului neovascular [151].

Glaucomul neovascular

Conform studiilor populaționale, prevalența glaucomului neovascular variază între 0,20% și 0,55% [15, 228]. Cel mai important factor în patogeneza glaucomului neovascular este ischemia segmentului posterior [37]. Glaucomul neovascular (GNV) este o complicație frecventă asociată cu retinopatii ischemice precum ocluzia venei retiniene (OVCR) și retinopatia diabetică. Procesul bolii este dificil de dirijat și de tratat și duce adesea la pierderea vederii [48]. Mecanismul exact prin care neovascularizarea și ulterior pierderea vederii se dezvoltă la pacienții cu retinopatie diabetică și OVCR rămân necunoscute, dar cei trei factori (staza, deteriorarea vaselor și hipercoagulabilitate) implicați în trombogeneză, au fost descriși la pacienții cu glaucom neovascular [191].

Studiile au arătat o asociere mare între diabet și glaucom neovascular, retinopatia proliferativă fiind cauza principală a acestui tip de glaucom secundar. Între 32% și 43% dintre cazurile de glaucom neovascular sunt cauzate de retinopatia diabetică proliferativă. Neovascularizarea irisului, un precursor timpuriu al glaucomului neovascular, este frecvent întâlnită la pacienții cu diabet de lungă durată slab controlat [201].

Hipoxia la nivelul retinei și a altor țesuturi oculare determină o expresie crescută a factorului de creștere endotelial vascular (VEGF), care stimulează formarea de noi vase în iris sau în unghiul camerei anterioare. Glaucomul neovascular necesită o intervenție agresivă pentru a scădea presiunea intraoculară cu medicamente, urmată de o intervenție chirurgicală [289]. Regresiunea neovascularizării în urma fotocoagulării laser panretiniene poate apărea dacă este tratată timpuriu [102, 252].

În rândul pacienților din Arabia Saudită, cauza glaucomului secundar a fost RD (56,1%), urmată de OVCR (26,4%) și detașare de retină (3,6%) [6]. Liao și colab. au raportat că în China, RD a fost principala cauză (39,7%) a glaucomului neovascular, urmată de OVCR (22,9%). Aceste rezultate sugerează că etiologia glaucomului secundar poate varia în rândul populațiilor [195]. Pacienții cu retinopatie diabetică proliferativă care dezvoltă rubeoza iriană sunt tratați cu fotocoagulare panretinală sau/și injecție intravitreală anti-VEGF și cu tratament antiglaucom [270].

Ocluzia venei retiniene

Se crede că patogenia ocluziei venei retiniene urmează principiile triadei lui Virchow pentru trombogeneză, care implică leziuni ale vaselor, stază și hipercoagulabilitate. Deteriorarea

peretelui vasului retinian din ateroscleroză modifică proprietățile reologice în venă, contribuind la stază, tromboză și, prin urmare, ocluzie [156].

Ocluzia venei retiniene (OVR) este cea mai frecventă boală vasculară a retinei după retinopatia diabetică și este una dintre cauzele majore ale deficienței de vedere la nivel mondial [148, 176].

OVR se clasifică în centrală (OVCRa) și OVR de ram, în funcție de locul de obstrucție, iar aceste două subtipuri diferă în ceea ce privește cursul clinic și prognosticul vizual [61, 138]. De remarcat, patogeneza OVR nu este încă înțeleasă în totalitate și nu este clar dacă mecanismele care stau la baza OVCR și OVR de ram sunt similare [183].

Ocluzia venei centrale a retinei (OVCR) este o boală vasculară retiniană care duce adesea la o pierdere vizuală semnificativă [284].

Studiile estimează că prevalența variază de la 0,1% la 0,8% și că incidența cumulativă de 15 ani al OVCR, este observată la toate grupele de vârstă, cu o incidență crescândă cu vârsta înaintată [49, 179, 269].

Multe studii au confirmat o prevalență mai mare a diabetului zaharat la pacienții cu OVCR [182]. Cel mai puternic factor de risc pentru ocluzia de ram a venei centrale a retinei este hipertensiunea arterială, dar asociații au fost raportate și cu diabetul zaharat, dislipidemia, bolile renale și la fumători [49, 328]. Potrivit studiilor, diabetul zaharat coexistă la un nivel de 10-34% dintre pacienții cu OVCR. Pacienții cu diabet zaharat prezintă un risc mai mare de a dezvolta ulterior OVCR forma ischemică și neovasculară [81]. OVCR ischemică, prezintă, în general, o acuitate vizuală mai redusă. Forma ischemică a OVCR poate apărea din cauza leziunilor ischemice la nivelul retinei, edemului macular, hemoragiei vitreene, neovascularizării retiniene și/sau a glaucomului neovascular. Există o scădere a calității vieții asociată cu acuitatea vizuală scăzută [278].

Studiul „Influence of diabetes and diabetes type on anatomic and visual outcomes following central vein occlusion”, sugerează nu numai faptul că diabetul zaharat crește probabilitatea neovascularizării retiniene și necesitatea lasercoagularii retiniene panfoto la pacienții cu OVCR, dar și faptul că tipul de diabet este un indicator important al rezultatelor oculare cheie. Pacienții cu diabet zaharat de tip 1 au prezentat un risc de opt ori mai mare pentru dezvoltarea neovascularizării după OVCR, comparativ cu pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și de două ori fiind mai susceptibili de a urma tratament prin lasercoagulare panfoto [268].

Pronosticul ocluziei venei retiniene este variabil. Mulți pacienți cu ocluzie de venă retinală au un prognostic bun, un studiu arată că jumătate au revenire la 20/40 vedere sau mai

mult în 6 luni, fără tratament. Neovascularizarea retinei s-a dezvoltat într-o treime din ochii netratați cu OVCR [213]. Prognosticul vizual este mai rău pentru pacienții cu ocluzia venei centrale, decât la pacienții cu ocluzie de ram a venei centrale a retinei [123]. Acuitatea vizuală la momentul prezentării este un indicator puternic al calificării finale a acuității vizuale al pacientului. Un studiu randomizat al utilizării tratamentului cu laser pentru ocluzia venei centrale a retinei, a raportat ca 65% dintre ochii pacienților au menținut 20/40 de vedere sau mai bine dacă acuitatea la momentul prezentării a fost de 20/40 sau mai mult, dar numai 1% a atins acest nivel dacă acuitatea a fost inițial 20/200 sau mai slabă [123].

Ocluzia arterei centrale a retinei

Ocluzia arterei centrale a retine (OACR) este devastatoare pentru analizatorul vizual. Această complicație este o urgență oftalmologică, deoarece artera centrală a retinei asigură cu sânge straturile interne ale retinei, iar obstrucția acestei artere produce ischemia retinei, aceasta fiind o necroză totală gravă, deoarece circulația este de tip terminal în acest teritoriu de vascularizare, fără artere colaterale. Ischemia netratată pe o perioadă mai îndelungată de 60-90 min duce la necroză severă, cu pierderea vederii. Se manifestă prin scăderea bruscă, nedureroasă a acuității vizuale, de obicei la un singur ochi. Oftalmoscopic este prezent semnul de „cireșă maculară”, retina în jurul foveei este ischemică, arterele îngustate pronunțat. Vasculopatia survine în urma afectării fluxului sanguin, cu sau fără emboli [140].

Factorii de risc ai OACR includ hipertensiunea arterială, ateroscleroza carotidiană, patologia cardiacă, boala coronariană, accidentele vasculare cerebrale și diabet zaharat [140]. Rata de incidență a OACR este 1,64 la 100 000 persoane pe an și ocluzia de ram a ACR, rata de incidență este 4,99 la 100 000 de persoane pe an [45]. Ocluzia arterială retiniană este o problemă oculară emergentă importantă datorită pierderii acute de vedere și a riscului ulterior crescut de AVC sau de sindrom coronarian acut [43, 118]. Analogic unui AVC, OACR are aceiași factori de risc și etiologici cu AVC, cea mai frecventă etiologie fiind o embolie, care rezultă de obicei din artera carotidă [229].

Hayreh și Zimmerman au constatat că 71,5% dintre ochii cu OACR au o acuitate vizuală de 20/400 sau mai puțin [139]. Prin urmare, vizitele frecvente pentru a monitoriza acuitatea vizuală și pentru a evalua factorii de risc pentru a evita un AVC sunt necesari la acești pacienți.

Ateroscleroza este cauza de bază a ocluziei arterei retiniene centrale, reprezentând aproximativ 80% dintre cazuri. Incidența afecțiunii crește odată cu vârsta și este accelerată de hipertensiune și diabet zaharat. Alți factori de risc includ colesterolul seric crescut cu lipoproteine cu densitate mică, obezitatea, fumatul și un stil de viață sedentar [167]. Embolia arterială este prezentă în proporție de 20% până la 40% de cazuri de OACR [139]. OACR este

asociată cu complicații precum neovascularizarea oculară. Rata de apariție a neovascularizării la ochii în OACR variază de la 3,0% la 18,8% în studiile efectuate în ultimii 35 de ani, la 2 ani de la diagnosticul OAC [282]. Cu vizite frecvente, multe cazuri de neovascularizare oculară pot fi gestionate din timp cu tratamente precum fotocoagularea panretinală și Anti-VEGF [275].

Rudkin și colab. au concluzionat că, din moment ce neovascularizarea apare precoce, ar trebui să fie necesare programări regulate de urmărire, în special în primele 4 luni [271].

Neovascularizarea oculară (NVO) este o complicație importantă a OACR și este o complicație mai puțin frecventă a ocluziei de ram a ACR. Pacienții cu OACR, în special cei cu diabet zaharat tip 2, trebuie monitorizați atent timp de primele 6 luni pentru NVO [161].

Asocierea dintre diabet zaharat și ocluziile arteriale retiniene se bazează pe modificări macrovasculare, cum ar fi ateroscleroza arterei carotide, care este asociată cu formarea emboliei, și modificări microvasculare, cum ar fi îngustarea arteriolară a retinei și contribuie la formarea ocluziei arteriale retiniene [136, 250]. Managementul și screeningul bolilor oculare asociate diabetului zaharat sunt esențiale, iar examinările regulate rămân strategia cheie pentru reducerea impactului pierderii de vedere legate de diabet [222].

Retina este o parte abordabilă a creierului, o parte integrantă și ușor accesibilă a sistemului nervos central. Timp de peste un secol, experimentele retiniene au ajutat la elucidarea mecanismelor fundamentale ale funcției creierului [91].

Studiul „The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy”, afirmă că retinopatia diabetică este o patologie complexă în care se afectează atât elementele neuronale cât și cele vasculare ale retinei [19].

Tot mai multe studii demonstrează că interacțiunile complexe dintre mai multe tipuri de celule, și anume celulele neuronale, gliale și vasculare, sunt esențiale pentru menținerea unui flux de sânge cerebral adecvat, necesar pentru funcționarea normală a creierului și supraviețuire. Retina face parte din sistemul nervos central, iar proprietățile vasculare ale retinei sunt similare cu cele din creier. Interacțiunile dintre mai multe tipuri de celule din retină joacă, de asemenea, un rol important în menținerea homeostazei tisulare, iar afectarea interacțiunilor poate contribui la apariția și/sau progresia bolilor retiniene [316].

Noile idei privind fiziologia retinei sugerează că disfuncția retinei asociată diabetului poate fi privită ca o schimbare a unității neurovasculare a retinei. Unitatea neurovasculară se referă la relația fizică și biochimică dintre neuroni, glie și vascularizarea specializată și interdependența strânsă a acestor țesuturi în sistemul nervos central. Această asociere intimă a gliei cu neuronii permite homeostazia energetică și reglarea neurotransmițătorilor. Mai mult, interacțiunile dintre celulele gliale, pericit și celulele neuronale promovează formarea barierelor

hematoencefalice, care controlează fluxul de lichide și metaboliți transmise de sânge în parenchimul neural [135, 298]. Condițiile neurodegenerative, cum ar fi AVC, boala Alzheimer, scleroza amiotrofică și boala Parkinson modifică unitatea neurovasculară, cu modificări ale funcției neuronale și a metabolismului neurotransmițător și pierderea barierei hemoencefalice [80, 226, 349].

Dacă unitatea neurovasculară este implicată în diabet, atunci noile direcții terapeutice abordează atât disfuncția vasculară cât și degenerarea neurală. Arhitectura retinei conferă caracteristicile unității neurovasculare. Unitatea neurovasculară include astrocitele și celulele Müller, iar neuronii, celulele amacrine și ganglionare care se află în imediata apropiere a segmentelor microvasculare care furnizează oxigen și nutrienți. Cuplarea strânsă a unităților neurovasculare este prezentată de autoreglarea fluxului sanguin vascular retinal de nivelurile de metaboliți locali (nivelul lactatului și presiunea parțială a oxigenului și dioxidului de carbon) și celulelor gliale, care sunt cuplate metabolic pentru a sprijini generarea impulsurilor electrochimice ca răspuns la stimularea cu lumină, substanțele nutritive și oxigenul se difuzează din vasele coroidale prin stratul de celule epiteliale pigmentate [256].

Pe lângă anomaliile vasculare, în diabet sunt și modificări neurosenzoriale. Majoritatea neuronilor retinei și a celulelor gliale sunt modificați concomitent cu dezvoltarea leziunilor microvasculare și sunt progresiv afectați de agravarea retinopatiei. Aceste modificări includ defecte biochimice, cum ar fi controlul deteriorat al metabolismului glutamatului (neurotransmițătorul major), precum și pierderea activității sinaptice a dendritelor [110, 119].

Apoptoza neuronilor, în principal în celulele ganglionare și în straturile nucleare interne, și activarea celulelor microgliale care pot proteja retina de leziuni contribuie la răspunsul inflamator. Retinopatia diabetică include activitate electrică redusă și modificări ale fibrelor nervoase. Deși deficiența microcirculatorie este semnul clasic al retinopatiei diabetice, există dovezi emergente care sugerează că neurodegenerarea retinei este un eveniment timpuriu în patogeneza retinopatiei diabetice [19, 101, 343]. Relația dintre retinopatie și neuropatie este mai puțin studiată. Împreună cu afectarea sensibilității corneene și inervației autonome a pupilei, precum și alterarea funcției retiniene, indică faptul că diabetul cauzează denervarea senzorială a analizatorului optic. Astfel, deși structura neuronală retiniană diferă de sistemul senzorial periferic, retinopatia diabetică se aseamănă cu neuropatia senzorială periferică diabetică. Controlul metabolic și al tensiunii arteriale au redus incidența retinopatiei diabetice și a deficienței de vedere și rămân ca bază pentru controlul retinopatiei și altor complicații ale diabetului.

Deteriorarea sistemului nervos central este o complicație frecventă a diabetului, dar importanța sa clinică este încă subestimată. Fiziopatologia exactă a disfuncției centrale nu este clară, dar pare multifactorială, implicând factori vasculari și metabolici, similară cu patogeneza neuropatiei periferice diabetice [28]. Studiile anterioare au scos la iveală date noi cu privire la manifestările centrale ale diabetului, dar nu au permis o analiză comparativă cuprinzătoare a disfuncțiilor neuronale periferice și centrale [28].

Disfuncția parasimpatică, caracterizată în principal prin teste de ritm cardiac, se dezvoltă mai devreme în cursul diabetului, iar neuropatia senzorială afectează predominant membrele inferioare. Insuficiența căilor vizuale este considerată un semn precoce în rândul modificărilor funcției vizuale electrofiziologice [171, 241].

Încă nu este clar dacă există similitudini între manifestările neuronale centrale și periferice alterate ale neuropatiei diabetice. În studiul „Impairment of visual evoked potentials: an early central manifestation of diabetic neuropathy?”, prelungirea latențelor P100 a potențialelor evocate vizuale pentru ambii ochi a fost asociată cu neuropatie autonomă parasimpatică și neuropatie senzorială a membrelor inferioare. Aceste date pot sugera că o deteriorare a potențialelor evocate vizuale trebuie considerată ca o manifestare centrală timpurie a neuropatiei diabetice [319].

Neuropatia periferică diabetică (NDP) este o afecțiune debilitantă care afectează aproximativ 50% dintre pacienții diabetici. Simptomele NDP includ amorțeală, furnicături sau dureri la nivelul brațelor și picioarelor. Pacienții cu amorțeală pot să nu fie conștienți de traumatismele piciorului, care s-ar putea transforma într-un ulcer al piciorului. Dacă este lăsat netratat, acest lucru poate necesita în cele din urmă amputarea. În prezent, singura metodă de examinare directă a nervilor periferici este de a efectua sensibilitatea sau biopsiile nervului sural/peroneal, care sunt incomode și invazive. Metodele indirecte includ testarea senzorială cantitativă (evaluarea răspunsurilor la căldură, frig și vibrații) și electrofiziologia nervoasă. Studiul „Ophthalmic markers of diabetic neuropathy” a investigat posibilitatea folosirii unei game de markeri oftalmici pentru a evalua NDP. Structura straturilor retiniene și funcția vizuală pot fi evaluate utilizând tomografia în coerență optică și respectiv perimetria. Aceste tehnici au fost folosite pentru a demonstra că NDP este asociată cu subțierea stratului de fibre nervoase retiniene și pierderea câmpului vizual periferic [94].

Un alt studiu indică, de asemenea, că structura retinei și funcția vizuală pot oferi, în mod ipotetic, indicatori timpurii valoroși și ușor accesibili pentru neuropatie în altă parte a corpului [287]. Incidența problemelor microvasculare, cum ar fi retinopatia și nefropatia, precum și neuropatia, este strâns legată de controlul glicemic și de durata bolii, atât în formele de tip 1 cât

și în cele de tip 2. Factorii de risc precum hiperglicemia, hipertensiunea și dislipidemia joacă un rol puternic în incidența lor. Adevărata prevalență a NDP este incertă, deoarece datele raportate au fost obținute din proiectări de studii variate [125].

În plus, rapoartele epidemiologice se concentrează, în principal, pe persoanele care au căutat îngrijiri medicale pentru starea lor, lăsând deschisă posibilitatea unui număr semnificativ suplimentar de bolnavi care nu au participat la evaluare și îngrijire. Această incongruență potențială este evidențiată de un raport epidemiologic care a indicat neuropatia periferică diabetică existentă la 20% din comunitate în general, și la 30% dintre pacienții care se adresează la spitale [215].

Alte studii au raportat o prevalență de până la 14%, altele de 54%, cu discrepanța explicată prin diferențele dintre populațiile de studiu și testele utilizate pentru evaluarea neuropatiei. O mare parte din volumul retinei este format din elemente neurale, deși conține și componente gliale și vasculare. Retina este extrem de activă metabolic și consumă procentul cel mai mare de oxigen per greutate din orice țesut uman [215].

Parravano și colegii au sugerat că reducerea sensibilității retiniene la persoanele cu diabet ar putea avea legătură cu disfuncția căii magnocelulare, ceea ce indică faptul că această cale poate fi mai susceptibilă la deteriorare în condițiile hiperglicemice. Autorii au sugerat, de asemenea, că aceste modificări funcționale vizuale pot fi rezultatul pierderii neuronale, ceea ce presupune că neuropatia, mai degrabă decât vasculopatia, este principalul mecanism de bază [242, 315].

În ultimele decenii a devenit clar că neuropatia nu este o entitate clinică separată, ci o componentă a mai multor complicații conexe. Deși consecințele funcționale ale neuropatiei sunt bine definite în diferite sisteme de organe, relația modificărilor din rețelele sistemului neuronal este încă slab documentată. Evaluarea potențialelor modificări comune ale diferitelor funcții neuronale la pacienții cu neuropatie diabetică poate oferi noi considerente patogenetice și diagnostice. Studiile au găsit o relație între latența potențialelor evocate vizual și funcția neuronală periferică [31]. Este cunoscut faptul că pacienții cu diabet dezvoltă neuropatie periferică și autonomă. Recenziile recente au sugerat că ar putea suferi și SNC [89]. NDP este una dintre cele mai frecvente complicații pe termen lung ale diabetului și este principalul factor predispozant pentru ulcerări ale piciorului, amputarea extremității inferioare și deces. NDP a fost clasificată pe scară largă drept complicație microvasculară a diabetului, iar deteriorarea microvasculară, urmată de alimentarea afectată a nervilor periferici, poate contribui la demielinizare și degenerare axonală. Cu toate acestea, puține studii au documentat în mod specific o legătură între disfuncția microvasculară și NDP [89, 116].

Microvascularizarea retiniană oferă un mijloc direct de vizualizare a microcirculației sistemice, iar modificările vasculare ale retinei reflectă efectele dăunătoare ale hiperglicemiei asupra microcirculației sistemice. Studiile anterioare au raportat o asociere între semne de retinopatie diabetică (de exemplu, microaneurisme și hemoragii) și un risc crescut de NDP sau amputare a extremității inferioare. Cu toate acestea, semnele RD reprezintă o manifestare relativ târzie a bolii microvasculare la ochi [230].

Noile estimări cantitative ale structurii microvasculare retiniene, cum ar fi calibrul vascular retinal s-au dovedit că informează procesele preclinice timpurii și preclinice în fiziopatologia diabetului. Până în prezent, există date solitare despre asocierea dintre acești parametri vasculari retinieni măsurați cantitativ și NDP [54, 279]. Dilatarea calibrului arteriolar retinal a fost asociată cu NDP măsurat în mod obiectiv într-o populație asiatică multiethnică cu diabet [273].

Anomaliile arteriolare ale retinei, inclusiv măsurările cantitative, au fost asociate în mod independent cu NDP la persoanele cu diabet. Aceste descoperiri susțin o ipoteză de lungă durată, că disfuncția microvasculară precoce este prezentă la pacienții diabetici cu NDP. Odată cu validarea suplimentară, de numeroase studii, acești markeri oftalmici ar putea deveni ca mijloace de screening rapid, nedureros, neinvaziv, sensibil, reiterativ, rentabil și accesibil clinic pentru depistarea timpurie, diagnosticul, severitatea stadializării și monitorizarea progresiei NDP. Privind spre viitor, această cercetare poate deschide calea pentru un rol extins pentru profesiile oftalmice în managementul diabetului [71].

1.4. Evaluarea ultrasonografică a arterelor carotide la pacienții cu retinopatie diabetică

Diabetul zaharat are influență importantă asupra sistemului vascular, prin complicațiile ateromatoase responsabile de creșterea morbidității și a mortalității. Vasele retiniene pot fi măsurate și testate prin mijloace noninvazive. Prin urmare, autorii diverselor studii au încercat de-a lungul deceniilor să identifice modificările precoce ale vaselor retiniene în diabet și să stabilească dacă acestea ar putea informa despre dezvoltarea retinopatiei și a altor complicații. Noile tehnici de măsurare au venit constant, iar altele sunt în curs de dezvoltare. The National Institutes of Health a convocat un workshop în 2011, la Bethesda, Maryland, intitulat „Seeing the Development of Diabetes Complications: Retinal Vessels as Biomarkers”. Prezentările și discuțiile din atelier, au demonstrat că până în prezent, schimbările în calibrul vascular al retinei par a fi printre primele modificări detectate în diabet. În plus, modificările calibrului vascular au implicații relevante pentru fiziopatologia afectării vasculare observate la nivelul ochilor și în alte

sisteme de organe. Astfel, îndeplinesc cerințe importante pentru a fi cercetați ca biomarkeri ai complicațiilor diabetului [152].

Un alt studiu a remarcat că retinopatia, este un marker preclinic pentru anomalii structurale microvasculare ale circulației retiniene, care s-au dovedit că prezic în mod independent evenimente macrovasculare viitoare, incluzând AVC și bolile coronariene [51, 68]. Există o prevalență și incidență globală a diabetului zaharat. Hiperglicemia prelungită poate duce atât la deteriorarea macrovasculară, cum ar fi ateroscleroza arterei carotide cât și la leziuni microvasculare, cum ar fi îngustarea arteriolară a retinei și ar putea contribui la ocluzia arterei retiniene (RAO) [44]. Ultrasonografia Doppler-Duplex a vaselor intra-extra-craniene este o metodă importantă de examinare a vaselor cerebrale și retiniene. Principiul efectului Doppler se bazează pe faptul că ultrasunetele emise de un transductor, ajungând la nivelul de separare a doua medii cu densitate diferită sunt reflectate. Structurile în mișcare modifică frecvența undei reflectate în funcție de viteza lor de deplasare. Imagistica Doppler color permite măsurarea vitezei fluxului de sânge în vasele mici ale globului ocular. Cele mai frecvent evaluate sunt fluxurile în: artera oftalmică, care este prima ramură a arterei carotide interne, artera centrală a retinei și arterele ciliare posterioare. Analiza modificărilor hemodinamice în vasele retrobulbare pot furniza informații importante privind circulația în diabet și contribuie la răspunsul la întrebarea dacă există o relație între evoluția diabetică și modificările observate în fluxul de sânge în vasele globului ocular [243]. Și viceversa, modificările vasculare care apar la nivelul creierului apar și la nivelul globului ocular, dând naștere la diferite manifestări oftalmologice. Cercetarea plăcilor de ateroscleroză prin examen ecografic vascular al sistemului carotidian are rolul de a vizualiza și determina gradul de stenozare vasculară pentru a evalua riscul pentru careva evenimente vasculare, precum ictusul și infarctul miocardic [106, 129, 187].

Încă la începutul anilor '90, Beker și colab. au descris pe baza datelor rezultatelor din studiul ARIC importanța măsurării grosimii intimei medii a arterei carotide (CIM). Grosimea medie a peretelui carotidian a fost de 0,5-1 mm, la ambele sexe, la nivelul carotidei comune. S-a arătat că grosimea peretelui crește cu aproximativ 0,015 mm pe an la femei, respectiv cu 0,018 mm pe an la bărbați la nivelul bifurcației carotidiene [64, 92]. Relația între valoarea CIM și riscul de evenimente vasculare este liniară pornind de la o valoare de 0,9 mm [24, 64].

Ghidul de HTA al Societății Europene de Cardiologie din 2007, revizuit în 2018, acceptă o valoare a CIM medie de peste 0,9 mm ca afectare de organ țintă, de asemenea, se consideră că o valoare a $CIM \geq 1,5$ mm, sau o creștere focală a peretelui vascular cu mai mult de 0,5 mm sau cu mai mult de 50% față de valoarea CIM a zonelor învecinate poate fi considerată „placă” [64, 108, 122].

Tulburările fluxului sanguin și modificările vasculare ale circulației oculare la pacienții cu diabet zaharat tip 2 pot duce la retinopatie diabetică, ocluzie a vaselor retiniene, neuropatie optică ischemică anterioară nonarteritică și sindrom ischemic ocular. Toate condițiile enumerate pot duce la pierderea ireversibilă a vederii. Întrucât datele privind hemodinamica oculară la pacienții cu retinopatie diabetică sunt contradictorii, patogeniza acestor complicații nu este pe deplin elucidată [86, 203]. La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, s-a raportat că formele severe de retinopatie diabetică sunt asociate cu o grosime mărită a intimă-medie carotidiană [11].

Boala aterosclerotică implică o fază subclinică prelungită, fiind adesea detectată doar într-un stadiu avansat sau după un eveniment CV. Metodele noninvazive, cum ar fi ultrasonografia arterială, sunt utilizate pentru a detecta și cuantifica ateroscleroza și s-au dovedit a fi un test de screening util pentru predicția evenimentelor CV viitoare. Acum este în general acceptat faptul că prezența și povara plăcilor de carotide în comparație cu cea a CIM-ului carotidian are o precizie de diagnostic mai mare pentru predicția evenimentelor viitoare de CV [113, 227, 288]. Mai multe studii au arătat că pacienții cu diabet zaharat tip 1 aveau un CIM carotidian crescut semnificativ în comparație cu subiecții nondiabetici [300].

Atât CIM, cât și frecvența plăcilor au fost raportate a fi crescute la copii, adolescenți și adulți cu diabet zaharat de tip 1, comparativ cu subiecții de control sănătoși de aceeași vârstă și sex [78], deși datele referitoare la plăcile aterosclerotice la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sunt foarte rare.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, retinopatia diabetică este un factor de risc independent asociat cu prezența plăcilor la subiecți fără boală CV anterioară [5, 79]. La acești pacienți, s-a descris recent că ateroscleroza carotidă este, de asemenea, un factor de risc independent pentru AVC [334].

În studiul, care a inclus un eșantion mare de pacienți cu diabet de tip 1 și un grup de control adaptat la vârstă și sex de participanți fără diabet, frecvența plăcilor de carotide a fost semnificativ mai mare la pacienții cu diabet de tip 1. Acest studiu a stabilit că în afară de alți factori de risc cardiovasculari cunoscuți, prezența RD avansată a fost un predictor independent al prezenței plăcilor carotidiene și a sarcinii aterosclerotice în diabet zaharat de tip 1. Sunt disponibile mai puține informații cu privire la prezența plăcilor aterosclerotice la pacienții cu diabet zaharat tip 1, precum și la asocierea acestuia cu prezența de retinopatie diabetică. Într-un studiu realizat de Distiller și colab. la 148 de pacienți cu diabet de tip 1 (vârsta medie de 48 de ani și durata medie a diabetului de 26 de ani), prevalența plăcilor a fost de 18,9%. În acest studiu s-a raportat că RD este asociat independent cu prezența plăcilor aterosclerotice [88]. În plus,

Ogawa și colab. [235] au descris o frecvență a plăcilor aterosclerotice de 28,8% la un grup de 73 de pacienți cu diabet zaharat de tip 1 (vârsta medie de 38 de ani) cu debut lung.

Datele legate de prezența și extinderea plăcilor pe arterele carotide la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 sunt mai vaste și mai des studiate [27]. La acești pacienți, a fost descrisă o prevalență ridicată a prezenței plăcilor aterosclerotice carotide în comparație cu subiecții sănătoși [39]. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, studiile au descris anterior că RD este un factor de risc independent asociat cu prezența plăcilor carotide la subiecții fără boli cardiovasculare anterioare [5, 79].

Mai exact, proporția de plăci carotide la pacienții cu diabet de tip 2 cu retinopatie diabetică a fost mai mare decât la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 fără retinopatie diabetică. În plus, pacienții cu retinopatie diabetică au avut o ateroscleroză mai pronunțată [299]. Mai mult, pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și stadiile avansate de retinopatie au plăci aterosclerotice stenotice mai frecvent decât pacienții cu retinopatie incipientă [79]. Constatarea studiului că CIM carotidian este într-o asociere puternică cu retinopatia diabetică este în concordanță cu rezultatele studiului de risc de ateroscleroză în comunități (ARIC). Cu toate acestea, Studiul de Sănătate Cardiovasculară (CHS) nu a arătat o relație între ateroscleroza precoce și retinopatia diabetică. Diferența este probabil explicată de diferențele de vârstă ale populațiilor studiate (studiu ARIC: vârstă de 51-72 de ani, CHS: 69-102 ani). Cu toate acestea, în studiul CHS, cei cu boală coronariană clinic evidentă au arătat o asociere puternică cu retinopatia diabetică. Mai mult, în ultimul studiu, deși prevalența retinopatiei diabetice a crescut cu o creștere a CIM până la 1,78 mm, aceasta nu a atins semnificație statistică, probabil datorită numărului mic de subiecți cu retinopatie diabetică (n=80). Un studiu anterior pe pacienți diabetici de tip 1 tineri a raportat că ateroscleroza carotidă a fost asociată cu retinopatie diabetică. Același studiu la subiecții diabetici de tip 2 a arătat că CIM carotidian a avut o asociere puternică cu retinopatia diabetică chiar și după ajustarea privind vârsta, durata diabetului și nivelul de HbA1c [180, 339].

Modificările hemodinamice la nivel de retină diabetică și a coroidului au fost în centrul atenției. Ca și în alte paturi vasculare, fluxul sanguin ocular se măsoară ca viteza fluxului de sânge înmulțit cu aria secțiunii transversale. Rapoartele despre anomaliiile fluxului sanguin ocular în diferitele stadii ale retinopatiei diabetice prezintă unele abateri semnificative, însă natura exactă a acestor abateri este oarecum controversată și poate fi atribuită varietății de tehnici utilizate pentru a măsura fluxul sanguin retinian [75, 247].

Examinarea vaselor oculo-orbitare este realizată printr-o tehnică similară cu cea a examinării bidimensionale a globului ocular. Este vorba despre o reprezentare punct cu punct a fenomenelor circulatorii suprapuse pe imaginea ecografică, într-un sector determinat. Scala

culorilor arată pe de o parte sensul fluxului sanguin în raport cu sonda și, pe de altă parte, viteza sa. Artera oftalmică este așezată lateral și inferior față de nervul optic. Are un flux cu rezistență redusă similar cu cel din carotida internă și prezintă următoarele valori ecografice în normă: $V_{\max}$ sistolică 30 ± 4 cm/s, $V_{\max}$ diastolică - 7,5 cm/s și IR - 0,75.

Numeroase studii care utilizează Color Doppler imaging (CDI) au arătat o scădere a vitezei de curgere retrobulbară, o creștere a rezistenței sau o combinație a acestor două procese în RD. Aceste rezultate au fost atribuite modificărilor vasculare fiind legate de diabet atât în vascularizarea retinală, cât și în coroidă, adică conceptul de „cororoidopatie diabetică” [23, 239]. Numeroase studii au raportat PSV, EDV și RI reduse la vasele retrobulbare, în timp ce altele au raportat creșterea PSV, EDV și RI în aceste vase, inclusiv în artera oftalmică, artera retiniană centrală și artera ciliară scurtă posterioară la pacienți diabetici fără sau cu retinopatie [21, 220, 338]. Analiza Doppler color a vaselor oftalmice a fost propusă ca un instrument promițător în diagnosticul diferitelor boli ale ochilor. Imagistica Doppler color (CDI) permite oftalmologilor să examineze fluxul sanguin ocular, chiar și în prezența opacităților oculare dense care împiedică o vedere directă asupra segmentului posterior.

Comparativ cu angiografia cu fluoresceină, CDI permite evaluarea fluxului sanguin ocular într-un mod noninvaziv. În încercarea de a obține o evidență a modificărilor hemodinamice la vasele retrobulbare, o meta-analiză a efectuat o revizuire a literaturii pentru a cuantifica PSV, EDV și RI ale arterelor oftalmice, arterei centrale a retinei și ale arterelor ciliare scurte posterioare la pacienții cu diabet zaharat fără sau cu retinopatie, pentru a evalua potențialul de monitorizare a imaginii Doppler color în progresia diabetului și a retinopatiei diabetice. În această meta-analiză, s-a evaluat circulația retrobulbară folosind imagini Doppler color la pacienții diabetici. Imagistica Doppler color este o tehnică care evaluează viteza fluxului de sânge, dar nu fluxul real de sânge, deoarece este imposibil să se determine diametrul vaselor orbitale *in vivo* cu această tehnică. În ciuda acestei limitări, viteza sângelui este un bun indicator al fluxului de sânge într-un vas dat.

În studiul „Relation between retrobulbar circulation and progression of diabetic retinopathy” în circulația retrobulbară la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, s-a detectat o creștere semnificativă a vitezei sângelui în vena retinală centrală la pacienții cu progresia RD, în timp ce pacienții fără progresia RD nu prezintă o schimbare a circulației retrobulbare în timpul perioadei de urmărire similară. La pacienții cu sindrom ocular ischemic, fluxul sanguin retrobulbar redus este, de obicei, detectat folosind imagistica Doppler-Duplex, unde este posibil să observăm un flux retrograd în artera oftalmică, care este un indicator foarte specific al ocluziei sau stenozei arterei carotide interne (ACI) ipsilaterale de grad înalt. Ecografie

Doppler-Duplex a arterei oftalmice, a arterei retinei centrale ne oferă informații importante despre severitatea ischemiei, aceste constatări ar putea fi utilizate ca prognostic al patologiei [335]. Numeroase studii au examinat modificările în vitezele fluxului sanguin în diverse afecțiuni, cum ar fi patologia carotidiană, ocluzia venei retiniene, RD, glaucom, și au demonstrat că sunt semnificative diferențele față de subiecții sănătoși, chiar și în stadiile inițiale ale bolii [130, 131].

Evans și colegii [99] au demonstrat că la diabeticii cu retinopatie minimă sau fără retinopatie se determină niveluri neregulate de curgere în vasele majore ale globului ocular. În rezultatul unei meta-analize rolul posibil al Doppler color în tratamentul oftalmologic de rutină rămâne neclar. Evaluările robuste ale valorilor analizei Doppler color limitează posibilitățile diagnosticului pentru a extrapola adevăratul său potențial pentru clinică practică [29]. Alte teste de imagistică, cum ar fi rezonanța magnetică, angiografia, arteriografia sau tomografia computerizată, pot fi de asemenea utilizate, mai ales atunci când se indica tratamentul chirurgical [16].

Hernandez și colab. au raportat că, pe măsură ce durata diabetului crește, există o scădere a fluxului de sânge în artera centrală a retinei și o creștere a rezistenței în artera oftalmică [115]. Modificările hemodinamice ale arterei oftalmice par să reflecte modificările macrovasculare și astfel nu sunt legate de retinopatia diabetică. Vitezele fluxului de sânge din artera oftalmică și artera centrală a retinei sunt determinate de autoreglarea miogenă și de mecanismele locale de reglare legate de endoteliu. Arterele ciliare scurte posterioare nu au autoreglare, dar sunt, într-o oarecare măsură, inervate simpatic. Anomaliile metabolice asociate diabetului duc la modificarea trombocitelor, a celulelor endoteliale și a funcției celulare musculare netede. Împreună, aceste schimbări promovează ateroscleroza sistemică și duc la complicațiile tradiționale micro- și macrovasculare observate frecvent în diabet.

Creșterea rigidității arteriale este consecința modificării proprietăților matricei extracelulare (elastină, collagen) și a funcției celulei musculare netede din peretele vascular. Aceasta se instalează înainte de apariția diabetului zaharat și este acompaniată de mai mulți factori de risc cardiovasculari caracteristici și de sindromului metabolic. Studii recente au sugerat faptul că rigiditatea vasculară ar putea reprezenta o nouă trăsătură a rezistenței la insulină. Rigiditatea regională este apreciată prin măsurarea vitezei de propagare a undei de puls la nivelul unui anumit segment vascular. În cazul arterelor rigide, viteza undei de puls crește.

Cardoso și colab. au demonstrat că rigiditatea arterială centrală crescută, măsurată cu viteza undei pulsului, este asociată cu prezența unor complicații microvasculare (retinopatie și neuropatie periferică) [38]. Rezultatele obținute, ne sugerează faptul că exista o legătură între

gradul afectării arterelor de calibrul mic și mare la pacienții cu diabet zaharat. Deși pacienții cu retinopatie diabetică în formă incipientă în 1/3 cazuri asociază plăci ateromatoase, la toți pacienții cu diabet zaharat și mai ales la cei cu retinopatie diabetică indiferent de gradul acestuia se recomandă examenul ecografic al segmentului intra-extra-cranian al arterelor carotide, de asemenea tuturor pacienților cu diabet zaharat li se recomandă examenul oftalmologic de screening pentru depistarea retinopatiei diabetice. Diagnosticul și managementul corect al diabetului zaharat poate fi o parte importantă a profilaxiei retinopatiei diabetice și a evenimentelor vasculare acute.

1.5. Corelația schimbărilor potențialelor evocate vizuale cu retinopatia diabetică.

Potențialele evocate reprezintă o tehnică electro-neurofiziologică avansată cu sensibilitate înaltă pentru evaluarea funcției cerebrale, care poate fi utilizată pentru a evalua perturbarea sistemului nervos central cu o metodă simplă, sensibilă și noninvazivă. Răspunsul PEV (potențialului evocat vizual) depinde de integritatea funcțională a vederii centrale la orice nivel al căii vizuale [356]. PEV este definit ca variații ale potențialelor bioelectrice ale cortexului occipital evocate de stimuli vizuali. Sunt expresii ale unor evenimente neurosenzoriale complexe legate de transducția și transmiterea impulsurilor neuronale de-a lungul căilor vizuale, de la fotoreceptorii retinieni la cortexul occipital [216, 356]. Traseul PEV este reprezentat de unde pozitive și negative cu amplitudinea între 1-20 μ V, denumite cu cifre și litere (P=undă pozitivă, N=undă negativă) [356].

Primele unde, cu latențe până la 100 ms sunt numite componente precoce (răspuns primar), cu origine în aria striată (aria 17). Următoarele, cu latențe până la 300 ms sunt numite componente tardive (răspuns secundar). Unda P2 (numită și P100, datorită latenței de cca. 100 ms) are originea, în principal, în aria 17 și în ariile 18 și 19 [356]. Undele următoare își au originea în ariile 18 și 19. Prima undă negativă este definită ca N75 (N1) și a doua ca N145 (N2) [356].

Norme ale latențelor și amplitudinilor undelor sunt aproximativ constante. Este necesar, însă, ca fiecare laborator să-și stabilească propriile valori normale, pe un grup de subiecți sănătoși [356]. În examinarea VEP, cel mai frecvent parametru evaluat este unda P100 [155]. Unda P100 este considerată cu latența cea mai mare. Măsurarea acesteia de la vârf la vârf se face pentru evaluarea amplitudinii acesteia. Prelungirea latenței P100 observată la diabetici reprezintă o dovadă a afectării structurale la nivelul fibrelor nervoase optice mielinizate. Acest lucru se poate datora diferitelor mecanisme patogene care stau la baza afectării căii vizuale. Cauza este multifactorială, unde ischemia și sinteza proteinelor reduse pot duce la pierderea axonală indusă

de diabet [232]. PEV reprezintă o explorare pentru detectarea unor modificări de conducere, mai ales ale leziunilor situate anterior chiasmei optice și o investigație de elecție în diagnosticul sclerozei multiple, dar din păcate, există relativ puține studii despre utilitatea acestei investigații la pacienții diabetici cu modificări vizuale. Este raportat în literatura de specialitate din ultimii ani că neuropatia este o componentă importantă în patogeneza retinopatiei diabetice.

Acesta este motivul pentru care conceptul modern de retinopatie implică neurodegenerarea retinei și complicații microvasculare [236].

În ultimii ani, a existat o reînnoire a metodelor electrofiziologice pentru diagnosticul precoce al modificărilor neurodegenerative ale glaucomului și retinopatiei diabetice. PEV este o metodă obiectivă pentru detectarea modificărilor precoce ale funcției vizuale înainte de înregistrarea modificărilor retiniene de către oftalmoscopie și OCT. Acest lucru dovedește că modificările neurodegenerative la pacienții diabetici apar foarte devreme, înainte de detectarea modificărilor vasculare ale retinei [22, 120, 184].

În studiul „Comparative analysis of pattern visual evoked potentials according to the type of diabetes mellitus in patients in different diabetic retinopathy stages”, diferențele semnificative în valorile latențelor PEV pe care le-au înregistrat în analiza comparativă în funcție de tipul de diabet zaharat, au demonstrat întârziere de conducere din cauza proceselor de demielinizare locală. Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au avut valori semnificativ mai mari ale latențelor undelor. Au fost, de asemenea, diferențe semnificative între valorile amplitudinilor PEV între ambele tipuri de pacienți cu diabet zaharat: pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au avut valori medii ale amplitudinilor semnificativ mai mici. Aceasta indică distrugerea axonală [216]. Reducerea amplitudinii P100 a fost observată și în studiul „Luminance and chromatic visual evoked potentials in type I and II diabetes: relationships with peripheral neuropathy” [124]. Alți autori au observat, de asemenea, că latențele PEV sunt semnificativ mai lungi la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 decât la cei cu tipul 1 [251]. Pescosolido și colab. (2015) au raportat modificări ale undelor electrofiziologice în ambele tipuri de diabet zaharat în studiul lor [249].

Testele electrofiziologice sunt afectate precoce în diabet, precedând semnele clinice ale retinopatiei. Modificările latenței și amplitudinii unde P100 la pacienții cu retinopatie diabetică precoce sunt raportate și în alte studii [58, 194, 319].

Studiul realizat de Verrotti și colab. pe 30 de pacienți a arătat că latența P100 a fost întârziată semnificativ la pacienții cu diabet zaharat comparativ cu grupul martor ($p < 0,01$), în timp ce latența N75 și amplitudinea P100 a fost similară în ambele grupuri [320].

Studiul efectuat de Javad Heravian și colaboratorii relevă un traseu PEV anormal la 60% dintre pacienții diabetici examinați. Ei, de asemenea, au demonstrat valori crescute ale unde

P100 la pacienții cu retinopatie diabetică, dar nu au constatat existența unei corelații între nivelul glicemiei și valorile latenței unde P100 [144]. Pe când alte studii efectuate de către Li și Yang au raportat că anomaliile traseului VEP corelează cu hiperglicemia [194], Chopra D. și colab. au semnalat prezența unei corelații între durata diabetului zaharat și latența unde P100 [63], Mariani și colaboratorii au relevat valori crescute ale latenței unde P100 la pacienții cu diabet zaharat [207].

Collier și colab. au demonstrat anomalii VEP la pacienții diabetici cu retinopatie și traseu VEP normal la pacienții diabetici fără retinopatie [67].

Rezultatele unui studiu au demonstrat că examinările electrofiziologice, care nu sunt invazive și repetabile, ar putea fi utilizate ca metodă obiectivă pentru înregistrarea modificărilor neurodegenerative precoce ale funcției vizuale ca o complicație a diabetului zaharat și, de asemenea, pentru a monitoriza modificările în dinamică. Pe baza analizei comparative a undelor PEV la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și tip 2 în diferite stadii de retinopatie diabetică, s-ar putea concluziona că demielinizarea segmentară a fibrelor nervoase duce la întârzierea conducerii și distrugerii axonale [216]. Deși anomaliile din sistemul nervos periferic sunt bine studiate în ceea ce privește diabetul zaharat, schimbările în sistemul nervos central și în special relația lor cu funcția vizuală sunt mai puțin studiate. În literatura studiată am observat date contradictorii în ceea ce privește modificările PEV la pacienții cu diabet zaharat, ceea ce ține de procentajul depistat, corelațiile cu durata și gradul de compensare a diabetului zaharat, dar toate rapoartele au demonstrat existența modificărilor undelor PEV.

1.6. Calitatea vieții la pacienții diabetici cu retinopatie diabetică

Termenul de calitate a vieții a început a fi studiat și utilizat în jurul anilor '40 ai secolului XX, când, sănătatea a fost definită în felul următor: „Sănătatea este starea de completă bunăstare fizică, mentală și socială, care nu se reduce la absența bolii sau infirmității acesteia” [57, 333].

Insuficiența vizuală datorată retinopatiei diabetice și a costurilor asociate tratamentului acesteia afectează enorm calitatea vieții pacientului și impun societății o povară financiară grea. De exemplu, deficiența de vedere, preocupările și limitările care decurg din aceasta pot afecta diferitele aspecte ale calității vieții pacienților și pot provoca probleme psihologice și sociale.

La pacienții cu vedere scăzută, scade eficiența și calitatea vieții, care împreună cu depresia cauzată de afectarea vederii și stresul cauzat de capacitatea scăzută de a efectua sarcini de zi cu zi le reduc și mai mult calitatea vieții [221, 276].

Conform unor autori calitatea vieții și starea de sănătate sunt două noțiuni diferite, calitatea vieții e un termen aplicat pentru sănătatea mintală, iar starea de sănătate reprezintă

funcția fizică. Calitatea vieții este o „autoevaluare holistică a satisfacțiilor, făcând referire la persoană”, acest termen fiind și controversat, deoarece actualmente este greu de definit [25, 313]. Calitatea vieții este un instrument multidimensional care cuprinde percepția subiectivă a individului asupra aspectelor fizice, psihologice și sociale ale vieții sale [293, 313]. Este utilizat și termenul de „calitate a vieții legată de sănătate”, acest termen reprezintă nivelul de sănătate și de asistență medicală ce influențează calitatea vieții, dar depinde și de alți factori: factorul financiar, mediul de trai, mediul de muncă, suportul social, factorul spiritual și sănătatea [59, 313]. În clinică, nivelul funcțional și al calității vieții sunt utilizate împreună, deși sunt termeni diferiți. Starea funcțională arată capacitatea persoanei de a efectua activitățile zilnice (efort fizic, relații sociale și contact emoțional), iar calitatea vieții legată de sănătate, demonstrează partea subiectivă a individului și acțiunea acesteia asupra stării de sănătate și asupra calității vieții lui [74, 313].

Metodele de evaluare ale calității vieții sunt diverse:

- evaluarea stării generale a individului: emoțiile, relațiile sociale și capacitățile de desfășurare a activităților ce aduc satisfacție.
- evaluarea severității simptomelor bolii și a rezultatului acțiunii acestor simptome asupra calității vieții [249, 251, 313, 319].

În teză am utilizat chestionarul Medical Outcomes Study (SF-36), care reprezintă unul dintre cele mai frecvente chestionare de evaluare a stării de sănătate [36, 313]. Autorul chestionatului SF-36 este John Ware Jr. și a fost elaborat în 1992 [214]. Acest chestionar evaluează starea fizică, durerea corporală, vitalitatea pacientului, componentele sociale, componentele emoționale și starea de sănătate a pacientului, fiind divizat în două scoruri: scala componentei fizice și mentale. Ipoteza testată într-un studiu, a fost că calitatea vieții (SF-36) este afectată semnificativ la pacienții cu retinopatie diabetică, dar au existat diferențe semnificative în scorul SF-36 între cele două grupuri de pacienți (54 cu RDP și 54 cu RDNP) [262]. RD poate provoca pierderea vederii și poate afecta calitatea vieții (QoL) și satisfacția de tratament (TS) a pacientului [25]. Satisfacția de tratament (treatment satisfaction-TS) este evaluarea subiectivă a individului a experienței sale de tratament, incluzând atât procesul, cât și rezultatele [202]. În ceea ce privește calitatea vieții și satisfacția de tratament, studii recente au constatat că prezența RD are un impact negativ asupra calității vieții și asupra satisfacției de tratament la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 [3, 32, 121, 206, 248, 336]. Diabetul zaharat creează o situație psihosocială care afectează calitatea vieții datorită administrării de insulină, diete, monitorizare, prelevare de sânge pentru monitorizarea glicemiei.

Wood Cock a raportat o calitate moderată a vieții la majoritatea pacienților cu retinopatie diabetică, de asemenea, și alte studii au raportat aceleași date [77, 286, 311].

Conform studiul lui Monjamed și colab. la Teheran calitatea medie a vieții a fost mai mare la femei decât la bărbați, și este incompatibil cu rezultatele unor studii [192, 290, 332]. Efectele complicațiilor RD asupra performanței bărbaților și a locurilor de muncă ale acestora, relațiile sociale și conjugale și tipul de sprijin primit de la comunitate și persoanele apropiate și intensitatea retinopatiei diabetice pot fi alte motive pentru aceste diferențe.

Rezultatele studiului Alcubierre și colab. în Germania a arătat că severitatea și gradul de retinopatie au un efect negativ asupra calității vieții pacienților. În consecință, întrucât retinopatia proliferativă are simptome mai severe, poate afecta abilitățile și calitatea vieții indivizilor mai mult decât tipul fără proliferare [223]. Date similare au fost obținute și în alt studiu transversal care a implicat pacienți cu diabet zaharat de tip 1 și care a observat o HRQoL mai mică la pacienții cu retinopatie diabetică severă, deși rezultatele lor nu au fost ajustate pentru alte complicații [98, 212].

Retinopatia diabetica proliferativă afectează calitatea vieții la adulții tineri cu o anamneză prelungită de diabet zaharat de tip 1, dar rezultatele pacienților cu diabet zaharat fără retinopatie diabetica proliferativă nu diferă de cele ale populației generale. Deficiențele de vedere la pacienții cu retinopatie diabetică reprezintă o povară considerabilă asupra calității vieții pacienților.

În studiul „Assessment of health-related quality of life (HRQoL)”, a fost examinată calitatea vieții legate de sănătate într-un eșantion de 376 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 din Turcia utilizând instrumentul Diabet Quality of Life (DQOL). S-a stabilit că diabetul zaharat a afectat semnificativ calitatea vieții la pacienții incluși în acest studiu. Scorul mediu al măsurii calității vieții a fost mai mare în rândul pacienților cu vârsta sub 40 de ani, bărbați, care nu au avut antecedente familiale de diabet ($p < 0,05$). În mod similar, pacienții cu mai puțin de 5 ani de durată a bolii, fără complicații sau spitalizare anterioară și cu $HbA_{1c} < 7$ au raportat un scor al calității vieții semnificativ mai bun ($p < 0,05$). Pacienții cu $IMC < 24$ au avut niveluri mai ridicate ale calității vieții decât cei cu $IMC \geq 24$ ($p < 0,05$). Informațiile legate de calitatea vieții la pacienții cu diabet zaharat sunt de o importanță supremă pentru medicii de familie și factorii de decizie politică pentru a identifica și implementa programe adecvate pentru obținerea unui management mai bun al diabetului și, în cele din urmă, pentru îmbunătățirea nivelului de calitate a vieții al pacienților cu diabet zaharat [3].

Studiul Finn Diane, care a inclus un eșantion mare de pacienți cu diabet zaharat de tip 1, nu a găsit nicio asociere între prezența RD și calitatea vieții legate de sănătate folosind un

instrument generic [157]. Trebuie subliniat faptul că, în acest studiu, a fost determinat să fie prezent subiectul care a primit vreodată tratament pentru RD și că 53% dintre pacienți au prezentat și nefropatie diabetică, care ar putea influența rezultatele. Alte studii efectuate la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 nu au raportat nicio asociere între RD și calitatea vieții pacientului [2, 3, 301]. Cu toate acestea, alte studii de cohortă prospectivă și studii transversale au observat un impact negativ al RD asupra HRQoL la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 care utilizează instrumente generice [7, 132].

Două studii publicate recent au descoperit o HRQoL mai scăzută la pacienții cu diabet de tip 1 și retinopatie diabetică mai severă în prezența altor complicații diabetice, cum ar fi neuropatia, nefropatia și bolile cardiovasculare [133, 244].

Studiul epidemiologic al retinopatiei diabetice din Wisconsin nu a găsit modificări în QoL (quality of life) cu prezența RD în timp utilizând o scală funcțională vizuală, cu toate acestea, cercetătorii au inclus un eșantion de studiu de pacienți cu alte complicații diabetice importante care ar putea influența rezultatele [157, 323].

Conform unui studiu analiza datelor a arătat că pacienții cu retinopatie diabetică au avut o percepție mai mică a QoL (calității vieții) ($p=0,039$), a vieții profesionale ($p=0,037$), a dependenței ($p=0,010$) [146].

Peasgood și colab. au efectuat o analiză post-hoc, adică de comparație multiplă, într-un studiu intervențional și au observat o scădere a HRQoL la pacienții cu diabet de tip 1 care aveau și retinopatie diabetică. Deși au folosit instrumente generice pentru a măsura o afecțiune specifică asociată cu diabetul, eșantionul a prezentat alte complicații diabetice, care au fost autoraportate. Toate aceste caracteristici ar putea influența rezultatele [58].

Există două studii transversale efectuate pe un eșantion de pacienți cu diabet zaharat de tip 1 și tip 2 care au constatat o HRQoL mai mică în prezența RD, ambele studii au utilizat instrumente generice [244]. În plus, studiul PANORAMA, care a fost realizat pe un eșantion mare de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, a arătat, de asemenea, că o percepție negativă a QoL a fost asociată cu prezența RD [211]. Acest lucru este similar cu rezultatele actuale la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, chiar dacă cele două tipuri de diabet au caracteristici remarcabil diferite. Numeroase studii epidemiologice pentru retinopatia diabetică nu au găsit modificări în QoL cu prezența și severitatea RD [32, 146, 291]. Ar trebui să subliniem că în aceste studii autorii au folosit o scală funcțională vizuală pentru a evalua QoL specifică diabetului. În plus, o proporție relevantă a subiecților studiați a avut alte complicații diabetice care ar putea avea un impact semnificativ asupra QoL, cum ar fi nefropatia, neuropatia, bolile cardiovasculare și amputările membrelor. În ceea ce privește vârsta, s-a remarcat o calitate mai bună a vieții la

pacienții mai tineri [126, 146]. Rezultatele acestui studiu arată că efectuarea efortului fizic, verificarea frecventă a glucozei, complicațiile, hipertensiunea arterială, durata diabetului, depresia au fost asociate cu QOL la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Reducerea morbidității și mortalității legate de diabet zaharat și îmbunătățirea calității vieții sunt obiectivele majore ale sănătății publice, care ar putea fi precedate de diagnosticul precoce și protocoale de screening pentru complicațiile asociate. Aceasta ar putea duce în cele din urmă la o gestionare mai timpurie și mai eficientă a factorilor de risc.

În ultimii ani, cercetătorii în științele sănătății au remarcat rolul important al calității vieții în tratamentul și îngrijirea pacienților cu diabet. Diferitele studii din întreaga lume relevă rezultate contradictorii privind calitatea vieții la pacienții cu retinopatie diabetică. De asemenea cultura fiecărei comunități are un impact asupra îmbunătățirii calității vieții și a îngrijirii eficiente la acești pacienți [264]. Ca rezultat, ar trebui să avem mai multe informații despre calitatea vieții la acești pacienți, caracteristicile acestora, starea bolii și efectul complicațiilor acute și cronice ale diabetului, sistemul de îngrijire a sănătății și caracteristicile sociale de mediu care duc la o calitate a vieții redusă la acești pacienți.

1.7. Sinteza capitolului 1

Retinopatia diabetică (RD) este o cauză majoră de afectare a vederii la nivel global. Prevalența la nivel mondial a diabetului zaharat [DZ] a crescut în ultimii ani și se preconizează că va crește semnificativ în următorii 30 ani [26]. DZ este una dintre cele mai alarmante provocări de sănătate publică cu care ne confruntăm în secolul al XXI-lea [326]. Datele statistice demonstrează creșterea continuă a numărului de pacienți cu diabet zaharat astfel încât conform IDF numărul total de persoane cu diabet în 2015 a fost de 415 mln, iar către anul 2040 va atinge cifra de 642 mln și încă 318 mln de persoane adulte sunt înregistrate cu alterarea toleranței la glucoză, persoane ce comportă un risc înalt de dezvoltare a diabetului zaharat în viitorul apropiat [26, 60, 258]. RD este de acum recunoscută ca fiind o problemă de sănătate publică globală. Incidența retinopatiei diabetice este de așteptat să crească la niveluri alarmante în următorii ani. Factorii de risc majori pentru dezvoltarea retinopatiei diabetice includ durata diabetului zaharat, severitatea hiperglicemiei, hipertensiunea și dislipidemia [297]. Odată ce este prezentă retinopatia diabetică ce pune în pericol vederea, evoluția ei este rapidă și complicațiile sunt imprevizibile. La douăzeci de ani după diagnostic, aproape toate persoanele cu diabet zaharat de tip 1 și 60% dintre persoanele cu diabet zaharat de tip 2 vor avea o anumită formă de retinopatie diabetică [180]. Diabetul zaharat, fiind un „ucigaș tacit”, în ciuda progreselor înregistrate în terapie, cauzează diverse complicații [251]. Tulburările de flux sanguin și modificările vasculare

în circulația oculară la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 poate duce la dezvoltarea retinopatiei diabetice, ocluzia vaselor retiniene, ischemie anterioară nonarteritică, neuropatie optică și sindrom ischemic ocular. Toate patologiiile enumerate pot avea ca rezultat ireversibil pierderea vederii.

Se consideră că structura retinei și funcția vizuală pot oferi, în mod ipotetic, indicatori timpurii valoroși și ușor accesibili pentru neuropatie în altă parte a corpului [287]. Incidența problemelor microvasculare, cum ar fi retinopatia și nefropatia, precum și neuropatia, este strâns legată de controlul glicemic și de durata bolii, atât în formele de tip 1 cât și în cele de tip 2. Factorii de risc precum hiperglicemia, hipertensiunea și dislipidemia joacă un rol important în incidența acestora. Adevărata prevalență a NDP este incertă, deoarece datele raportate au fost obținute din proiectări de studii variate [125]. În plus, rapoartele epidemiologice se concentrează în principal pe persoanele care au căutat îngrijiri medicale pentru starea lor, lăsând deschisă posibilitatea unui număr semnificativ suplimentar de bolnavii care nu au participat la evaluare și îngrijire. Această incongruență potențială este evidențiată de un raport epidemiologic care a indicat neuropatia periferică diabetică existentă la 20% din comunitate în general și 30%, dintre pacienții care se adresează la spitale [214]. S-a remarcat că retinopatia, este un marker preclinic pentru anomaliile structurale microvasculare ale circulației retiniene, care s-au dovedit că prezic în mod independent evenimentele macrovasculare viitoare, incluzând AVC și bolile coronariene [51, 68].

Examinarea latenței undei P100 utilizând traseul PEV este, deci, o metodă sensibilă pentru evaluarea demielinizării nervului optic. Fibrele demielinizate conduc impulsurile nervoase cu o viteză redusă, ceea ce se exprimă pe traseul VEP prin prelungirea perioadei de latență a undei P100, iar pierderea axonală este constatată prin diminuarea amplitudinii undei P100, care are valori mai scăzute la pacienții cu retinopatie diabetică proliferativă. Răspunsul VEP modificat poate fi considerat ca urmare a conducerii lente a impulsurilor de-a lungul căilor optice datorită acumulării metaboliților neurodegenerativi la pacienții diabetici. Deci, VEP poate fi adăugat ca un instrument de evaluare timpurie a implicării neurologice la pacienții diabetici, pentru a oferi o oportunitate timpurie pentru un management adecvat [356].

RDP afectează calitatea vieții la adulții tineri cu anamneză prelungită de diabet zaharat de tip 1, dar rezultatele pacienților cu diabet zaharat fără retinopatie diabetică proliferativă nu diferă de cele ale populației generale. Deficiențele de vedere la pacienții cu retinopatie diabetică reprezintă o povară considerabilă asupra calității vieții pacienților.

În ultimii ani, s-a remarcat rolul important al calității vieții în tratamentul și îngrijirea pacienților cu diabet. Diferite studii din întreaga lume relevă rezultate contradictorii privind

calitatea vieții la pacienții cu retinopatie diabetică. De asemenea, cultura fiecărei comunități are un impact asupra îmbunătățirii calității vieții și a îngrijirii eficiente la acești pacienți [246]. Ca rezultat, ar trebui să avem mai multe informații despre calitatea vieții la acești pacienți, caracteristicile acestora, starea bolii și efectul complicațiilor acute și cronice ale diabetului, sistemul de îngrijire a sănătății și caracteristicile sociale de mediu care duc la o calitate a vieții redusă la acești pacienți. Menținerea unei bune calități a vieții este un obiectiv important în gestionarea diabetului, prin prevenirea complicațiilor și garantarea unei vieți libere fără simptome.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a cercetării

Deoarece diabetul zaharat (DZ) și modificările neurooftalmologice ale diabetului au o vastă amploare, a fost proiectat un studiu de cercetare a complicațiilor neurooftalmologice la pacienții cu diabet zaharat cu diferit grad de retinopatie, în rezultatul căruia să fie elaborat un algoritm de diagnostic și tratament al complicațiilor neurooftalmologice.

Diagnosticul de RD s-a stabilit în urma unui examen oftalmologic detaliat asociat cu investigații paraclinice în baza Ghidului Național al Managementului retinopatiei diabetice [26], elaborat în baza Ghidului Consiliului Internațional Oftalmologic (ICO).

S-a efectuat un studiu de cohortă care a inclus 216 pacienți diagnosticați cu DZ tip II, care au fost separați în 2 loturi de pacienți: lotul de studiu de bază a cuprins 108 pacienți cu divers grad de retinopatie diabetica, acest grup a fost divizat în două subgrupuri: un subgrup cu pacienți cu complicații neurooftalmologice și un subgrup cu pacienți cu retinopatie diabetică fără complicații neurooftalmologice, iar lotul de control a fost reprezentat de 108 pacienți cu diabet zaharat, dar fără manifestări clinice oftalmologice de RD. În studiul dat au fost incluși pacienți diabetici internați în perioada iunie 2016 - decembrie 2021 în cadrul secției de Oftalmologie din incinta IMSP IMU, vizitele ulterioare au fost realizate în mod programat în cadrul aceleiași secții. Studiul a demarat odată cu obținerea Avizului pozitiv al Comitetului de Etică din cadrul IP USMF „N. Testemițanu” (Proces verbal nr.7 din data de 08.02.2016). În cadrul acestei cercetări, ne propunem investigații paraclinice, cu examinarea parametrilor Doppler-Duplex a vaselor extra-intra-craniene, inclusiv artera oftalmică, de asemenea a fost evaluat rolul examenului prin PEV în depistarea precoce și monitorizarea RD, s-a evaluat și calitatea vieții pacienților cu retinopatie diabetică, precum și argumentarea tratamentului cu sulodexid la pacientul cu retinopatie diabetică. S-a apreciat spectrul și frecvența complicațiilor neurooftalmologice la pacienții diabetici, pentru a identifica determinantele de dezvoltare și progresie a complicațiilor neurooftalmologice în diabetul zaharat ce permit implementarea în practică a unor tactici de conduită a pacienților diabetici, scopul principal fiind fortificarea profilaxiei complicațiilor și stabilirea precoce a diagnosticului oftalmologic în funcție de tipul RD.

Pentru acest tip de cercetare a fost selectat un grup de pacienți calculat conform formulei:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P \times (1-P)}{(P_o - P_1)^2} \quad (1.1)$$

Unde:

P_o = Proporția pacienților cu diabet zaharat care prezintă complicații pe parcursul bolii conform datelor bibliografice 30% ($P_o=0,30$).

P_1 = Proporția pacienților cu retinopatie diabetică și deficit funcțional sever a fost presupusă de 2 ori mai frecventă. $P_1=P_o \times 2=0,60$

$$P = (P_o + P_1)/2 = (0,30 + 0,60)/2 = 0,45$$

Z_{α} – valoare tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul $Z_{\alpha}=1,96$

Z_{β} – valoare tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 10,0, atunci coeficientul $Z_{\beta}= 1,28$

f = Proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiului din motive diferite

$$q = 1/(1-f), f=10,0\% (0,1).$$

$$n = \frac{1}{(1-0,1)} \times \frac{2(1,96 + 1,28)^2 \times 0,45 \times 0,55}{(0,30 - 0,60)^2} = 1,111 \times (6,45 / 0,09) = 80 \quad (1.2)$$

Pentru realizarea cercetării planificate au fost create două loturi de studiu. Raportul între loturile de studiu L1 și lotul de control L0 a constituit 1:1. Lotul de cercetare L1 a inclus pacienți diabetici cu RD. Lotul de control L0 a inclus pacienți diabetici fără manifestări clinice de RD.

Diagnosticul de RD a fost stabilit în urma unui examen oftalmologic detaliat asociat cu investigații paraclinice în baza Ghidului Național al Managementului retinopatiei diabetice, elaborat în baza Ghidului Consiliului Internațional Oftalmologic (ICO), aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 113 din 26.01.2018 [26].

Clasificarea RD s-a efectuat conform recomandărilor ICO (lansat în 2013, rectificat în 2017).

Tabelul 2.1 Clasificarea internațională a RD, a edemului macular diabetic și recomandări [26]

Retinopatie diabetică	Semne vizibile prin oftalmoscopie (în midriază)	Recomandări
Fără RD decelabilă clinic	Anomalii absente	Control repetat la 1-2 ani
RD neproliferativă incipientă	Microanevrisme	Control repetat la 1-2 ani
RD neproliferativă medie	Mai mult decât microanevrisme dar mai puțin decât în RD neproliferativă severă	Control repetat la 6 luni-1 an sau trimitere către un medic oftalmolog
RD neproliferativă severă	Oricare dintre următoarele semne: • Hemoragii intraretiniene (≥ 20 în fiecare cadran); • Dilatații venoase (în două cadrane); • Anomalii microvasculare intraretiniene (la nivelul unui cadran); • fără semne de retinopatie proliferativă	Trimitere pentru consult la un medic oftalmolog
RD proliferativă	Semne de RD neproliferativă severă și unul sau mai multe dintre următoarele: • Neovascularizare • Hemoragie preretiniană sau <i>in vitros</i>	Trimitere pentru consult la un medic oftalmolog
Edem macular diabetic	Semne vizibile prin oftalmoscopie (cu dilatare)	Recomandări
EMD absent	Fără îngroșare retiniană sau prezența de exsudate dure la nivelul polului posterior	Control repetat la 1-2 ani
EMD prezent	Îngroșare retiniană sau prezența exsudatelor dure la nivelul polului posterior	Consult la un medic oftalmolog
EMD incipient	Îngroșare retiniană sau prezența exsudatelor dure la nivelul polului posterior dar în afara zonei centrale maculare (un diametru de 1000 μm)	
EMD moderat	Îngroșare retiniană sau prezența exsudatelor dure la nivelul zonei centrale a maculei dar nu la nivelul punctului central (foveolei)	
EMD sever	Îngroșare retiniană sau prezența exsudatelor dure la nivelul punctului central al maculei (foveolei)	

Rezultatele examinărilor au fost introduse în chestionare elaborate și aprobate în cadrul ședinței Comisiei de Etică. Rezultatele studiului sunt prezentate prin diferite tipuri de tabele, grafice și diagrame.

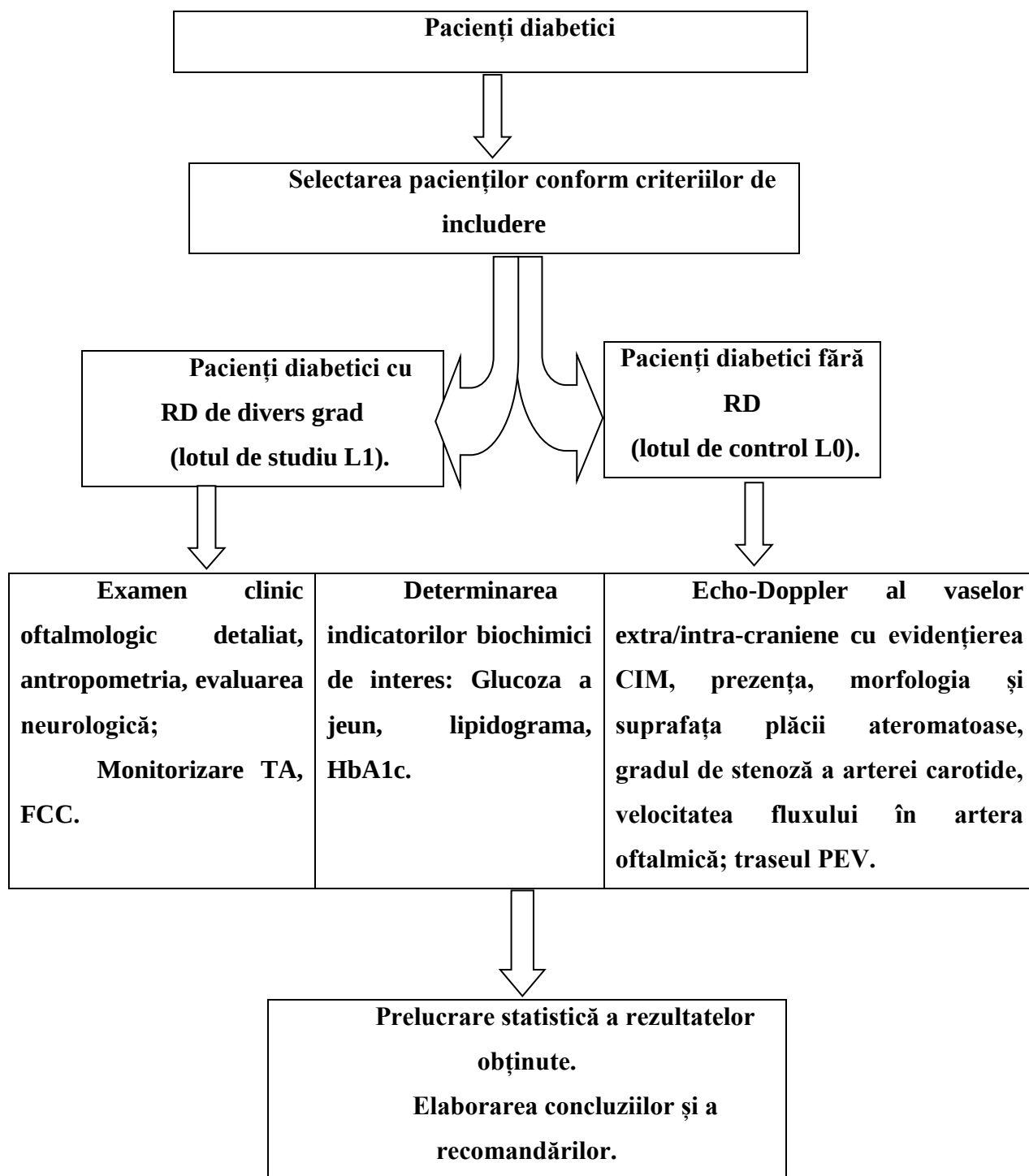


Fig. 2.1. Designul cercetării

Criteriile de includere în cercetare au fost:

1. Pacienți cu diabet zaharat tip II și RD în lotul de cercetare și pacienți cu diabet zaharat tip II dar fără RD în lotul de control.
2. Vârsta adultă mai mare de 18 ani.
3. Acordul informat în formă scrisă al pacientului.

4. Pacienți care sunt în stare să înțeleagă și să răspundă la întrebările puse.
5. Respectarea regimului vizitelor.

Criterii de excludere a pacienților din studiu:

- Lipsa acordului informat al pacientului.
- Patologia mentală.
- Patologii sistemice asociate (reumatism, boala Bechet, lupus, artrită reumatoidă, anevrisme cerebrale, cancer).
- Vârsta mai mică de 18 ani
- Patologii oftalmologice asociate (DMLV, glaucom primar, anomalii oculare, patologii inflamatorii).
- Gravitatea, alăptarea.

2.2 Metode de investigație aplicate în studiu

Chestionarea. Am elaborat un chestionar de examinare, care a fost completat de fiecare participant la studiu. În chestionar sunt datele personale ale pacientului (nume, prenume, vârstă, sex, reședința), acuzele la internare, factorii de risc vasculari (gradul activității fizice, tipul alimentației, tabagismul, alcoolismul), date anamnestice precum durata diabetului; tipul diabetului; medicația administrată (insulină, antidiabetice orale, antihipertensive); istoricul bolilor sistemice (boli renale, HTA); istoricul semnelor și simptomelor oculare, afecțiunile oculare asociate.

În scopul evaluării calității vieții pacienților a fost utilizat chestionarul generic Medical Outcomes Study (SF-36), care reprezintă o metodă comodă și frecvent utilizată [36, 313].

Acest chestionar a fost utilizat din mai multe motive:

1. Este unul validat la nivel internațional, e utilizat pe scară largă în studiile privind calitatea vieții din Europa și Statele Unite, fiind stabilite valori considerate normale pentru populația sănătoasă (cu repartizare pe grupe în funcție de vârstă și sex).
2. Este simplu de utilizat, chestionarul putând fi autoadministrat.
3. Poate fi utilizat în orice patologie.
4. Pe lângă faptul că acest chestionar testează starea fizică a pacientului, durerea, vitalitatea, componentele sociale, emoționale și sănătatea pacientului, acesta cuprinde și două scoruri: scala componentei fizice și mentale. Autorul acestei scale de evaluare a nivelului de sănătate este John Ware Jr. și a fost propus în anul 1992 [320].

Examenul clinic a inclus examenul antropometric precum indicele masei corporale care a fost calculat prin formula $IMC = \text{masa}/\text{înălțime}^2$, a fost considerată greutate normală valorile IMC cuprinse între 18,5-24,9 kg/m²; supraponderabilitate a fost considerată valorile IMC între 25-29,9 kg/m²; obezitate gr. 1 – valorile IMC între 30-34,9 kg/m²; obezitate gr. 2 – valorile IMC între 35-39,9 kg/m²; obezitate gr. 3 – valorile IMC de peste 40 kg/m². Valorile tensiunii arteriale sistolice și tensiunii arteriale diastolice au fost determinate cu ajutorul tonometrului electronic. Hipertensiunea arterială a fost stabilită în cazul când TA sistolică depășea valorile 140 mmHg, iar TA diastolică depășea 90 mmHg conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie din 2013.

Pacienții au fost examinați oftalmologic detaliat cu corecția acuității vizuale la distanță și apropiere (cu ajutorul tabelelor optotip Snellen); sensibilității la contrast (tabelul Pelli-Robson), gonioscopiei (fiind utilizată lentila Goldman); biomicroscopiei, oftalmoscopiei indirecte (la biomicroscop cu lentila non-contact Volk de 78 D); presiunii intraoculare (PIO a fost măsurată folosind tonometrul Maklakov de 10 mg).

Protocolul de examinare a sensibilității la contrast necesită utilizarea a două planșe, câte una pentru fiecare ochi. Testul reprezintă o planșă cu lungime de 97 cm și lățime de 82 cm și cuprinde 8 rânduri de litere, pe fiecare rând fiind 4 litere grupate în 2 triplete de același contrast. Luminanța de care este nevoie conform unor autori este de 64 candel/MP, conform altor autori este de 85 candel/MP. Mărimea literelor este 4,9/4,9 cm. Scăderea de contrast se face cu 0,15 unități logaritmice, de la 100% la 0,9%. Fiecare literă citită corect adaugă 0,05 unități logaritmice la scor.

Planșa cu litere este arătată la distanța de 1 m de ochi și se evaluează contrastul pornind de la cel mai puternic din partea de stânga sus și ajungându-se la cel mai slab, din partea de stânga jos.

După numărul total de litere identificat, sensibilitatea poate fi apreciată astfel:

- ✓ sensibilitate la contrast normală, pacientul citește 33 litere sau chiar mai mult;
- ✓ sensibilitate subnormală, între 27 și 32 de litere;
- ✓ sensibilitate slabă, sub 26 de litere;
- ✓ sensibilitate 0, pacientul nu citește nimic.

După scara logaritmică, sensibilitatea poate fi apreciată în felul următor:

- ✓ sensibilitate normală, peste 1,25%
- ✓ sensibilitate subnormală, 3,5% – 5%
- ✓ sensibilitate slabă 10% – 15%
- ✓ sensibilitate foarte slabă – 25% - 100%.

Nivel				
100%	P	M	L	C
25%	O	V	Y	F
15%	T	X	P	N
10%	Z	A	H	D
5%	E	K	R	V
3.5%	L	C	N	T
2%	V	F	U	Z
1.25%	R	R	H	O

Fig. 2.2. Tabelul sensibilității la contrast Pelli-Robson utilizat în cercetare

Pacienții au fost examinați de către medicul neurolog cu stabilirea prezenței/lipsei neuropatiei diabetice periferice sau a altor patologii neurologice asociate diabetului zaharat prin examinarea completă a nervilor cranieni, sensibilității superficiale, profunde, mixte, a motilității, a funcțiilor cognitive.

Hipertensiunea arterială la pacienții din grupul de studiu a fost confirmată prin datele fișei medicale de ambulator, prin consultația medicului de familie, dar la depistarea TA elevate s-a recomandat consultația medicului internist din cadrul IMSP IMU.

Am cercetat datele ce țin de diagnosticul neurooftalmologic care au constatat în identificarea la nivelul analizatorului vizual a următoarelor modificări/patologii: rubeoză, neuropatie ischemică anterioară (NOIA ischemică), sindrom ischemic ocular, sechelele trombozei venei centrale a retinei (VCR) sau de ram a VCR, atrofie parțială a nervului optic, glaucom secundar neovascular.

Metode de laborator. Analizele de laborator au fost efectuate în Laboratorul Clinic al IMSP Institutul de Medicină Urgentă. Pacienții au fost supuși următoarelor examinări de laborator: analiza generală a sângelui, metabolismul lipidic (colesterol total, HDL-colesterol, trigliceridele, LDL-colesterol), metabolismul glucidic: glicemia a jeun, hemoglobina glicozilată.

A fost utilizată în cercetare valoarea hemoglobinei glicozilate (HbA1c) deoarece valoarea practică a determinării HbA1c constă în posibilitatea obținerii unei informații valoroase privind controlul pe termen lung al diabetului, corespunzând duratei medii de supraviețuire a eritrocitelor (între 90 și 120 zile). Întrucât vârsta eritrocitelor este variabilă, informația obținută prin această determinare se referă la o perioadă de 4–6 săptămâni („memoria diabetică de lungă durată”).

La evaluarea hemoglobinei glicozilate (HbA1c) s-a ținut cont de recomandările Protocolului clinic național „Diabetul zaharat necomplicat” din 2019:

- ✓ Hemoglobina glicozilată indică glicemia medie estimată în decursul ultimelor 2-3 luni (corespunzătoare duratei medii de viață a eritrocitelor).
- ✓ HbA1c a fost evaluată după metoda certificată de NGSP (National Glicohemoglobin Standardization Program) și standardizată după DCCT (Diabetes Control and Complications Trial).
- ✓ Proba de sânge pentru HbA1c a fost recoltată în orice moment al zilei, deoarece nu depinde de ritmul circadian, dietă sau alte fluctuații tranzitorii ale glucozei din sânge.

Aprecierea glicemiei bazale s-a efectuat după următorul protocol (conform recomandărilor Protocolului clinic național „Diabetul zaharat necomplicat” din 2019):

- ✓ Glicemia bazală a fost recoltată după cel puțin 8-14 ore de post.
- ✓ Glicemia plasmatică (mmol/l) s-a calculat prin determinarea produsului dintre glicemia capilară (mmol/l) x 1,12.

Metode instrumentale. Toți pacienții au fost examinați prin PEV, în incinta IMSP Institutul de Medicină Urgentă, scopul fiind determinarea traseului electrofiziologic, de corelare a latențelor unde P100 cu gradul retinopatiei diabetice și constatarea dinamicii acesteia în funcție de tratamentul medicamentos administrat și rezultatele examinărilor oftalmologice. Datele au fost înregistrate cu ajutorul utilajului Natus Nicolet EDX -2015. Potențialele evocate vizuale (PEV) reprezintă o explorare electrofiziologică cu sensibilitate înaltă pentru detectarea

unor modificări de conducere pe căile vizuale, mai ales a leziunilor situate anterior chiasmei optice și o investigație importantă în diagnosticul sclerozei multiple, dar din păcate, există relativ puține studii despre utilitatea acestei investigații în depistarea retinopatiei diabetice. S-au aplicat stimuli monooculari, non-paterni de tip flash, utilizând ochelarii LED-goggles. Electrozii de culegere au fost plasați pe scalp utilizând metoda internațională 10:20, în mod uzual în derivațiile Cz-Oz, Fz-Oz (Anexa nr. 3). S-au cercetat amplitudinea și perioada de latență pentru undele N75, P100 și N 135.

Toți pacienții au fost supuși examenului imagistic cu ajutorul utilajului Medison (Anexa nr. 4) în incinta IMSP Institutul de Medicină Urgentă, prin metoda ultrasonografică în regim B și color al vaselor carotidiene, segmentul intra-extra-cranian, aplicându-se și efectul Doppler în scop de apreciere a vitezelor sanguine. A fost utilizat transductorul linear de 7,5 MHz. De asemenea, prin intermediul regimului Doppler a fost studiată viteza vaselor intra-extra-craniane. Pacientul în timpul examinării se află în decubit dorsal, se aplică un gel conductor special pe pielea din zona gâtului. Durata examinării este de aproximativ 30-45 de minute. Pacientul nu are voie să întoarcă capul sau să vorbească în timpul examinării.

La nivelul arterelor carotide s-au apreciat valorile CIM, ale diametrului arterei carotide comune, prezența și morfologia plăcilor ateromatoase, prezența și gradul stenozei arterei carotide conform „Guidelines for Carotid Endarterectomy (AHA)” și conform clasificării elaborate în 2003 de *The Society of Radiologists in Ultrasound Consensus*.

Clasificarea stenozei carotidiene conform Consensului Societății de imagistică din 2003 (The Society of Radiologists in Ultrasound Consensus) [64, 122]:

1. Artera carotidă internă nu prezintă stenoză când viteza sistolică este mai mică de 125 cm/s și nu se vizualizează placă sau îngroșarea intimei la examenul echo-Doppler. Criterii suplimentare includ raportul dintre parametrii velocimetrici sistolici ai arterei carotide interne și comune mai mici de 2,0, iar viteza diastolică la nivel de arteră carotidă internă este mai mică de 40 cm/s.
2. Stenoza este considerată mai mică de 50% atunci când viteza sistolică este mai mică de 125 cm/s și se vizualizează placă ateromatoasă sau îngroșare a CIM la examenul echo-Doppler. Criterii suplimentare includ raportul dintre parametrii velocimetrici sistolici ai arterei carotide interne și comune mai mici de 2,0, iar viteza diastolică la nivel de arteră carotidă internă este mai mică de 40 cm/s.
3. Stenoza este considerată între 50-69% când viteza sistolică la nivel de arteră carotidă internă este cuprinsă între 125-230 cm/s și se vizualizează placa ateromatoasă. Criterii suplimentare includ raportul dintre parametrii velocimetrici sistolici ai arterei carotide

interne și comune între 2,0-4,0, iar viteza diastolică la nivel de arteră carotidă internă este între 40-100 cm/s.

4. Stenoza de peste $\geq 70\%$ este stabilită când viteza sistolică la nivel de arteră carotidă internă este mai mare de 230 cm/s și se vizualizează placă ateromatoasă și îngustare a lumenului. Criterii suplimentare includ valoarea raportului dintre parametrii velocimetrici sistolici determinați la nivel de arteră carotidă internă și comună de peste 4 și viteza diastolică la nivel de arteră carotidă internă peste 100 cm/s. Cu cât parametrul Doppler se află peste pragul de 230 cm/s, cu atât e mai mare probabilitatea de boală severă.
5. În caz de preocluzie a arterei carotide interne, parametrii de viteză nu se pot aplica, deoarece vitezele pot fi ridicate, scăzute sau nedetectabile. Acest diagnostic este stabilit în primul rând, prin demonstrarea lumenului semnificativ redus la examenul ultrasonor-Doppler gri sau color.
6. Ocluzie totală a arterei carotide interne trebuie suspectată atunci când nu există lumen detectabil la examenul Echo-Doppler gri sau color și nu se vizualizează flux spectral.

Drept placă ateromatoasă s-a considerat o valoare CIM de peste 1,5 mm sau o creștere focală a peretelui cu mai mult de 0,5 mm sau cu mai mult de 50% față de valoarea CIM a zonelor învecinate (Ghidul de Hipertensiune Arterială al Societății Europene de Cardiologie din 2007, revizuit în 2013 și în 2018).

A fost, de asemenea, examinat fluxul sanguin la nivel de arteră oftalmică. Pacientul a fost examinat în decubit dorsal, iar transductorul s-a aplicat direct pe pleoapa închisă prin intermediul unui strat de ecogel. S-a utilizat transductor liniar cu frecvențe de 7,5 MHz sau 12 MHz și s-au obținut secțiuni transversale sau sagitale prin orbită, sonda lineară fiind plasată pe pleoapă în secțiune orizontală la mijlocul orbitei, a fost examinată artera oftalmică de la nivelul emergenței sale în fanta orbitală. S-a identificat vasul sanguin după localizarea anatomică, s-a aplicat fereastra Doppler la nivelul vasului, artera oftalmică fiind așezată lateral și inferior față de nervul optic, Artera oftalmică are flux tip rezistență redusă similar cu cel din carotida internă și prezintă $V_{\max}$ și st 30 ± 4 cm/s și IR 0,75 [8]. Ecografia Doppler color prezintă avantaje față de celelalte metode de investigație a hemodinamicii oculare. În primul rând, este o metodă neinvazivă și nu necesită o pregătire prealabilă specială a pacientului. Ea permite obținerea de date hemodinamice inclusiv și la globii oculari cu medii oculare cu transparență redusă cauzată de cataractă, hemoragie în corpul vitros, inclusiv la ochiul cu mioză).

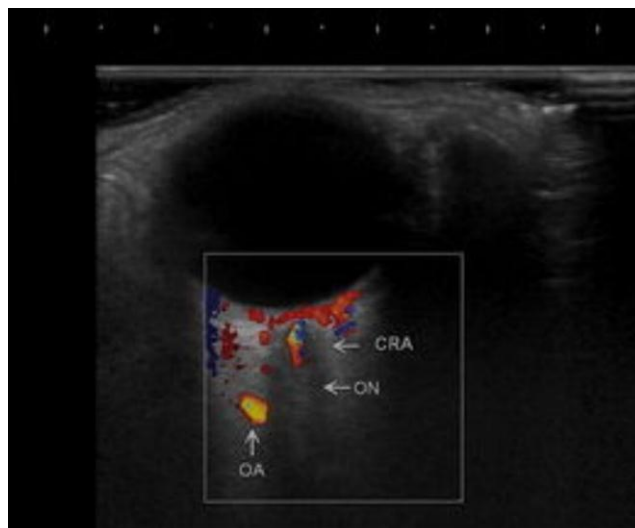


Fig. 2.3. Examen dopplerografic al arterei oftalmice

Notă: OA - arteră oftalmică, ON – nerv optic, CRA - artere ciliare.

CIM (complex intimă-medie) a fost determinat prin măsurarea distanței dintre ecoul dat de interfața cu lumenul arterial și interfața medie-adventice, s-a apreciat în regim B, într-un segment unic reprezentativ situat pe peretele posterior al ambelor artere carotide comune la 1-3 cm distanță de bifurcația lor. S-a ales măsurarea la nivel de perete posterior al arterelor carotide comune, deoarece, din punct de vedere tehnic, pare mult mai ușor de vizualizat contrastul lumen-intimă pe peretele inferior (posterior), deoarece sângele din vas, transonic, poate fi folosit ca fereastră acustică. Pentru a efectua această măsurare s-a ales secțiunea longitudinală ce a permis o bună demarcație a interfeței intima-lumen și medie-adventice. Măsurările efectuate prin ultrasonografie bidimensională sunt considerate suficient de exacte și reprezentative. În caz de prezență a plăcii ateromatoase la acest nivel complexul intimă-medie s-a măsurat în zona cea mai proximală intactă. CIM în limitele normei este considerat la valori mai mici de 0,9 cm, grosimea medie normală a complexului intima-medie carotidian este variabilă în timp, în sensul creșterii odată cu înaintarea în vârstă (rata de progresie de 0,01-0,02 mm/an), valorile medii de 0,5 mm la adultul tânăr sunt înlocuite cu valori de 1-1,3 mm la vârsta a treia. Drept placă ateromatoasă s-a considerat o valoare CIM de peste 1,5 mm sau o creștere focală a peretelui cu mai mult de 0,5 mm sau cu mai mult de 50% față de valoarea CIM a zonelor învecinate (Ghidul de Hipertensiune Arterială al Societății Europene de Cardiologie din 2007, revizuit în 2013 și în 2018).

S-a cercetat și valoarea diametrului extern al arterelor carotide comune bilateral prin modul B, pe peretele posterior al arterei carotide comune. Pentru cercetarea diametrului arterei carotide comune s-a aplicat măsurarea standard care este recomandabilă de a fi efectuată la 1-2 cm de locul bifurcației (caudal de bulbul carotidian), deoarece diametrul carotidian nu este

constant pe tot traiectul vasului și această măsurare este adesea supusă multiplelor erori intra- și inter-observator. Măsurarea a fost realizată pe o porțiune lipsită de plăci aterosclerotice. Diametrul a fost reprezentat de măsurarea distanței dintre ecourile adventițiale ale arterei carotide comune (cunoscut sub termenul de diametrul intern al arterei carotide comune), la fel, la o distanță aproximativă de 1,0 cm - 1,5 cm de bifurcația carotidei, în zona lipsită de plăci ateromatoase, în caz de prezență a plăcii, diametrul s-a măsurat în zona imediat învecinată lipsită de plăci, acest diametru nu include adventicea arterială și corespunde distanței dintre interfața proximală și distală, dintre medie și adventice, pentru a efectua această măsurare s-a ales secțiunea longitudinală. Conform datelor din literatură, sunt interpretate ca patologice valori ale diametrului ACC de peste 8,08 mm la bărbați și 7,31 mm la femei.

S-a determinat corelația dintre modificările depistate la nivel de FO, gradul retinopatiei diabetice și markerii de ateromatoză carotidiană.

2.3. Metode de prelucrare statistică a rezultatelor

Baza de date a rezultatelor primare a fost creată în componenta EXCEL a suitei Microsoft Office.

Analiza statistică a datelor s-a efectuat cu ajutorul programului SPSS 22.0 (SPSS Inc).

Au fost aplicați indicatori pentru statistica descriptivă calitativă pentru semnificația rezultatelor cu intervalul de încredere de 95,0%. Testul χ^2 (chi pătrat) Pearson a fost utilizat pentru a măsura potrivirea dintre date categoriale.

Din indicatori statistice descriptive cantitative au fost calculați: valoarea medie, deviația standard, mediana, intervalul intercuartilic. Pentru determinarea diferențelor semnificative dintre valorile tendinței centrale s-a utilizat criteriul t-Student.

Studiul interacțiunii dintre parametrii cantitativi s-a efectuat prin calculul coeficientului de corelație Pearson (r). Interpretarea coeficientului de corelație s-a realizat astfel:

- valori între $\pm 0,25 \rightarrow$ legătura lineară inexistentă;
- valori între $\pm 0,25$ și $\pm 0,50 \rightarrow$ legătura lineară slabă;
- valori între $\pm 0,50$ și $\pm 0,75 \rightarrow$ legătura lineară medie;
- valori între $\pm 0,75$ și $\pm 1 \rightarrow$ legătura lineară puternică.

Coeficientul Cronbach alfa este cel mai cunoscut coeficient utilizat în statistică, fiind utilizat ca un indicator al preciziei de măsurare a unui test, al consistenței interne și fidelității unui instrument psihologic. În mod normal, valoarea indicelui Cronbach alfa tinde să crească pe măsură ce numărul itemilor crește. Utilizarea unor teste cu mulți itemi este neconvenabilă din

mai multe motive. Unul dintre acestea este timpul consumat cu aplicarea lor, altul, poate fi inutilitatea de a păstra itemi a căror contribuție la scorul global este nulă, mică sau, dimpotrivă, merg în altă direcție decât acesta. Identificarea și eliminarea acestor itemi, ori modificarea lor în spiritul atributului măsurat, este unul dintre obiectivele analizei de itemi. Ea are un caracter recursiv, cu evaluări succesive ale relațiilor dintre itemi și dintre itemi și scorul global, și operarea selecției itemilor în funcție de relația lor cu acesta. Criteriul de bază pentru această operație este valoarea indicelui Cronbach alfa, care are o plajă de variație între 0 și 1. O scală, pentru a fi considerată consistentă, trebuie să atingă o valoare cât mai aproape de 1, nivelul de 0,70 fiind acceptat ca prag limita de către cei mai mulți cercetători. Oricum, valoarea lui Cronbach alfa nu poate fi mai mică de 0,60 [112, 324].

Pentru analiza rezultatelor studiului de cohortă au fost calculați următorii indicatori: riscul relativ (RR), semnificația statistică a rezultatelor pentru 95,0% s-a determinat prin mărimea intervalului de încredere (ÎÎ 95%). Dacă RR este egal cu 1, factorul de risc nu are nicio influență asupra debutului bolii; dacă RR este mai mare de 1, factorul de risc este implicat în debutul bolii; dacă RR este mai mic de 1 factorul de risc se apără împotriva bolii (factor de apărare).

Unele rezultate ale cercetării au fost prezentate prin intermediul diferitor tipuri de tabele, grafice și diagrame.

2.4. Sinteza capitoului 2

Pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării s-a efectuat un studiu de cohortă care a inclus 2 loturi de pacienți diabetici: unul cu RD de divers grad care a cuprins 108 bolnavi și al doilea fără manifestări de RD, constând din 108 participanți. Designul cercetării și metodele aplicate permit elucidarea particularităților clinice și a spectrului factorilor de risc de dezvoltare a complicațiilor neurooftalmologice la pacienții diabetici în funcție de prezența sau absența RD. Acest studiu descrie particularitățile structurii geometrice ale arterelor carotide la pacienții diabetici și relația dintre modificările de la nivelul arterelor carotide cu modificările depistate la nivel de retină, ținând cont de faptul că studiul ultrasonografic al arterelor carotide a devenit în ultimii ani o componentă importantă a examenului paraclinic oftalmologic pentru o parte din patologia oculară, în care componenta vasculară joacă un rol fiziopatologic esențial, examinarea carotidiană, în cadrul cercetării noastre, a fost însoțită și de examinarea arterelor polului posterior al globului ocular precum este artera oftalmică, iar modificările hemodinamice din arterele retrooculare sunt în strânsă relație cu perturbările de flux arterial carotidian, artera oftalmică fiind primul ram al arterei carotide interne. Examenul PEV permite determinarea traseului

electrofiziologic și corelarea latențelor undei P100 cu gradul retinopatiei diabetice și constatarea dinamicii acesteia în funcție de tratamentul medicamentos administrat și rezultatele examinărilor oftalmologice. Acest studiu permite elaborarea unui algoritm de diagnostic și tratament complex al patologiilor neurooftalmologice în dependență de forma și gradul de severitate la pacientul diabetic cu implementarea în practica medicilor oftalmologi, neurologi și endocrinologi.

3. CARACTERISTICA CLINICĂ A PACIENȚILOR DIN LOTURILE STUDIATE

3.1. Caracteristica generală a grupului de studiu

În cercetare au fost incluse 216 persoane ce sufereau de diabet zaharat tip II, care au fost separate în 2 loturi, lotul de bază a inclus 108 pacienți cu divers grad de retinopatie diabetică, iar lotul de control a inclus 108 pacienți fără retinopatie diabetică. Vârsta medie a participanților lotului de bază a fost de $60,33 \pm 10,54$ ani (min. 22 ani, max. 77 ani), vârsta medie a participanților din lotul de control a constituit $66,6 \pm 5,7$ ani (min. 41 ani, max. 87 ani). Cea mai mare parte dintre pacienții incluși în studiu aveau vârstă cuprinsă între 61-70 ani (50% în grupul de baza vs. 57,4% în grupul de control) și vârstă cuprinsă între 51-60 ani (36,11%) în grupul cu RD vs. 14,8% în grupul L0. Cea mai mică frecvență a bolii a fost întâlnită la pacienții din grupul de vârstă de până la 50 de ani (8,3%) și peste 71 ani (5,5%) (fig. 3.1) în grupa cu RD comparativ cu grupa fără RD în care grupa de vârstă de până la 50 ani a fost de 3,7%, iar de peste 71 ani a constituit 24,07%.

În lotul de bază de studiu vârsta minimă a fost de 42 ani, iar un procent de 8,3% dintre pacienții lotului cu RD au aparținut grupului de vârstă 40-50 ani (fig. 3.1), pe când în grupul control vârsta minimă a fost de 41 ani, iar 3,7% participanți la studiu s-au încadrat în grupul de vârstă de până la 50 ani.

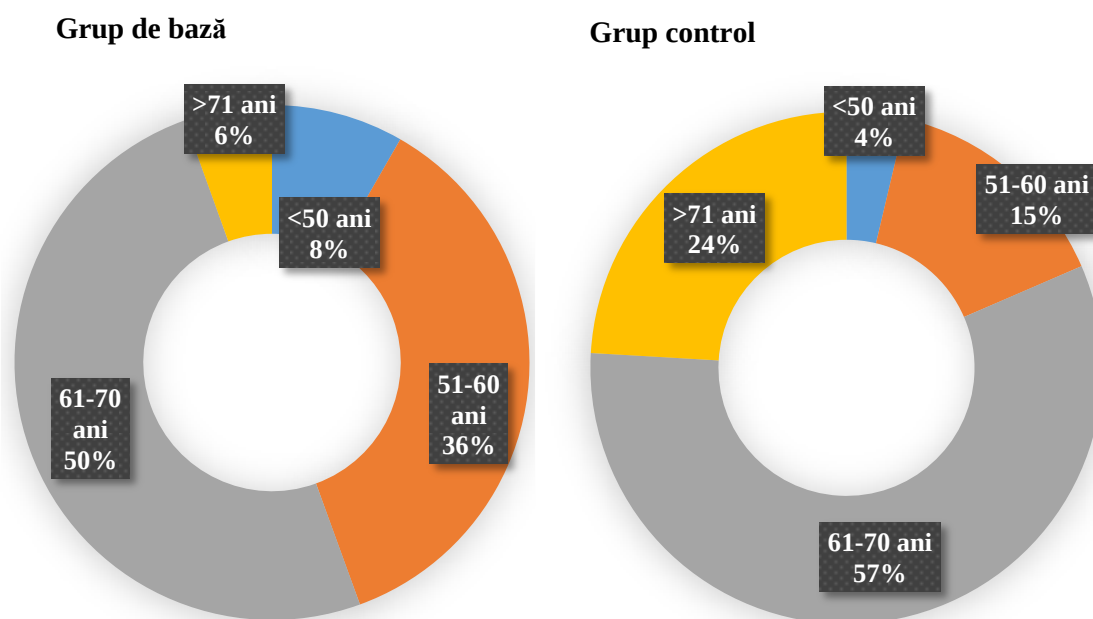


Fig. 3.1. Repartizarea participanților din cele două loturi de studiu în funcție de grupul de vârstă

Conform indicilor demografici, participanții din cadrul acestei cercetări s-au repartizat în modul ce urmează: din numărul total de 108 pacienți ai grupului de bază, bărbați au fost 45 (41,67%), aceștia având vârsta medie de $58,57 \pm 9,63$ ani (vârsta minimă 42 ani, maximă 72 ani), iar femeii au fost 63 (58,33%), vârsta medie a femeilor fiind $61,7 \pm 8,19$ ani (vârsta minimă 42 ani, maximă 77 ani); nu s-a constatat o diferență semnificativă statistic între vârstele femeilor și a bărbaților (Î 95% [0,2816-6,5416], $t = 1,819$, $p = 0,0717$).

În ceea ce privește grupul de control s-a determinat că, de asemenea, acest lot este constituit preponderent din persoane de sex feminin, astfel femeile au constituit 57,4% ($n=63$), vârsta medie fiind $67,7 \pm 7,75$ ani (vârsta minimă 44 ani, maximă 87 ani), iar bărbați au fost 46 (42,6%), cu vârsta medie $65,08 \pm 7,7$ ani (vârsta minimă 41 ani, maximă 85 ani); nu s-a constatat o diferență semnificativă statistic între vârstele femeilor și a bărbaților din grupul fără RD (Î 95% [-0,3515-5,5915], $t = 1,748$, $p = 0,0834$), dar comparând vârstele femeilor și bărbaților din cele 2 grupuri de studiu, s-a constatat prezența unei diferențe semnificative statistic ($p < 0,01$ pentru femei și, respectiv, $p = 0,0006$ pentru bărbați).

În ceea ce privește mediul de trai al reprezentanților celor 2 grupe de studiu s-a constatat că au predominat locuitorii mediului rural, astfel din grupul de bază 74,07% ($n=80$) reprezentanți erau din mediul rural, iar din grupul de control 72,22% ($n=78$), dar nu au fost obținute diferențe semnificative statistic nici pentru mediul rural și nici pentru mediul urban ($\chi^2 = 0,094$, $gl = 1$, $p = 0,7596$).

În conformitate cu statutul social majoritatea participanților la studiu erau neangajați în ambele grupuri de cercetare: în grupul cu RD 82,4% ($n=89$), în grupul fără RD 83,3% ($n=90$) ($\chi^2 = 0,031$, $gl = 1$, $p = 0,8600$). În grupul de bază au predominat pacienții cu dizabilitate de grad mediu, iar în grupul fără RD au predominat persoanele fără dizabilitate (Tabelul 3.1).

Durata dizabilității la cei 76 pacienți cu dizabilități din grupul L1 a fost semnificativ mai mare comparativ cu durata dizabilității în grupul L0, unde au fost depistați 33 pacienți cu divers grad de dizabilitate ($7,72 \pm 5,62$ ani și $5,54 \pm 3,82$ ani, respectiv, Î 95% [-4,3076-0,0524], $t = -2,031$, $p = 0,0447$).

Durata medie a diabetului zaharat în grupul de bază a fost de $14,14 \pm 7,06$ ani, iar în grupul de control $7,66 \pm 5,41$ ani, astfel s-a constatat o diferență semnificativă statistic între durata diabetului zaharat în cele 2 grupuri de studiu ($p < 0,01$).

În ceea ce privește durata medie a diabetului zaharat la pacienții cu RD în grupul de bază fără complicații neurooftalmologice a fost de $12,7 \pm 5,4$ ani, iar în grupul de pacienți cu complicații neurooftalmologice a fost de $16,4 \pm 5,44$ ani ($p = 0,04$).

Tabelul 3.1. Caracteristica demografică a loturilor de studiu

Parametrul	Lotul de cercetare, n ₁ =108		Lotul de control, n ₀ =108		Î 95 %, χ^2 , gl=1, p
	Abs.	%	Abs.	%	
Bărbați	45	41,66	46	42,60	[-12,0345%-13,8699%] 0,019, p = 0,8890
Femei	63	58,33	63	57,40	[-12,0345%-13,8699%] 0,019, p = 0,8890
Rural	80	74,07	78	72,22	[-9,9052%-13,5391%] 0,094, p = 0,7596
Urban	26	25,93	30	27,78	[-9,9052% până la 13,5391%] 0,094, p = 0,7596
Neangajat	89	82,40	90	83,30	[-9,2396%-11,0273%] 0,031, p = 0,8610
Angajat	19	17,60	18	16,70	[-9,2396%-11,0273%] 0,031, p = 0,8610
Gradul sever de dizabilitate	3	2,70	-	0	[-1,1734%-7,7397%] 2,942, p = 0,0863
Gradul mediu de dizabilitate	71	65,7	30	27,7	[24,9535%-49,2107%] 31,182, p < 0,0001
Gradul ușor de dizabilitate	2	1,8	2	1,8	[-4,8068%-4,8068%] 0,000, p = 1,0000
Durata medie a dizabilității (ani)					Î 95 %, t, p
Media		7,72		5,54	[-4,3076--0,0524] -2,031, p = 0,0447
DS		5,62		3,82	
Mediana		8		6	
IIQ		7-12		5-7	

Este de remarcat faptul că în grupul de bază doar un pacient, iar în grupul de control 2 pacienți nu administrau tratament antidiabetic. În grupul de bază 32 bolnavi (29,6%) administrau ADO, durata medie a tratamentului cu antidiabetice fiind de $8,34 \pm 4,68$ ani, 44 (40,7%) administrau insulină, durata medie a insulinoterapiei constituind $10,1 \pm 7,65$ ani, iar 31 (28,7%) pacienți administrau tratament combinat, durata medie a acestui tip de tratament constituind $3,7 \pm 3,9$ ani. În grupul de control 84 bolnavi (77,7%) administrau ADO, durata medie a tratamentului cu antidiabetice orale fiind de $6,45 \pm 4,44$ ani, 14 (12,9%) administrau insulină, durata medie a insulinoterapiei constituind $7,42 \pm 6,77$ ani, iar 7 (6,4%) pacienți administrau tratament combinat, durata medie a acestui tip de tratament constituind $6,57 \pm 5,15$ ani. Este de remarcat numărul semnificativ mai înalt al pacienților ce primeau tratament cu ADO în grupul de control comparativ cu grupul de bază.

Modul de viață

Cercetarea stilului de viață a participanților incluși în studiu a constatat în determinarea factorilor de risc care contribuie la dezvoltarea obezității, diabetului zaharat și evenimentelor vasculare, astfel a fost supusă cercetării tipul alimentar al pacienților, tabagismul și alcoolismul (Tabelul 3.2).

Datele ce țin de tabagism au indicat prezența în grupul de bază a 3 (2,77%) fumători de sex masculin, iar în grupul de control - 8 fumători dintre care 7 bărbați și o femeie. Nefumătorii s-au dovedit a fi majoritatea participanților - 105 (97,22%) de respondenți din L1 și 100 (92,6%) din L0.

Datele ce țin de consumul de alcool au demonstrat că 55 (50,97%) participanți din grupul de bază și 36 (33,33%) din grupul de control nu consumă alcool, 43 (39,8%) pacienți din grupul de bază și 50 (46,29%) pacienți din grupul de control – consumă alcool ocazional, 7 (6,48%) pacienți din grupul de bază și 12 (11,11%) bolnavi din grupul de control consumă alcool în cantitate moderată, iar 1 (0,9%) pacient din lotul de bază și 10 (9,2%) pacienți din lotul de control – fac abuz de alcool. Drept consum moderat de alcool a fost considerat pentru bărbați 2 doze standard de alcool pe zi, iar pentru femei o doză standard de alcool pe zi. Consumul abuziv de alcool a fost constatat la pacienții care depășeau valorile considerate drept consum moderat. O doză standard de alcool a fost considerată 1 dl (100 ml) de vin, 3 dl (300 ml) de bere, 2 cl (20 ml) de lichior [64, 283].

Datele ce țin de alimentație au constatat că majoritatea pacienților au răspuns că respectă parțial dieta hipoglicemică (64 participanți, 59,3% din grupul de bază vs. 48 pacienți, 37% din grupul de control), pe când doar 28 (25,9%) din grupul cu RD și 24 (22,22%) din grupul fără RD respectă dieta, iar 16 (14,8%) din grupul cu RD și 36 (33,33%) din grupul fără RD au declarat că nu respectă dieta.

În funcție de tipul alimentației majoritatea au raportat un regim alimentar echilibrat. 56 (51,85%) participanți din grupul de bază și 58 (53,7%) din grupul de control se alimentează echilibrat, consumă în cantități ridicate proteine de origine animală 26 pacienți (24,07%) din grupul cu retinopatie și 29 (26,85%) pacienți din grupul fără retinopatie, consumă cantități majorate de grăsimi de origine animală 25 (23,14%) bolnavi din grupul cu RD și 18 (16,66%) bolnavi din grupul fără RD, doar 1 (0,9%) pacient din grupul de bază și 3 (2,77%) pacienți din grupul de control au prezentat alimentație vegetariană sau lacto-vegetariană (Tabelul 3.2).

Consumul sporit de proteină de origine animală a fost considerat în funcție de recomandările din 2015 a *Dietary Guidelines Advisory Committee*. Abuzul de carne a fost considerat consumul de peste 200 grame/zilnic de carne în regimul alimentar (piept de pui, carne

de iepure). Abuzul de grăsimi de origine animală a fost considerat consumul de carne grasă (carne de oaie, porc, găscă, rață ș.a.) de peste 200 grame/zilnic în regimul alimentar [64, 283].

Tabelul 3.2. Caracteristica lotului de studiu în funcție de factorii comportamentali de risc vascular

Parametrul	Lotul de cercetare, n ₁ =108		Lotul de control, n ₀ =108		ÎÎ 95%, χ^2 , gl=1, p
	Abs.	%	Abs.	%	
Caracterul alimentației					
Vegetariană	1	0,90	2	1,85	[-3,3800%-5,6583%] 0,358, p = 0,5498
Lacto-vegetariană	0	0	1	0,90	[-2,5974%-5,0497%] 0,994, p = 0,3189
Consum sporit de grăsimi animaliere	25	23,14	18	16,66	[-4,2258%-17,0437%] 1,416, p = 0,2341
Consum sporit de proteine animaliere	26	24,07	29	26,85	[-8,8030%-14,2694%] 0,219, p = 0,6399
Echilibrat	56	51,85	58	53,70	[-11,2787%-14,8891%] 0,074, p = 0,7859
Fumatul					
fumător la moment	3	2,77	8	7,40	[-1,5899%-11,4106%] 2,387, p = 0,1223
nu fumează, nici nu a fumat	105	97,22	100	92,60	[-1,5899%-11,4106%] 2,387, p = 0,1223
Consumul de alcool					
Nu consumă	55	50,97	36	33,33	[4,4695%-29,9759%] 6,859, p = 0,0088
Consum ocazional	43	39,80	50	46,29	[-6,6239%-19,2948%] 0,923, p = 0,3366
Consum moderat	7	6,48	12	11,11	[-3,1906%-12,6539%] 1,436, p = 0,2307
Abuz de alcool	1	0,9	10	9,2	[2,4646%-15,2780%] 7,722, p = 0,0055

Examinarea clinică

Datele antropometrice au inclus evaluarea masei corporale și a înălțimii pentru calcularea indexului masei corporale (IMC) care reprezintă raportul dintre masa corporală în kg împărțită la înălțime, determinată în cm, la pătrat $M(\text{kg})/\hat{I}^2(\text{m}^2)$. Cercetarea datelor antropometrice a pacienților din studiu a constatat următoarele valori: valoarea medie a IMC $29,75 \pm 5,36 \text{ kg/m}^2$ în grupul de pacienți cu retinopatie diabetică și $28,82 \pm 5,6 \text{ kg/m}^2$ în grupul de pacienți fără retinopatie diabetică. Nu s-a detectat nicio diferență semnificativă statistic între cele 2 loturi de studii ($p=0,11$). În ambele grupe au predominat pacienții supraponderali, astfel au fost identificați în funcție de IMC 15,7% ($n=17$) pacienți normoponderali în grupul cu retinopatie diabetică vs. 17,6% ($n=19$) pacienți normoponderali în grupul fără retinopatie diabetică, 37,9%

(n=41) pacienți supraponderali în grupul de bază vs. 41,66% (n=45) pacienți supraponderali în grupul de control, 35,18% (38) pacienți cu obezitate gr. 1 în grupul de bază vs. 29,6% (32) pacienți cu obezitate gr. 1 în grupul de control, 7% (n=8) persoane în grupul de bază vs. 11,11% (n=12) pacienți în grupul de control au prezentat obezitate gr. 2, au fost identificați 3,7% (n=4) participanți cu obezitate gr. 3 în grupul de bază, pe când în grupul de control nu a fost nici un pacient cu obezitate gr. 3 (fig. 3.2).

Este de evidențiat faptul că majoritatea pacienților cu diabet zaharat (peste 80% din persoanele care au constituit loturile de studiu) sunt fie supraponderali, fie obezi, iar supraponderabilitatea și obezitatea sunt printre factorii principali de risc care cresc riscul unei persoane de a dezvolta diabet zaharat de tip 2, astfel că indicele de masă corporală se află în strânsă legătură cu rezistența la insulină și diabetul de tip 2.

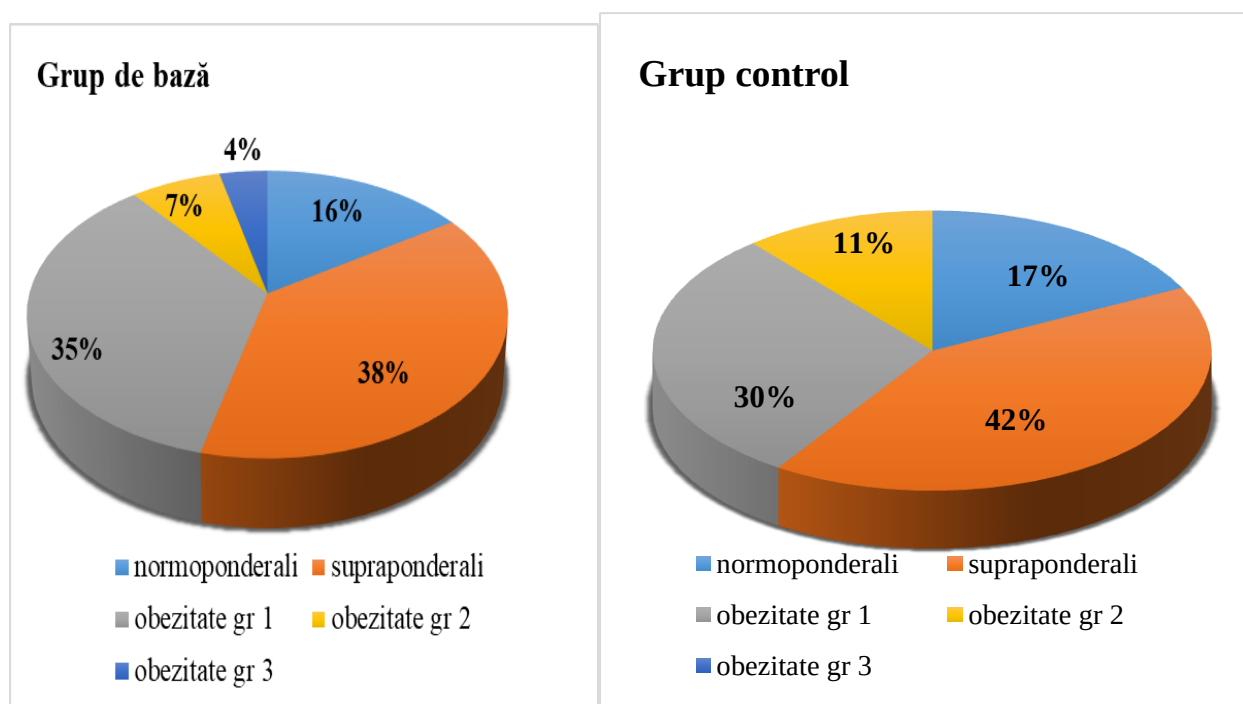


Fig. 3.2. Distribuția pacienților din loturile de studiu în funcție de IMC (kg/m²)

Din cei 216 ochi ai participanților lotului de bază, la 78 (36%) ochi s-au depistat modificări neurooftalmologice, dar în ceea ce privește numărul de pacienți, 50 (46%) de pacienți din cei 108 ai grupului de bază prezentau modificări neurooftalmologice la unul sau ambii ochi.

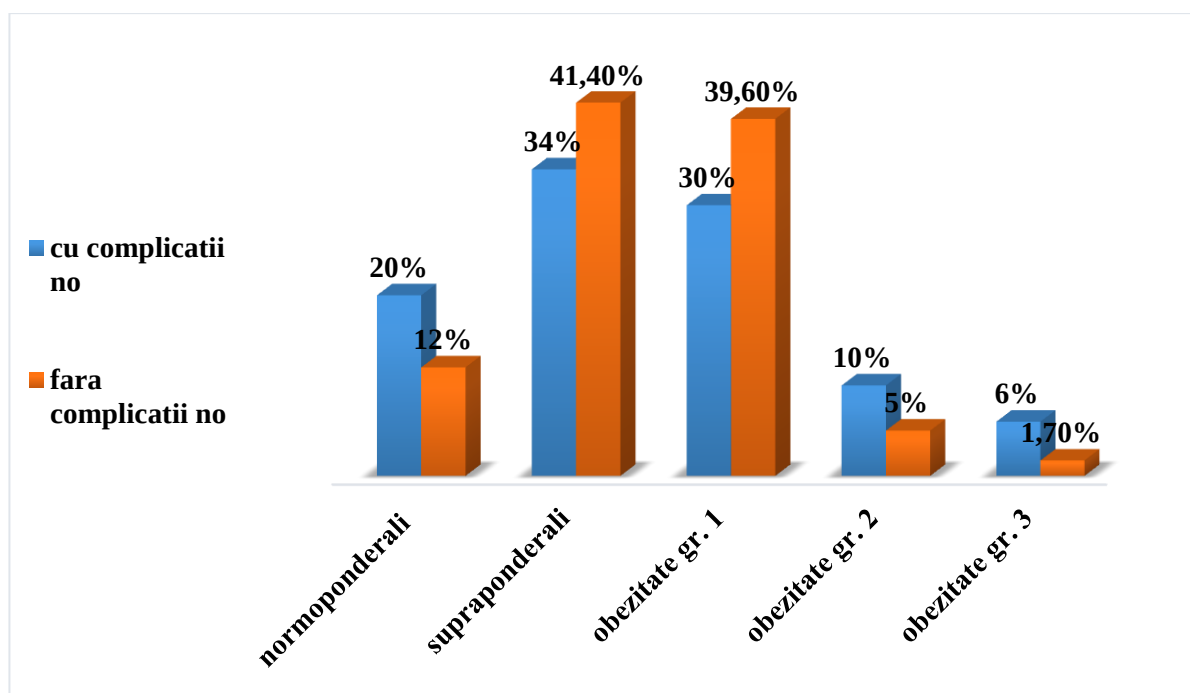


Fig. 3.3. Distribuția pacienților cu patologie neurooftalmologică în funcție de IMC (kg/m2)

La categoria de pacienți cu complicații neurooftalmologice, am detectat următoarele: IMC a fost $29,9 \pm 4,51$ kg/m², au fost detectați doar 10 pacienți normoponderali, 17 pacienți supraponderali, 15 pacienți cu obezitate gradul 1, 5 pacienți cu obezitate gradul 2, 3 pacienți cu obezitate gradul 3 (Figura 3.3).

Examenul neurologic și cardiologic

Ca urmare a examenului neurologic în grupul L1 s-au constatat 83 de pacienți cu polineuropatie diabetică (76,8%), comparativ cu 69 în grupul L0 (63,88%), 37 (34,25%) cu encefalopatie diabetică, comparativ cu 27 în grupul L0 (25%), s-a constatat prezența a 12 (11,1%) pacienți cu AVC ischemic în anamneză comparativ cu 5 (4,6%) în grupul de control.

Hipertensivi au fost considerați pacienții cu diagnosticul confirmat de hipertensiune arterială în baza măsurărilor consecutive ale valorilor tensiunii arteriale, pacienții care se află la tratament hipotensiv independent de nivelul tensiunii arteriale la momentul includerii în studiu.

În urma examenului cardiologic s-a constatat că 88 de participanți din grupul de bază (81,48%) prezentau HTA de divers grad comparativ cu 93 din grupul de control (86,11%), în funcție de gradul HTA în grupul cu RD au predominat pacienții cu hipertensiune gr. 2 (n=45, 41,66%), la fel ca și în grupul de control (n=55, 50,9%). Repartizarea celor 2 loturi de cercetare în dependență de gradul hipertensiunii arteriale este după cum urmează: gradul 1 HTA s-a înregistrat la 11 participanți (10,18%) vs. 9 (8,33%) din grupul de control, gradul 2 de HTA la 45 (41,66%) în L1 vs. 55 (50,9%) în L0, gradul 3 la 32 (29,6%) în L1 vs. 29 (26,85%) în L0.

Insuficiența cardiacă a fost depistată la 44 (40,7%) participanți din grupul de bază, comparativ cu 23 (21,29%) din cel de control, cardiopatia ischemică la 19 (17,59%) vs. 22 (20,37%), infarct miocardic în antecedente la 9 (8,3%) vs. 4 (3,7%). Divers tip de aritmie s-a constatat în ambele grupuri de studiu după cum urmează: fibrilație atrială/flutter la 17 (15,7%) vs. 10 (9,2%), tahicardie 15 (13,88%) vs. 19 (17,6%) bradicardie 7 (6,48) vs. 8 (7,4%). Deci este de remarcat că în grupul de bază ușor au predominat pacienții cu neuropatie diabetică și cu encefalopatie diabetică. De asemenea, în grupul de bază de 2 ori mai frecvent s-au întâlnit bolnavi cu fibrilație/flutter atrial.

3.2. Identificarea spectrului complicațiilor neurooftalmologice la pacienții cu diabet zaharat cu diferit grad de retinopatie diabetică

Rezultatele examinării funcțiilor oculare

La toți pacienții a fost examinată acuitatea vizuală cu corecție în depărtare și în apropiere.

Interpretarea acuității vizuale.

Media AV în apropiere la lotul de bază este de 0,46 și la lotul de control de 0,7, fiind o diferență semnificativa statistic ($p < 0,0001$). Ceea ce ține de acuitatea vizuala la distanță, la lotul de bază este de 0,37 vs. lotul de control la care acuitatea vizuală este de 0,59 ($p < 0,001$) (Tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Rezultatele examenului acuității vizuale

Parametrul/Indicatori		Lotul de cercetare, $n_1=108$	Lotul de control, $n_0=108$	IÎ 95%, t, p
AV la apropiere	Media	0,46	0,70	[0,1501-0,3299] 5,264, $p < 0.0001$
	DS	0,33	0,34	
	Mediana	0,4	0,8	
	IIQ	0,3-0,6	0,5-0,9	
AV la distanță	Media	0,37	0,59	[0,1270-0,3130] 4,662, $p < 0.0001$
	DS	0,31	0,38	
	Mediana	0,3	0,5	
	IIQ	0,1-0,6	0,3-0,7	

Am analizat pacienții grupului de bază în funcție de severitatea retinopatiei diabetice, astfel s-a constatat că au predominat pacienții cu RD proliferativă (Tabelul 3.4) ceea ce demonstrează adresarea tardivă a pacientului la medic și/sau depistarea tardivă a diabetului și posibil a RD.

Din cei 216 ochi ai lotului de studiu 128 (59,2%) ochi prezentau retinopatie diabetică proliferativă, 19 (8,8%) ochi – retinopatie diabetică neproliferativă forma severă, 37 (17,12%) ochi - retinopatie diabetică neproliferativă forma moderată și 32 ochi (14,81%) - retinopatie diabetică neproliferativă forma incipientă (Tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Repartizarea pacienților în funcție de gradul retinopatiei diabetice

Lotul de bază	nr. ochi (%)
Retinopatie diabetică proliferativă	128 (59,2%)
Retinopatie neproliferativă severă	19 (8,8%)
Retinopatie neproliferativă moderată	37 (17,12%)
Retinopatie neproliferativă incipientă	32 (14,81%)

Examenul oftalmologic la nivel de 216 ochi ai grupului de bază a evidențiat următoarele: edem ML 44,4% (n=96), fibroza premaculară sau membrana epiretiniană 23,14% (n=50), membrane gliale 13,88% (n=30), decolare de retină tracționată 9,25% (n=20).

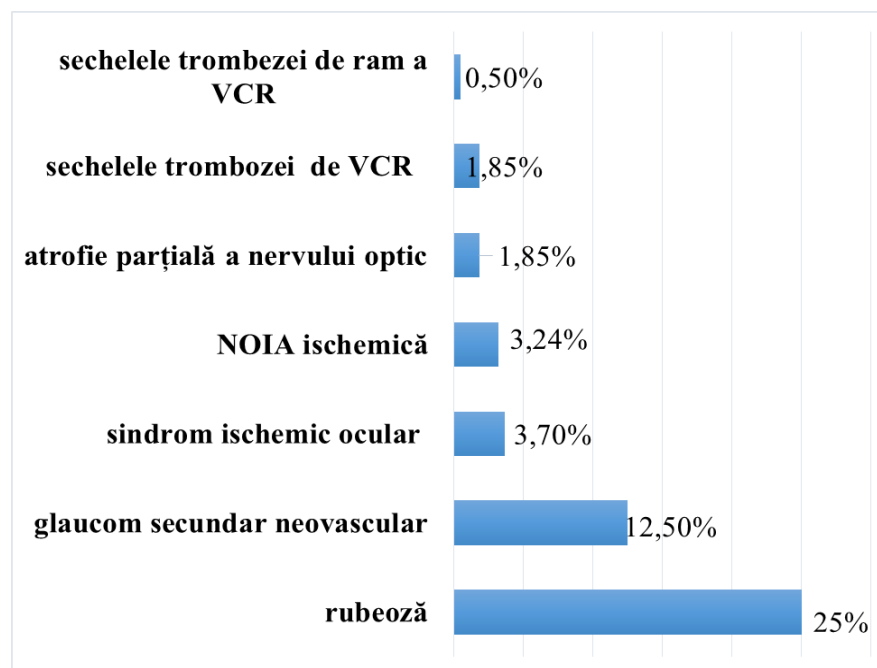


Fig. 3.4. Complicațiile neurooftalmologice depistate la nivel de ochii cercetați ai lotului de bază (n=216)

La pacienții lotului de bază am analizat datele ce țin de diagnosticul neurooftalmologic, s-a constatat rubeoză la 54 ochi, ceea ce reprezintă 25% ochi, glaucom secundar neovascular 27 ochi - 12,5%, sindrom ischemic ocular la 8 ochi, NOIA ischemică la 7 ochi, respectiv 3,24%, și respectiv 3,7%, sechelele trombozei VCR la 4 ochi, respectiv - 1,85%, atrofie parțială a nervului optic la 4 ochi, respectiv - 1,85%, iar sechelele trombozei de ram a VCR la 1 ochi, ceea ce

reprezintă - 0,46%. La pacienții din lotul de control complicații neurooftalmologice nu s-au atestat. De asemenea, este de evidențiat că 51 ochi făceau parte din grupul pacienților 1A (RDP și RDNP forma severă), ceea ce reprezintă 34,7% din pacienții acestui subgrup, iar 27 din subgrupul 1B (RDNP forma medie și RDNP forma incipientă) ceea ce reprezintă 40,9%, de asemenea, menționând că 36% din ochii pacienților grupului de bază prezentau modificări neurooftalmologice.

La pacienții lotului de bază a fost studiat riscul relativ de apariție a complicațiilor neurooftalmologice precum rubeoză, glaucom secundar neovascular, sindrom ischemic ocular, NOIA ischemică, sechelele trombozei VCR, atrofie parțială a nervului optic și sechelele trombozei de ram a VCR.

Tabelul 3.5. Riscul de apariție a complicațiilor neurooftalmologice în sublotul cu RDP și RDNP formă severă

Complicații	Lotul de cercetare, n₁=78	Sublotul NO 1A (RDP, RDNP severă), n_{1A}=54	RR, Î 95 %	z, p
Rubeoză	54	54	1,2222 [0,9250 - 1,6149]	1,412 0,1580
NOIA ischemică	7	5	0,9655 [0,2850 - 3,2708]	0,056 0,9550
Sindrom ischemic ocular	8	8	1,3871 [0,5506 - 3,4946]	0,694 0,4876
Sechelele trombozei VCR	4	2	0,7321 [0,1388 - 3,8623]	0,367 0,7133
Sechelele trombozei de ram VCR	1	1	1,4364 [0,0918 - 22,4776]	0,258 0,7964
Atrofie parțială a nervului optic	4	2	0,7321 [0,1388 - 3,8623]	0,367 0,7133
Glaucom secundar neovascular	27	27	1,2963 [0,8284 - 2,0286]	1,136 0,2560

Analiza riscului de apariție a complicațiilor la pacienții din lotul de cercetare în comparație cu pacienții din lotul de control a scos în evidență o asociere negativă, astfel datele obținute în Tabelul 3.6 demonstrează că pacienții cu RDP și RDNP forma severă, au un risc semnificativ elevat de a dezvolta pe parcursul vieții complicații neurooftalmologice precum rubeoză, sindrom ischemic ocular, tromboză de ram VCR, glaucomul secundar neovascular, acest fenomen demonstrând impactul sever al diabetului asupra vederii pacientului.

Tabelul 3.6. Riscul de apariție a complicațiilor neurooftalmologice în sublotul cu

RDNP forma incipientă și medie

Complicații	Lotul de cercetare n ₁ =78	Sublotul NO 1B (RDNP incipientă și medie) n _{1B} =24	RR, Î 95%	z, p
Rubeoză	54	0	0,0488 [0,0031 - 0,7647]	2,151 0,0315
NOIA ischemică	7	2	1,0769 [0,2312 - 5,0168]	0,094 0,9248
Sindrom ischemic ocular	8	0	0,2047 [0,0122 - 3,4252]	1,103 0,2698
Sechelele trombozei VCR	4	2	1,5769 [0,3062 - 8,1219]	0,545 0,5860
Sechelele trombozei de ram VCR	1	0	1,0667 [0,0448 - 25,3694]	0,040 0,9682
Atrofie parțială a nervului optic	4	2	1,5769 [0,3062 - 8,1219]	0,545 0,5860
Glaucom secundar neovascular	27	0	0,0771 [0,0049 - 1,2214]	1,818 0,0690

Rezultatele cercetării au demonstrat o asociere negativă dintre un factor de risc și rezultatul obținut (Tabelul 3.7).

**Tabelul 3.7. Riscul de apariție a complicațiilor neurooftalmologice în lotul de
cercetare în funcție de stadiul retinopatiei diabetice**

Complicații	Lotul de cercetare n ₁ =78	Sublotul NO 1A n _{1A} =54	Sublotul NO 1B n _{1B} =24	RR, Î 95%	z, p
Rubeoză	54	54	0	49,5455 [3,1860 - 770,4751]	2,788 0,0053
NOIA ischemică	7	4	2	0,8889 [0,1745 - 4,5272]	0,142 0,8872
Sindrom ischemic ocular	8	8	0	7,7273 [0,4639 - 28,7046]	1,425 0,1542
Sechelele trombozei VCR	4	2	2	0,4444 [0,0665 - 2,9718]	0,836 0,4029
Sechelele trombozei de ram VCR	1	1	0	1,3636 [0,0575 - 32,3209]	0,192 0,8477
Atrofie parțială a nervului optic	4	2	2	0,4444 [0,0665 - 2,9718]	0,836 0,4029
Glaucom secundar neovascular	27	27	0	25,0000 [1,5875 - 393,6939]	2,289 0,0221

Cercetarea a demonstrat că pacienții cu RDNP forma medie și RDNP forma incipientă au un risc semnificativ elevat de a dezvolta pe parcursul vieții complicații neurooftalmologice precum NOIA ischemică, tromboză VCR, tromboză de ram VCR și atrofie parțială de nerv optic,

acest fenomen demonstrând impactul sever al diabetului asupra retinei și posibilitatea de dezvoltare încă din stadiile incipiente ale RD a complicații neurooftalmologice, ce au un impact sever asupra vederii pacientului.

Datele elucidate în tabelul 3.8 demonstrează că pacienții cu RD prezintă un risc semnificativ elevat de a dezvolta pe parcursul vieții complicațiilor neurooftalmologice precum rubeoză (RR=49, Î 95% [3,1860-770,4751], p=0,0053) și glaucom secundar neovascular (RR=25, Î 95% [1,5875-393,6939, p = 0,0221), astfel riscul de a dezvolta sindrom ischemic ocular este de 7,7 ori mai mare la sublotul de pacienți cu complicații neurooftalmologice 1A comparativ cu sublotul de pacienți cu complicații neurooftalmologice 1B, iar pentru glaucomul secundar neovascular este de 25 ori mai mare.

Sensibilitatea la contrast a fost posibil de examinat la 206 ochi ai lotului de baza. Sensibilitatea la contrast 25% - 100% au prezentat 36 ochi (16,66%), la 10%-15% au prezentat 88 ochi (40,7%), la 5%-3,5% - 48 ochi (22,22%), iar sensibilitatea la contrast 1% - 1,25% au prezentat 34 ochi (15,7%) (Tabelul 3.9). De asemenea, a fost cercetată sensibilitatea la contrast la pacienții cu diagnostic neurooftalmologic (78 ochi), aceste date fiind prezentate în tabelul 3.9. Este de evidențiat că pacienții grupului de bază au prezentat o diminuare semnificativă a sensibilității la contrast în comparație cu grupul de control, indiferent din ce subgrup făceau parte, 1A sau 1B, același fenomen s-a determinat și la pacienții cu complicații neurooftalmologice, fapt evidențiat în tabelul 3.9.

Tabelul 3.8. Rezultatele examenului sensibilității la contrast în subloturile 1A și 1B a lotului de bază și a pacienților din lotul de control

Gradul sensibilității la contrast	LOT 1 A (147 ochi total, la 10 ochi nu a fost posibil de determinat)	LOT 1 B (66 ochi)	Lot control	P pentru lotul 1A și lotul de control	P pentru lotul 1B și lotul de control
Sensibilitatea la contrast 25%-100%	30 (20,4%)	6 (9,1%)	19 (8,79%)	<0,05	<0,05
Sensibilitatea la contrast 10%-15%	64 (43,5%)	24 (36,36%)	31 (14,35%)	<0,001	<0,05
Sensibilitatea la contrast 5%-3,5%	29 (19,72%)	19 (28,9%)	69 (31,94%)	<0,05	0,06
Sensibilitatea la contrast 1%-1,25%	14 (9,5%)	20 (30,03%)	97 (44,9%)	<0,001	<0,05

Majoritatea pacienților din grupul de bază prezentau o sensibilitate la contrast 10%-15%, astfel 43,5% pacienți din subgrupul 1A și 36,4% pacienți din subgrupul 1B vs. 14,35%

pacienți din grupul de control. În grupul de control majoritatea pacienților au prezentat o sensibilitate la contrast 1%-1,25%, rata acestora fiind de aproape 44,9% (Tabelul 3.8).

Tabelul 3.9. Rezultatele examenului sensibilității la contrast al pacienților cu diagnostic neurooftalmologic și cei din lotul de control

Gradul sensibilității la contrast	Lotul cu complicații neurooftalmologice (n=78)	Lot control	P
Sensibilitatea la contrast 25%-100%	16 (20,5%)	19 (8,79%)	0,015
Sensibilitatea la contrast 10%-15%	40 (51,28%)	31 (14,35%)	<0,001
Sensibilitatea la contrast 5%-3,5%	11 (14,1%)	69 (31,94%)	0,0023
Sensibilitatea la contrast 1%-1,25%	11 (14,1%)	97 (44,9%)	0,001

Din categoria pacienților cu complicații neurooftalmologice mai mult de jumătate din pacienți (51,28%) au prezentat o sensibilitate la contrast de 10%-15% (Tabelul 3.9), fiind urmați după frecvență de pacienții cu o sensibilitate la contrast de 25%-100%, rata acestora constituind 20,5%, cu o frecvență egală s-a constatat o sensibilitate la contrast de 1%-1,25% și 5%-3,5% (a câte 14,1% fiecare) (Tabelul 3.9).

Calcululele noastre demonstrează că sensibilitatea la contrast la pacienții cu diagnostic neurooftalmologic este semnificativ afectată, astfel o sensibilitate la contrast foarte slabă și slabă prezentau aproape $\frac{3}{4}$ din pacienți (71,8%).

Rezultatele examenului biochimic

Profilul metabolic al loturilor de studiu s-a realizat prin cercetarea valorilor principalilor biomarkeri implicați în aterogeneză precum glicemia a jeun, Hemoglobina glicozilată, lipidograma desfășurată ce a cuprins LDL-colesterol, HDL-colesterol, colesterol total, trigliceride și Beta-lipoproteine.

În cadrul celor 2 grupe de studiu s-au decelat valori semnificativ majorate ale glicemiei la lotul de bază, s-au observat, de asemenea, valori ridicate ale beta-lipoproteinelor la grupul de bază, deși valorile medii nu au depășit limitele normei. De asemenea, s-au observat valori semnificativ statistic scăzute ale HDL-colesterolului la lotul de bază comparativ cu lotul de control. În ceea ce privește HDL-colesterolul, se cunoaște că acesta are funcție de protecție anti-aterogenă, iar în grupul de bază, s-au observat valori semnificativ statistic diminuate ale acestui biomarker seric (Tabelul 3.10).

Tabelul 3.10. Rezultatele examenului de laborator în cele 2 grupe de studiu

Parametru	Lot de bază	Lot control	p
	M±DS	M±DS	
Glicemie (mmol/l)	9,49±3,4	7,82±3,0	<0,01
Colesterol total (mmol/l)	5,74±1,31	5,68±1,42	0,05
HDL-colesterol (mmol/l)	1,78±0,85	2,46±1,21	<0,01
LDL-colesterol (mmol/l)	3,23±0,01	3,33±0,87	0,28
Trigliceride (mmol/l)	1,6±1,09	1,64±0,68	0,37
Beta-lipoproteine (unități)	55,04±19,5	59,19±19,57	0,03
Hemoglobina glicozilată (%)	7,21±1,8	7,15±1,68	0,1

S-a cercetat gradul de compensare care a fost apreciat în funcție de valorile hemoglobinei glicozilate, acesta fiind considerat drept un marker mai fidel comparativ cu glicemia *a jeune*, testul de hemoglobina A1C fiind o analiză de laborator a unei probe de sânge care arată nivelul mediu de glucoza din sânge cu 2 - 3 luni înaintea prelevării mostrei, acesta este unul dintre markerii cei mai importanți ai controlului glicemic la pacienții care au fost diagnosticați cu diabet.

Astfel, în grupul de bază am obținut următoarele date: 25,9 % (n=28) pacienți au prezentat diabet zaharat compensat, 62% (n=67) pacienți au prezentat diabet zaharat subcompensat și 12,04% (n=13) pacienți au prezentat diabet zaharat decompensat, iar în grupul de control am obținut următoarele date: 19,4% (n=21) pacienți au prezentat diabet DZ compensat, 64,81% (n=70) pacienți au prezentat DZ subcompensat și 15,74% (n=17) cu DZ decompensat, este de remarcat că nu a existat vreo diferență semnificativă statistic între numărul de pacienți subcompensați și decompensați în cele 2 loturi de studiu, deși durata medie a diabetului zaharat în grupul de bază a fost de 2 ori mai mare ($14,14 \pm 7,06$ ani în L1 vs. $7,66 \pm 5,41$ ani în L0). Este, de asemenea, important de menționat că majoritatea pacienților din grupul de bază administrau tratament cu insulină - 44 (40,7%) (durata medie a insulinoterapiei constituind $10,1 \pm 7,65$ ani) sau tratament combinat 31 (28,7%) (durata medie a acestui tip de tratament constituind $3,7 \pm 3,9$ ani), pe când în grupul de control majoritatea pacienților administrau ADO - 84 bolnavi (77,7%). Cunoaștem faptul că tratamentul diabetului zaharat tip 2 se realizează prin: modificarea modului de viață și administrarea preparatelor antidiabetice orale, însă insulinoterapia devine în timp necesară pentru un control glicemic mai eficient sau chiar pentru a salva viața pacientului, fenomen observat în cele 2 grupuri de studiu, durata mai mare a diabetului și numărul mai mare de pacienți tratați cu insulină în grupul de bază.

Tabelul 3.11. Rezultatele examenului de laborator în cele 2 grupe de studiu din lotul de bază, cu complicații neurooftalmologice și fără complicații neurooftalmologice

Parametru	Lot de bază cu complicații NO (n=50 pacienți)	Lot de bază fără complicații NO (n=58 pacienți)	P
	M±DS	M±DS	
Glicemie (mmol/l)	9,55±3,66	8,98±3,3	0,21
Colesterol total (mmol/l)	5,9±2,6	5,6±1,9	0,25
HDL-colesterol (mmol/l)	1,9±1,09	1,6±1,21	0,31
LDL-colesterol (mmol/l)	3,42±0,81	3,31±0,71	0,44
Trigliceride (mmol/l)	1,65±1,9	1,59±0,68	0,44
Beta-lipoproteine (unități)	56,66±21,1	54,9±22,32	0,51
Hemoglobina glicozilată (%)	7,3±2,1	7,02±1,98	0,21

Datele tabelului 3.11 ne prezintă faptul că comparând rezultatele examenului de laborator în grupul de pacienți cu RD și complicații neurooftalmologice și cel fără de complicații neurooftalmologice, se atestă o deviație spre mărirea parametrilor a tuturor indicilor biochimici dar nu s-a decelat vreo diferență semnificativă statistic între cele două grupe de studiu.

3.3. Cercetarea modificărilor vasculare în cele 2 loturi de studiu

Analiza datelor obținute ca urmare a examinării pacienților prin ecografia Doppler-Duplex pe întreg lotul de pacienți diabetici evidențiază valori medii ale datelor geometrice ale vaselor extracraniene (complexul intimă-medie și diametrul extern al arterei carotide comune) în limite considerate patologice. Valoarea medie a complexului intimă-medie la pacienții lotului de bază a constituit $1,01 \pm 0,43$ mm, iar ale diametrului arterei carotide comune $8,76 \pm 0,8$ mm, pe când la pacienții lotului de control valoarea media a lui CIM a fost de $0,8 \pm 0,17$ mm, iar a diametrului ACC a fost de $9,3 \pm 1,7$ mm. S-a observat că valorile medii ale CIM la lotul de bază au fost semnificativ statistic elevate comparativ cu lotul de control.

La pacienții cu diagnostic neurooftalmologic, valorile medii ale CIM au fost de $0,86 \pm 0,26$ mm, fără vreo diferență semnificativă statistic față de pacienții lotului de bază.

Plăci ateromatoase în grupul pacienților cu RD s-au determinat la 112 (51,8%) artere carotide din cele 216 artere carotide examinate, s-au constatat stenoze până la 50% la nivel de 95 artere carotide (43,9%), stenoză între 50-70% la 12 (5,6%) artere carotide, iar stenoză peste 70% - la 5 (2,3%) artere carotide. Dacă comparăm valorile medii ale CIM la grupurile pacienților ce au prezentat plăci ateromatoase și grupul general de pacienți cu RD s-au constatat valori semnificativ statistic majorate bilateral la grupul pacienților cu plăci ateromatoase ($p < 0,01$), CIM

la pacienții cu plăci ateromatoase constituind $1,08 \pm 0,48$ mm. S-a cercetat coeficientul de corelație între CIM și vârsta participanților la studiu, stabilindu-se lipsa corelației ($r_{xy}=0,05$).

La grupul pacienților fără RD s-a constatat prezența plăcilor ateromatoase la nivel de 66 (30,6%) axe carotidiene din cele 216 examinate, dintre care la 57 (26,4%) cu stenoză până la 50%, cu stenoză între 50-70% la 8 (3,7%) și de peste 70% la un singur participant la studiu (0,05%). CIM la pacienții cu plăci ateromatoase din grupul L0 a constituit $0,83 \pm 1,4$ mm, nu s-a constatat nicio diferență statistică între valorile medii ale CIM din subgrupul pacienților cu plăci ateromatoase și fără RD care suferă de diabet zaharat și valorile medii ale CIM în grupul general de pacienți ce suferă de diabet zaharat. S-a cercetat coeficientul de corelație între CIM și vârsta participanților la studiu, stabilindu-se lipsa corelației ($r_{xy}=0,003$).

La 51,85% (n=112) dintre participanții grupului de bază prezentau modificări ateromatoase la nivel de segment extracranian al arterelor carotide vs. 30,6% (n=66) din grupul de control.

În privința pacienților cu diagnostic neurooftalmologic, frecvența plăcilor aterosclerotice a fost de 56%, se observă o frecvență ușor mai înaltă a plăcilor în grupul pacienților cu complicații neurooftalmologice.

Dacă e să comparăm variabilele în funcție de gradul retinopatiei, am obținut următoarele date: în grupul pacienților cu retinopatie diabetică proliferativă (care a cuprins 128 ochi) frecvența plăcilor ateromatoase a fost de 60% (n=78), în subgrupul cu RDNP forma severă (care a cuprins 19 ochi) – de 77% (n=14), în subgrupul de RDNP forma medie (format din 37 ochi) – de 45,9% (n=17) și în RDNP forma incipientă (32 ochi) de 43,75% (n=14), în toate subgrupurile au predominat pacienții cu stenoze până la 50%. Este de menționat ca s-au înregistrat stenoze de peste 50% la 14 pacienți (10,9%) din subgrupul RDP, 2 (11,1%) la pacienții din subgrupul cu RDNP forma severă, 1 (2,7%) la subgrupul de pacienți cu RDNP forma medie și 0 (0%) la subgrupul de pacienți cu RDNP forma incipientă. Din tabelele prezentate mai jos (Tabelul 3.12, Tabelul 3.13) este de menționat că peste $\frac{3}{4}$ dintre pacienții cu RDP și RDNP forma severă prezintă modificări ateromatoase la nivel de artere carotide, segmentul extracranian.

Valori înalte ale complexulșui intimă-medie s-au constatat la grupul de pacienți cu retinopatie diabetică, cele mai înalte valori înregistrându-se la pacienții cu retinopatie diabetică proliferativă (Tabelul 3.12), ceea ce reprezintă și un risc mai înalt pentru plăci ateromatoase și pentru un eveniment cardio-vascular sau cerebro-vascular acut la această categorie de pacienți și reprezintă un indicator al necesității unor măsuri imediate de profilaxie a evenimentelor vasculare acute.

Tabelul 3.12. Repartizarea pacienților în funcție de gradul RD și rezultatele examenului ultrasonografic al arterelor carotide, segmentul extracranian

Lotul de bază	Numărul ochilor	Vârsta medie (ani)	Valorile medii ale diametrului ACC (mm)	Valorile medii ale CIM (mm)	Frecvența plăcilor ateromatoase (%)
RDP	128 (59,2%)	59,8±9,0	7,8±0,7	1,05±0,47	78 (60%)
RDNP gravă	19 (8,8%)	58,8±7,9	7,9±0,7	0,9±0,2	14 (77%)
RDNP medie	37 (17,12%)	60,4±10,7	8,37±0,8	0,91±0,33	17 (45,9%)
RDNP incipientă	32 (14,81%)	62,22±6,7	7,8±0,7	0,96±0,37	14 (48,3%)

Am divizat grupul de pacienți cu RD în 2 subgrupuri: subgrupul de studiu 1A, care a inclus pacienții cu RDP (128 ochi) și cu RDN forma severă (19 ochi), în total subgrupul 1A a cuprins 147 ochi, iar subgrupul 1B a inclus pacienții cu RDNP forma incipientă și medie, respectiv 37 și 32 ochi, în total 69 ochi. Această separare în subgrupuri s-a efectuat din considerentul gravității modificărilor determinate la nivel retinian.

În subgrupul 1A vârsta medie a fost de 59,8±8,7 ani, valorile medii ale diametrului ACC au fost de 7,9±0,72 mm, iar ale CIM 1,04±0,46 mm. În subgrupul 1B vârsta medie a constituit 61,3±9,16 ani, valorile medii ale diametrului ACC au fost de 8,07±0,8 mm, iar ale CIM - 0,93±0,32 mm, deci s-a observat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește valorile medii ale CIM și diametrul ACC ($p=0,048$, respectiv $p=0,03$), iar ceea ce ține de vârsta celor 2 subgrupuri, o diferență semnificativă statistic nu s-a constatat (Tabelul 3.9).

Valorile cele mai înalte CIM și cea mai înaltă frecvență a plăcilor ateromatoase s-au constatat la grupul de pacienți depistați cu complicații neurooftalmologice și cu RDP (Tabelul 3.13).

Tabelul 3.13. Repartizarea pacienților cu complicații neurooftalmologice în funcție de subtipul RD și rezultatele examenului ultrasonografic al arterelor carotide, segmentul extracranian

Lotul de bază	Numărul pacienților	Vârsta medie (ani)	Valorile medii ale diametrului ACC (mm)	Valorile medii CIM (mm)	Frecvența plăcilor ateromatoase (%)
RDP	40 (51,2%)	56,3±6,2	7,5±0,82	0,92±0,4	31 (77,5%)
RDNP gravă	14 (17,9%)	60,5±6,6	7,3±0,76	0,92±0,7 1	5 (35,7%)
RDNP medie	16 (20,5%)	61,4±5,6	8,3±0,8	0,81±0,3	5 (31,2%)
RDNP incipientă	8 (10,2%)	61,3±4,6	7,8±0,7	0,8±0,2	1 (12,5%)

Frecvența plăcilor aterosclerotice la nivel de arteră carotidă internă (ACI) la pacienții din subgrupul 1A a fost de 62,6% (n=92), pe când în subgrupul 1B a fost de 46,96% (n=31) (Tabelul 3.14).

Tabelul 3.14. Repartizarea pacienților în funcție de subtipul RD și rezultatele examenului ultrasonografic al arterelor carotide, segmentul extracranian

Lotul de bază	Numărul ochilor pacienților	Vârsta medie (ani)	Valorile medii ale diametrului ACC (mm)	Valorile medii ale CIM (mm)	Frecvența plăcilor ateromatoase (%)
Subgrupul 1A	147 (68,05%)	59,8±8,7	7,9±0,72	1,04±0,46	92 (62,6%)
Subgrupul 1B	69 (30,55%)	61,3±9,16	8,07±0,8	0,93±0,32	31 (46,96%)
Grup L0	216 (100%)	66,6±5,7	9,3±1,7	0,8±0,17	66 (30,55%)
P pentru lot control și L1A	0,045	0,033	0,003	0,007	<0,001
P pentru lot control și L1B	0,003	0,054	0,02	0,06	0,008

Compararea subloturilor de pacienți cu RD

Nu a existat o diferență semnificativă statistic între vârsta celor două loturi de studiu ($p < 0,01$).

S-a constatat că nivelurile colesterolului total, ureei, creatininei, glicemiei, hemoglobinei glicozilate la pacienții cu RD neproliferativă severă și RD proliferativă, sunt semnificativ statistic mai mari decât al celor cu RD neproliferativă incipientă și medie (Tabelul 3.15).

Tabelul 3.15. Corelația indicatorilor biochimici cu valorile CIM ale celor 2 subgrupuri de studiu cu RD

Parametru	Lot 1A	r_{xy}^*	Lot 1B	r_{xy}^*	p	r_{xy}^* pentru L0
Glicemie (mmol/l)	10,33±3,45	0,16	8,88±2,68	0,21	0,002	0,16
Colesterol total (mmol/l)	5,84±1,14	0,26	5,51±1,29	0,4	0,015	0,34
HDL-colesterol	1,73±0,79	-0,3	1,89±0,93	-0,21	0,15	-0,07
LDL-colesterol	3,24±0,9	0,16	3,16±0,76	0,19	0,28	0,1
Trigliceride (mmol/l)	1,6±1,17	0,27	1,62±0,89	0,35	0,37	0,21
Beta-lipoproteine (unități)	54,46±20	0,19	55,9±16	0,21	0,3	0,12
Hemoglobina glicozilată	7,6±1,6	0,09	6,44±1,45	0,14	<0,001	0,01

Notă r_{xy}^* - Indicele de corelație Pearson pentru valorile CIM și indicatorii biochimici pentru fiecare subgrup din lotul L1.

S-a constatat prezența unei corelații între valorile CIM și colesterolul total, precum și valorile trigliceridelor în ambele subgrupuri de studiu, pe când în grupul de control $r_{xy}=0,34$ pentru colesterolul total.

S-a studiat corelația dintre valorile CIM și indicatorii metabolici, constatându-se prezența unei relații cu colesterolul total ($r_{xy}=0,3$ în L1 vs. $r_{xy}=0,34$ în L0), glicemia ($r_{xy}=0,2$ în L1 vs. $r_{xy}=0,16$ în L0), HDL-colesterol ($r_{xy}=-0,16$ în L1 vs. $r_{xy}=-0,07$ în L0), LDL-colesterol ($r_{xy}=0,19$ în L1 vs. $r_{xy}=0,1$ în L0), trigliceridelor ($r_{xy}=0,31$ în L1 vs. $r_{xy}=0,21$ în L0).

Rezultatele studiilor efectuate au demonstrat tulburări ale biomarkerilor statutului lipidic în retinopatia indusă de diabet. Trigliceridele și nivelul colesterolului total au prezentat o corelație cu gradul valorilor CIM și gradul retinopatiei. Aceste perturbări pot confirma faptul că lipidele joacă un rol cheie în dezvoltarea retinopatiei și a celor mai frecvente complicații ale acesteia. Succesiv, putem sugera implicarea tulburărilor metabolismului lipidic în dezvoltarea retinopatiei diabetice prin disfuncție endotelială și afectarea barierei sanguine retiniene, ce vor favoriza lipidele serice și exudarea lipoproteinelor.

S-a evidențiat faptul că gradul retinopatiei diabetice este în legătură cu frecvența plăcilor ateromatoase la nivelul arterelor carotide interne, segmentul extracranian, de aceeași parte cu ochiul afectat (Figura 3.7). Deci pacienții cu forme avansate de RD asociază plăci aterosclerotice la nivel de artere carotide în peste jumătate de cazuri (62,6%), pe când pacienții diabetici care nu prezintă modificări caracteristice RD la FO asociază plăci în 29,6%.

Tabelul 3.16. Indicele de corelație între valorile CIM și profilul metabolic

Parametru	r_{xy} pentru lotul de bază	r_{xy} pentru lotul de control
Glicemie (mmol/l)	0,2	0,16
Colesterol total (mmol/l)	0,3	0,34
HDL-colesterol	-0,16	-0,07
LDL-colesterol	0,19	0,1
Trigliceride (mmol/l)	0,31	0,21
Beta-lipoproteine (unități)	0,13	0,12
Hemoglobina glicozilată	0,13	0,01
Diametrul ACC	-0,12	-0,03

În urma studierii prezenței plăcilor ateromatoase în funcție de gradul retinopatiei, am obținut următoarele date: în grupul pacienților cu retinopatie diabetică proliferativă (care a cuprins 128 ochi) frecvența plăcilor ateromatoase a fost de 60% ($n=78$), în subgrupul cu RDNP forma severă (care a cuprins 19 ochi) – de 77% ($n=14$), în subgrupul de RDNP forma medie

(format din 37 ochi) – de 45,9% (n=17) și în RDNP forma incipientă (32 ochi) de 43,75% (n=14), în toate subgrupurile au predominat pacienții cu stenoze până la 50%.

Este de evidențiat faptul că valorile CIM și frecvența plăcilor ateromatoase la nivel de ACI corelează cu gradul de afectare a retinei la pacienții diabetici. În cele 2 subgrupuri de studiu nu s-au remarcat careva deosebiri semnificative statistic în dependență de valorile diametrului intern al arterelor carotide.

S-au cercetat parametrii velocimetrici la nivel de arteră oftalmică, deoarece artera oftalmică este prima ramură a arterei carotide interne distală de sinusul cavernos, iar ramurile arterei oftalmice alimentează toate structurile din orbită, precum și unele structuri din nas, față și meninge. Ocluzia arterei oftalmice sau a ramurilor sale pot afecta esențial funcțiile vizuale. Astfel s-au determinat valori medii încadrate în limitele normei în lotul de control $50,2 \pm 16,2$ cm/s, pe când în lotul de bază a fost $38,5 \pm 9,6$ cm/s. Se observă o diminuare semnificativă statistic între parametrii velocimetrici la cele două grupuri de studiu cu o diminuare semnificativă a fluxului sanguin la grupul cu RD bilateral ($p < 0,001$ pentru fluxul sanguin stabilit la ambele grupuri).

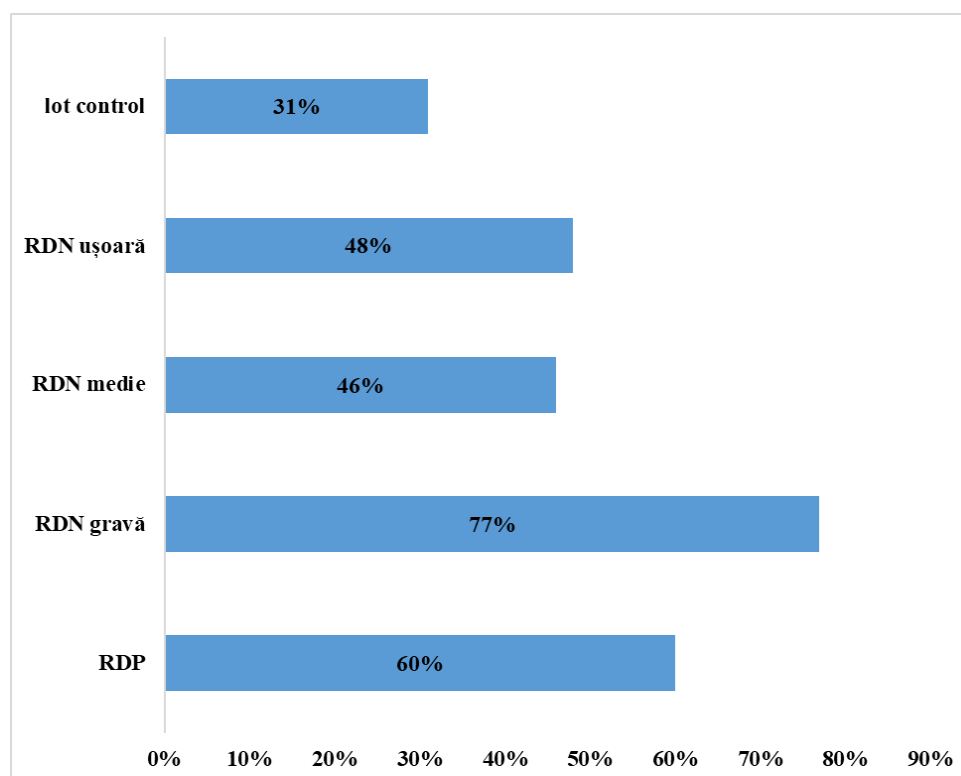


Fig. 3.5. Frecvența plăcilor ateromatoase în funcție de gradul retinopatiei diabetice

Au fost supuși cercetării parametrii velocimetrice la nivel de arteră oftalmică și în grupul de pacienți cu complicații neurooftalmologice.

Tabel 3.17. Parametrii velocimetrice pe artera oftalmică

	Viteza sistolică în artera oftalmica (cm/s)
Lot control	50,2±16,2
Lot de baza	38,5±9,6
P	<0,001
Lot cu complicații no	35,7±6,4
Lot fără complicații no	40,1±7,12
P	0,3

În cadrul cercetării s-au determinat valori medii ale indicilor velocimetrice la nivel de artere oftalmice la pacienții cu complicații neurooftalmologice de 35,7±6,4 cm/s. Se observă o diminuare semnificativă statistic între parametrii velocimetrice la grupul cu complicații neurooftalmologice și grupul de control ($p<0,001$), pe când comparând acești parametri la grupul de bază total și subgrupul cu complicații neurooftalmologice, nu s-a constatat vreo diferență semnificativă statistic ($p=0,3$). Per general s-a constatat o diminuare semnificativă a fluxului sanguin la nivel de artere oftalmice la grupul de pacienți cu RD (38,5±9,6 cm/s vs. 50,2±16,2 cm/s determinat la grupul de control) (Tabelul 3.17).



Fig. 3.6. Examen Dopplerografic al arterelor oftalmice

Abordul transorbital în examinarea Echo-dopplerografică a vaselor intra-craniene, ne permite să determinăm direcția fluxului sanguin și indicii velocimetrice de la nivelul arterei

oftalmice și a sifonului carotidian, astfel că artera oftalmică reprezintă prima ramură arterială a arterei carotide interne, având originea la nivel de sifon carotidian și ne redă starea vaselor intracraniene, fenomen important nu doar la pacienții cu patologie oftalmologică, dar și neurologică.

Diminuarea indicatorilor velocimetrice la grupul de pacienți cu RD, posibil, se datorează unei creșteri a rezistenței vasculare ca urmare a neovascularizării și, ca consecință, a reducerii alimentării cu sânge a globului ocular sau se datorează modificărilor geometrice de la nivelul segmentului intra- și extra- cranian a vaselor carotide, precum ar fi stenozele severe sau ocluziile (Tabelul 3.17).

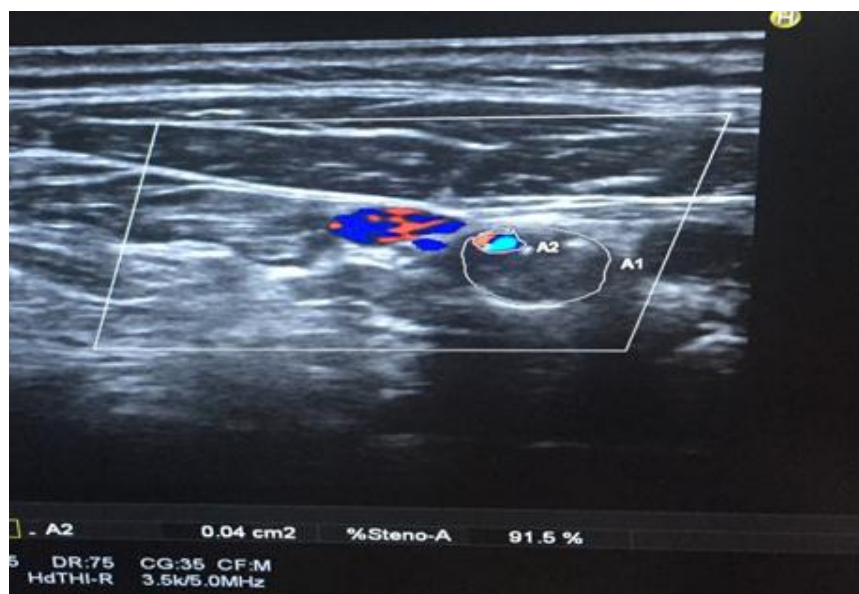


Fig. 3.7. Doppler-Duplex al vaselor extracraniene la pacient cu RDP

Notă: La nivel de ACI stângă în secțiune transversală se vizualizează stenoză 90%.

În cadrul cercetării efectuate s-a remarcat prezența unei legături între gradul afectării vaselor extracraniene și a indicilor hemodinamici determinați la nivel de artere oftalmice, și, nu în ultimul rând, între gradul afectării vaselor extracraniene și a gradului de afectare a retinei la participanții la studiu.

3.4. Cercetarea traseului potențialelor evocate vizuale în grupurile de studiu

PEV reprezintă o explorare electrofiziologică cu sensibilitate înaltă pentru detectarea unor modificări de conducere pe căile vizuale, mai ales a leziunilor situate anterior chiasmei. Această investigație s-a dovedit a fi eficientă în depistarea retinopatiei diabetice. În timpul examenului PEV s-au aplicat stimuli monooculari, non-paterni de tip flash, utilizând ochelarii LED-goggles. Evaluarea se bazează pe interpretarea unor unde înregistrate pe traseul PEV,

dintre care unda P100 este studiată din punct de vedere al latenței, amplitudinii și aspectului. Răspunsul acestei examinări, ca urmare a stimulării globilor oculari, este generat la nivel retinian, semnalul emis de retina centrală fiind condus pe căile vizuale de la nivel macular, via nervul optic până la corpii geniculați laterali și la aria vizuală occipitală. În condițiile absenței leziunilor retiniene, PEV-ul aduce informații funcționale importante asupra căilor de conducere vizuală.

Efectuarea PEV a fost fezabilă la 98% cazuri (211 ochi), din cei 216 ochi, cu excepția a 0,9% cazuri cu hemoftalm total - 2 ochi, și 3 ochi fără RD - 1,3 %, din care cauză nu au fost incluși în studiu.

Studiul efectuat a cuprins 211 ochi, din cei 216, deoarece la 5 ochi efectuarea PEV nu a fost fezabilă din cauza hemoftalmului total. În cadrul cercetării s-au constatat 32 ochi cu retinopatie diabetică neproliferativă forma incipientă (14,81%), 37 ochi cu retinopatie diabetică neproliferativă forma medie (17,1%), 19 ochi cu retinopatie neproliferativă forma severă (8,7%) și 128 ochi cu retinopatie diabetică proliferativă (59,26%). Am separat lotul de bază în 2 grupe: grupul de studiu 1A a cuprins pacienții cu retinopatie diabetică proliferativă și cu retinopatie diabetică neproliferativă forma severă, iar grupul 1B a cuprins pacienții cu retinopatie neproliferativă forma incipientă și medie. Această separare în subgrupuri s-a efectuat din considerentul gravității modificărilor retiniene. Valorile medii detectate pe durata examenului PEV la lotul de bază pentru latența undei P100 a fost $125,5 \pm 12,8$, pentru latența undei N75 a fost $87,4 \pm 13,2$ ms, iar pentru latența undei N135 a fost $152,1 \pm 20,1$ ms, pe când pentru amplitudinea P100 a fost $12,5 \pm 6,9$ ms, iar la lotul de control valorile medii au fost pentru latența undei P100 a fost $114,7 \pm 18,8$ ms, pentru N75 - $78,5 \pm 11,5$ ms, pentru N135 - $148,4 \pm 19,3$ ms, iar pentru amplitudinea P100 - $12,9 \pm 6,4$ ms (Tabelul 3.18).

Tabelul 3.18. Traseul PEV în funcție de grupurile de cercetare

	Lot de bază (211 ochi) (media$\pm$DS)	Lot control (216 ochi) (media$\pm$DS)	P
Latența undei P100 (ms)	125,5 $\pm$ 12,8	114,7 $\pm$ 18,8	<0,01
Amplitudinea undei P100	12,5 $\pm$ 6,9	12,9 $\pm$ 6,4	0,16
Latența undei N75 (ms)	87,4 $\pm$ 13,2	78,5 $\pm$ 11,5	0,004
Latența undei N135 (ms)	152,1 $\pm$ 20,1	148,4 $\pm$ 19,3	0,007

S-a determinat o creștere semnificativă a latenței undei P100 pe traseul PEV în ambele subgrupuri de pacienți cu retinopatie diabetică ($p=0,001$, respectiv $p<0,001$), comparativ cu grupul de control, pe când amplitudinea P100 a fost semnificativ redusă doar pentru subgrupul 1A. S-a observat o prelungire concludentă a amplitudinii N75 ($p=0,004$), P100 și N135 ($p<0,01$)

la pacienții diabetici ce suferă de retinopatie diabetică, comparativ cu pacienții cu diabet zaharat, dar care nu prezintă semne de afectarea retiniană caracteristică retinopatiei diabetice (Tabelul 3.18).

Tabelul 3.19. Compararea traseului PEV în cele 2 grupuri de cercetare: grupul cu RD fără complicații neurooftalmologice și grupul cu RD și complicații neurooftalmologice

	Lot de bază cu complicații neurooftalmologice (78 ochi) (media±DS)	Lot de baza fără complicații neurooftalmologice (133 ochi) (media±DS)	P
Latența undei P100 (ms)	128,5±15,3	121,7±16,4	0,015
Amplitudinea undei P100	13,2±7,2	12,6±8,2	0,31
Latența undei N75 (ms)	87,7±12,1	86,2±14,1	0,41
Latența undei N135 (ms)	154,4±21,2	149,2±86,2	0,07

În grupul de bază 78 de ochi au prezentat modificări neurooftalmologice, ceea ce reprezintă 36% ochi. Modificările traseului PEV la pacienții cu diagnostic neurooftalmologic sunt prezentate în tabelele 3.19 și 3.21.

Este de remarcat faptul că pacienții cu complicații neurooftalmologice au prezentat o latență a undei P100 semnificativ statistic majorată fata de grupul de control, (latența undei P100, $p=0,021$) și față de grupul de pacienți cu RD dar fără complicații neurooftalmologice (latența undei P 100, $p=0,015$).

Creșterea latenței undei P100 la lotul de pacienți cu retinopatie nepliferativă ne sugerează utilitatea acestei metode în detectarea precoce a leziunilor cailor optice la pacienții cu diabet zaharat (Tabelul 3.20).

Tabelul 3.20. Compararea traseului PEV a pacienților în subgrupurile 1A și 1B a lotului de baza și lotul de control

	Grupul 1A (media±DS) (145 ochi)	Grupul 1B (media±DS) (69 ochi)	p	Lot control (media±DS) (216 ochi)	p între L0 și Grup 1A	p între L0 și Grup 1B
Latența undei P100 (ms)	130,26±18,9	120,3±17,7	<0,01	114,7±18,8	<0,01	<0,01
Amplitudinea undei P100	11,76±5,83	12,25±10,8	0,7	12,9±6,4	0,55	0,6
Latența undei N75 (ms)	92,18±18,5	87,9±16,4	0,6	78,5±11,5	<0,01	0,03
Latența undei N135 (ms)	150,95±27,0	149,35±30,0	0,67	148,4±87,6	0,03	0,16

Creșterea latenței undei P100 la lotul de pacienți cu retinopatie neproliferativă ne sugerează utilitatea acestei metode în detectarea precoce a leziunilor cailor optice la pacienții cu diabet zaharat (Tabelul 3.20).

În cadrul acestei cercetări s-a determinat prezența unei corelații între valorile latenței undei P100 și valorile glicemiei în ambele grupe de studiu ($r_{xy}=0,11$, respectiv $r_{xy}=0,10$), hemoglobinei glicate ($r_{xy}=0,19$, respectiv $r_{xy}=0,11$), durata diabetului ($r_{xy}=25$, respectiv $r_{xy}=21$), colesterolului total ($r_{xy}=0,17$, $r_{xy}=0,16$), HDL-colesterol ($r_{xy}=0,21$, $r_{xy}=0,19$), LDL-colesterol ($r_{xy}=0,14$, $r_{xy}=0,04$), s-a evidențiat o corelație slabă între valorile latenței undei P100 și vârsta pacienților, atât a celor din grupul de bază ($r_{xy}=0,33$), cât și a celor din grupul de control ($r_{xy}=0,29$).

Tabelul 3.21. Dinamica traseului PEV pe parcursul studiului în grupul pacienților cu RD și complicații neurooftalmologice și lotul de control

	Lot de pacienți cu complicații neurooftalmologice (media±DS) (78 ochi)	Lot control (media±DS) (216 ochi)	p
Latenta undei P100 (ms)	125,6±20,2	114,7±18,8	0,021
Amplitudinea P100	12,5±9,6	12,9±6,4	0,16
Latenta undei N75 (ms)	86,4±14,5	78,5±11,5	0,43
Latenta undei N135 (ms)	151,03±23,4	148,4±87,6	0,04

Cercetarea traseului PEV la pacienții cu complicații neurooftalmologice a relevat valori semnificativ statistic majorate pentru perioada de latență a undei P100 și undei N135, pe când ceilalți indicatori precum amplituda undei P100 și latența N75 nu au fost semnificativ afectate comparativ cu lotul de control, ceea ce demonstrează că traseul perechii a doua de nervi cranieni este afectat la această categorie de pacienți, iar examenul electrofiziologic prin PEV ar putea fi utilizat pentru estimarea gradului de afectare a nervului optic și estimarea complicațiilor care ar putea urma la pacienții diabetici.

3.5. Sinteza capitoului 3

Vârsta medie a participanților la studiu ce au constituit lotul de bază a fost 60,33±10,54 ani, vârsta medie a persoanelor, luate în studiu ce au constituit lotul de control a fost 66,6±5,7 ani, s-a determinat o diferență semnificativă statistic între vârstele celor 2 grupuri de studiu ($p<0,01$). În grupul de bază de studiu, care a cuprins pacienții diabetici cu RD, vârsta minimă a fost de 42 ani, iar un procent de 8% dintre pacienții lotului cu RD au aparținut grupului de vârstă 20-50 ani. Din cei 216 ochi ai lotului de bază, 78 (36%) prezentau modificări

neurooftalmologice, dar în ceea ce privește numărul de pacienți, 50 (46%) de pacienți din cei 108 ai grupului de bază prezentau modificări neurooftalmologice la unul sau ambii ochi, astfel la această categorie de pacienți IMC a fost $29,9 \pm 4,51 \text{ kg/m}^2$, au fost detectați doar 7,4% pacienți normoponderali, 13,9% pacienți supraponderali, 12,03% pacienți cu obezitate gradul 1, 2,7% pacienți cu obezitate gradul 2 și 0,95% pacienți cu obezitate gradul 3. În ceea ce privește diabetul zaharat, durata medie a acestuia în grupul de bază a fost de $14,14 \pm 7,06$ ani, iar în grupul de control $7,66 \pm 5,41$ ani. Durata medie a diabetului zaharat la pacienții cu complicații neurooftalmologice a fost de $16,4 \pm 5,44$ ani.

Majoritatea pacienților din grupul de bază administrau tratament cu insulină - 44 (40,7%) (durata medie a insulinoterapiei constituind $10,1 \pm 7,65$ ani) sau tratament combinat 31 (28,7%) (durata medie a acestui tip de tratament constituind $3,7 \pm 3,9$ ani), pe când în grupul de control majoritatea administrau ADO - 84 bolnavi (77,7%). Cunoaștem faptul că tratamentul diabetului zaharat de tip 2 se realizează prin: modificarea modului de viață și administrarea preparatelor antidiabetice orale, însă insulinoterapia devine în timp necesară pentru un control glicemic mai eficient sau chiar pentru a salva viața, fenomen observat în cele 2 grupuri de studiu, durata mai mare a diabetului și numărul mai mare de pacienți tratați în grupul de bază. Scopul tratamentului pacientului diabetic este de a crește calitatea vieții și speranța de viață, de a preveni apariția complicațiilor microvasculare și macrovasculare. Este de remarcat și numărul mare de pacienți ce suferă de HTA în ambele loturi de studiu, s-a constatat că 88 de participanți din grupul de bază (81,48%) prezentau HTA de divers grad comparativ cu 93 din grupul de control (86,11%), în funcție de gradul HTA în grupul cu RD au predominat pacienții cu hipertensiune gr. 2 ($n=45$, 41,66%), la fel ca și în grupul de control ($n=55$, 50,9%). Repartizarea celor 2 loturi de cercetare în dependență de gradul hipertensiunii arteriale este după cum urmează: gradul 1 HTA s-a înregistrat la 11 participanți (10,18%) vs. 9 (8,33%) din grupul de control, gradul 2 de HTA la 45 (41,66%) în L1 vs. 55 (50,9%) în L0, gradul 3 la 32 (29,6%) în L1 vs. 29 (26,85%) în L0.

În urma examenului cardiologic a fost depistată insuficiență cardiacă la 44 (40,7%) participanți din grupul de bază, comparativ cu 23 (21,29%) din cel de control, cardiopatia ischemică la 19 (17,59%) vs. 22 (20,37%), infarct miocardic în antecedente la 9 (8,3%) vs. 4 (3,7%). Divers tip de aritmie s-a constatat în ambele grupuri de studiu după cum urmează: fibrilație atrială/flutter la 17 (15,7%) vs. 10 (9,2%), tahicardie 15 (13,88%) vs. 19 (17,6%) bradicardie 7 (6,48) vs. 8 (7,4%). Deci este de remarcat că în grupul de bază ușor au predominat pacienții cu neuropatie diabetică și cu encefalopatie diabetică. De asemenea, în grupul de bază de 2 ori mai frecvent s-au întâlnit bolnavi cu fibrilație/flutter atrial.

Ceea ce ține de modul de viață în grupul de bază 23,14 % din pacienți consumă cantități sporite de grăsimi animale vs. 16,66% din grupul de control.

S-a remarcat că în grupul de bază ușor au predominat pacienții cu neuropatie diabetică periferică și cu encefalopatie diabetică. De asemenea, în grupul de bază de 2 ori mai frecvent s-au întâlnit bolnavi cu fibrilație/flutter atrial. Iar în ceea ce privește examenul de laborator, în cadrul celor 2 grupuri de studiu s-au observat valori semnificativ majorate ale glicemiei la lotul de bază, s-au observat valori semnificativ statistic majorate ale beta-lipoproteinelor, HDL-colesterolului la grupul de control comparativ cu grupul de bază, deși valorile medii nu au depășit limitele normei. În ceea ce privește HDL-colesterolul, se cunoaște că acesta are funcție de protecție antiaterogenă, iar în grupul de bază, s-au observat valori semnificativ statistic diminuate ale acestui biomarker seric. Compararea profilul metabolic între pacienții cu complicații neurooftalmologice și fără complicații neurooftalmologice din grupul de bază, careva diferențe semnificative statistic nu au fost determinate.

Recomandările internaționale în ceea ce privește controlul factorilor de risc vasculari în caz de diabet zaharat sunt obținerea unui indice al masei corporale mai mic de 25 kg/m^2 (clasă de recomandare I, nivel de evidență A), menținerea valorilor tensiunii arteriale mai mici de 140/85 mmHg (clasă de recomandare I, nivel de evidență A), managementul profilului lipidic: (clasă de recomandare IIa, nivel de evidență B) [106, 258, 339]:

- Colesterol total $<4,7 \text{ mmol/l}$;
- HDL-colesterolul $>1,0 \text{ mmol/l}$ pentru bărbați și $>1,2 \text{ mmol/l}$ pentru femei;
- LDL-colesterolul $<2,6 \text{ mmol/l}$.

Colesterolul total a prezentat o valoare de $5,74 \pm 1,31 \text{ mmol/l}$ în grupul de pacienți cu diabet zaharat și RD față de grupul de pacienți din grupul de control unde valoarea medie a acestuia a fost de $5,68 \pm 1,42 \text{ mmol/l}$ ($p=0,25$), iar în grupul de pacienți cu RD și complicații neurooftalmologice a fost de $5,9 \pm 2,6 \text{ mmol/l}$, iar la cei cu RD, dar fără complicații neurooftalmologice a fost de $5,6 \pm 1,9 \text{ mmol/l}$ ($p=0,05$).

Studiul a demonstrat că pacienții cu retinopatie diabetică forma medie și forma incipientă au un risc semnificativ elevat de a dezvolta pe parcursul vieții complicații neurooftalmologice precum NOIA ischemică, tromboză VCR, tromboză de ram VCR și atrofie parțială de nerv optic, acest fenomen demonstrând impactul sever al diabetului asupra retinei și posibilitatea de dezvoltare încă din stadiile incipiente ale retinopatiei diabetice a complicații neurooftalmologice, ce au un impact sever asupra vederii.

Per general s-a constatat că pacienții cu RD prezintă un risc semnificativ elevat de a dezvolta pe parcursul vieții complicațiilor neurooftalmologice precum rubeoză ($RR=49$, $Î\text{ }95\%$

[3,1860-770,4751], $p=0,0053$) și glaucom secundar neovascular ($RR=25$, II 95% [1,5875–393,6939, $p=0,0221$]), astfel riscul de a dezvolta sindrom ischemic ocular este de 7,7 ori mai mare la sublotul NO 1A comparativ cu sublotul NO 1B, iar pentru glaucomul secundar neovascular este de 25 ori mai mare.

Sensibilitatea la contrast a fost posibil de examinat la 206 ochi ai lotului de baza. Sensibilitatea la contrast 25% - 100% au prezentat 36 ochi (16,66%), la 10%-15% au prezentat 88 ochi (40,7%), la 5%-3,5% - 48 ochi (22,22%), iar sensibilitatea la contrast 1% - 1,25% au prezentat 34 ochi (15,7%). De asemenea, a fost cercetată sensibilitatea la contrast la pacienții cu diagnostic neurooftalmologic (78 ochi). Este de evidențiat că pacienții grupului de bază au prezentat o diminuare semnificativă a sensibilității la contrast în comparație cu grupul de control, indiferent din ce subgrup făceau parte, 1A sau 1B, același fenomen s-a determinat și la pacienții cu complicații neurooftalmologice,

Examenul oftalmologic a determinat că din categoria pacienților cu complicații neurooftalmologice mai mult de jumătate din pacienți (51,28%) au prezentat o sensibilitate la contrast de 10%-15%, fiind urmați după frecvență de pacienții cu o sensibilitate la contrast de 25%-100%, rata acestora constituind 20,5%, cu o frecvență egală s-a constatat o sensibilitate la contrast de 1%-1,25% și 5%-3,5% (a câte 14,1% fiecare).

Calcululele noastre demonstrează că sensibilitatea la contrast la pacienții cu diagnostic neurooftalmologic este semnificativ afectată, astfel o sensibilitate la contrast foarte slabă și slabă prezentau aproape $\frac{3}{4}$ din pacienți (71,8%).

Este cunoscut faptul că complicațiile cronice ale diabetului zaharat sunt legate de angiopatia diabetică, ce se manifesta prin: macroangiopatie și microangiopatie. În cadrul acestui studiu s-au cercetat complexul intimă-medie și diametrul extern al arterei carotide comune. Conform datelor din literatură, sunt interpretate ca patologice valori ale diametrului ACC de peste 8,08 mm la bărbați și 7,31 mm la femei, astfel am observat că valorile medii ale acestui diametru în cadrul pacienților din lotul de bază au prezentate date patologice. De asemenea, este remarcabilă frecvența înaltă a plăcilor ateromatoase, mai ales în subgrupul de pacienți cu RDP (77,5%). Modificările markerilor ecografici sunt atestate la toți pacienții cu retinopatie diabetică, mai pronunțat la cei cu retinopatie diabetică proliferativă. Astfel, valoarea medie a complexului intimă-medie la subiecții cu RD a fost $0,99 \pm 0,4$ mm, dar la pacienții fără retinopatie diabetică, valorile medii CIM au fost $0,8 \pm 0,18$ mm.

S-au cercetat parametrii velocimetrice la nivel de arteră oftalmică, deoarece artera oftalmică este prima ramură a arterei carotide interne distală de sinusul cavernos, iar ramurile

arterei oftalmice alimentează toate structurile din orbită, precum și unele structuri din nas, față și meninge. Ocluzia arterei oftalmice sau a ramurilor sale pot afecta ireversibil funcțiile vizuale.

Viteza sistolică la nivel de arteră oftalmică a prezentat valori medii în lotul de control $50,2 \pm 16,2$ cm/s, pe când în lotul de bază a fost $38,5 \pm 9,6$ cm/s ($p < 0,001$), iar la cei cu modificări neurooftalmologice a fost de $35,7 \pm 6,4$ cm/s. Se observă o diminuare semnificativă statistic între parametrii velocimetrici la grupul cu complicații neurooftalmologice și grupul de control ($p < 0,001$), pe când comparând acești parametri la grupul de bază total și subgrupul cu complicații neurooftalmologice, nu s-a constatat vreo diferență semnificativă statistic ($p = 0,3$).

În ceea ce privește valorile CIM la pacienții cu RD cu sau fără complicații neurooftalmologice, nu s-au detectat diferențe semnificative statistic.

Acest studiu a demonstrat că există o corelare, la pacienții ce suferă de diabet zaharat, între modificările observate în cadrul examenului imagistic al arterelor carotide și modificările vaselor de calibru mic, fenomen manifestat în acest studiu prin RD. De aceea considerăm că cercetarea pentru depistarea plăcilor de ateroscleroză prin examen ecografic-Doppler al arterelor carotide nu are doar rolul de a constata gradul de ateroscleroză carotidiană, de a stabili riscul de accident vascular cerebral, de patologie cardiacă și patologie arterială periferică, dar și este capabil de a stabili riscul și de a prezice posibilitatea dezvoltării și evoluției ulterioare a RD și a complicațiilor neurooftalmologice.

În studiul nostru plăci aterosclerotice la nivelul segmentului extracranian carotidian s-au constatat în 29,6% din participanții lotului cu diabet zaharat, dar care nu prezintă RD, comparativ cu 52,6% din lotul ce suferă de diabet zaharat și RD ($p < 0,05$). Este de remarcat că au prezentat corelație valorile complexului intimă-medie cu profilul metabolic, constatându-se prezența unei corelații cu colesterolul total ($r_{xy} = 0,3$ în L1 vs. $r_{xy} = 0,34$ în L0), glicemia ($r_{xy} = 0,2$ în L1 vs. $r_{xy} = 0,16$ în L0), HDL-colesterol ($r_{xy} = -0,16$ în L1 vs. $r_{xy} = -0,07$ în L0), LDL-colesterol ($r_{xy} = 0,19$ în L1 vs. $r_{xy} = 0,1$ în L0), trigliceridele ($r_{xy} = 0,31$ în L1 vs. $r_{xy} = 0,21$ în L0) și durata diabetului zaharat ($r_{xy} = 0,18$ în L1 vs. $r_{xy} = 0,13$ în L0). Rezultatele studiilor efectuate au demonstrat tulburări ale biomarkerilor statutului lipidic în retinopatia indusă de diabet. Trigliceridele și nivelul colesterolului total au prezentat o corelație cu gradul valorilor CIM și gradul retinopatiei. Succesiv, putem sugera implicarea tulburărilor metabolismului lipidic în dezvoltarea retinopatiei diabetice prin disfuncție endotelială și afectarea barierei sanguine retiniene, ce vor favoriza lipidele serice și exsudarea lipoproteinelor.

Este de remarcat faptul că fenomen asemănător a fost detectat și în alte studii precum cel al lui Goebel W. et. al. în 1995 și al lui MacKinnon J.R. et. al. în 2000 care au evaluat vitezele fluxului sanguin al arterei oftalmice, ale arterei retiniene centrale și ale arterei ciliare posterioare

și au găsit scăderea PSV și EDV în artera centrală a retinei la pacienții cu retinopatie, Rezultate similare au fost raportate de Mendivil și colab., care au analizat 25 de pacienți cu diabet de tip 1 și tip 2 cu retinopatie proliferativă și 30 de martori non-diabetici în 1995.

Studiile epidemiologice au arătat ca efectele hiperglicemiei, hipertensiunii arteriale și dislipidemiei și, într-o măsură mai mică, a unui indice de masă corporală ridicat, a unui nivel scăzut de activitate fizică și a rezistenței la insulină – acționează asupra incidenței și progresiei retinopatiei diabetice. Studiul DCCT a arătat că un control metabolic intens reduce incidența și progresia retinopatiei diabetice. Deși nivelul de hemoglobină glicozilată este cel mai puternic factor de risc pentru a prezice dezvoltarea și progresia retinopatiei diabetice, hemoglobina glicozilată a reprezentat doar 11% din riscul de retinopatie în DCCT [147], iar în cadrul studiului nostru nu a corelat nici cu gradul retinopatiei, nici cu valorile CIM.

Rezultatele obținute, ne sugerează faptul că există o legătură între gradul afectării arterelor de calibrul mic și mare la pacienții cu diabet zaharat. Chiar și pacienții cu retinopatie diabetică formă incipientă în aproape jumătate de cazuri (48,3%) aveau plăci ateromatoase. Reieșind din cele spuse la toți pacienții cu diabet zaharat și mai ales la cei cu RD indiferent de gradul acestuia se recomandă examenul ecografic al segmentului extracranian al arterelor carotide. Diagnosticul la timp și tratamentul precoce și corect al diabetului zaharat poate fi o parte importantă a prevenirii retinopatiei diabetice și a evenimentelor vasculare acute.

Investigațiile PEV în acest studiu, la pacienții din lotul de control, au constatat latențe ale undei P100 semnificativ mai mari la pacienții cu diabet zaharat cu retinopatie diabetică comparativ cu lotul de control. Latențe anormale au fost găsite la 60% dintre pacienții diabetici, ceea ce este în concordanță cu alte studii care au raportat această constatare la 15%, 20% și 62,5% dintre subiecții diabetici [194].

Înălțimea undei P100 este scăzută la pacienții cu retinopatie diabetică. O asemenea reducere a amplitudinii P100 a fost observată și în alte studii [366]. Studiul realizat de Verrotti pe 30 de pacienți a arătat că latența P100 a fost întârziată semnificativ la pacienții cu diabet zaharat comparativ cu grupul martor ($p < 0,01$), în timp ce amplitudinea N75 la P100 a fost similară în ambele grupuri [320].

La pacienții cu RD cu complicații neurooftalmologice s-a depistat latența undei P semnificativ statistic majorată față de grupul de control, ($p = 0,021$) și față de grupul de pacienți cu RD, dar fără complicații neurooftalmologice ($p = 0,015$), ce indică afectarea mai severă a căilor optice. Cercetarea traseului PEV la pacienții cu complicații neurooftalmologice în comparație cu lotul martor a relevat valori semnificativ statistic majorate pentru perioada de latență a undei P100 și undei N135, pe când ceilalți indicatori precum amplituda undei P100 și latența N75 nu

au fost semnificativ afectate comparativ cu lotul de control, ceea ce demonstrează că traseul căilor optice este afectat la această categorie de pacienți, iar examenul electrofiziologic prin PEV ar putea fi utilizat pentru estimarea gradului de afectare a nervului optic și estimarea complicațiilor care ar putea urma la pacienții diabetici.

Într-un studiu efectuat de Heravian și colaboratorii s-a observat latențe anormale la 60% dintre pacienții diabetici [144]. A fost raportat de către Li și Yang [194] că anomaliile VEP se corelează cu hiperglicemia, dar nu am găsit o corelație semnificativă între nivelurile de glucoză din sânge și latențele P100 la pacienții diabetici. Există unele rapoarte conflictuale privind corelația dintre durata diabetului zaharat și latența valului P100, noi am găsit o corelație slabă între durata diabetului zaharat și timpul de latență al undei P100. Creșterea latenței undei P100 la lotul de pacienți cu retinopatie neproliferativă ne sugerează utilitatea acestei metode în detectarea precoce a leziunilor retiniene la pacienții cu diabet zaharat.

Javad Heravian și colaboratorii au demonstrat valori crescute ale undei P la pacienții cu retinopatie diabetică, dar nu au observat vreo corelație între nivelul glicemiei și valorile undei P. Pe când studiul efectuat de Chopra D, a semnalat prezența unei corelații între durata diabetului zaharat și latența undei P [63].

Unele studii relevă valori crescute ale latenței undei P100 la pacienții cu diabet zaharat dar fără retinopatie diabetică, de exemplu Mariani și colaboratorii [207] au observat fenomen asemănător în cazul a 35 pacienți cu diabet zaharat. Deși Collier și colab. au descoperit anomalii VEP la pacienții diabetici cu retinopatie, ei nu au descoperit anomalii la pacienții fără retinopatie [67].

Noi am observat că fiziopatologia disfuncției sistemului nervos central nu este clară, dar, la sigur, este multifactorială, care implică factori metabolici și vasculari, similari cu patogeneza neuropatiei periferice diabetice în care ischemia și sinteza proteinelor reduse pot duce la pierderea fibrelor nervoase în nervii periferici. Este, de asemenea, posibil ca fibrele optice să sufere modificări induse de diabet zaharat. Acumularea acestor mediatori, probabil, întârzie conducerea în calea vizuală, ceea ce poate determina întârzierea observată a latențelor la pacienții diabetici în comparație cu subiecții sănătoși. Principalele cauze ale afectării funcțiilor vizuale la diabetici sunt explicate de complicațiile RDP și, respectiv, de edemul macular.

Cu siguranță că o mai bună înțelegere a mecanismelor biochimice implicate în afectarea diabetică a ochiului poate ajuta la identificarea markerilor susceptibilității retinei la leziuni.

Datele demonstrate pot promulga utilizarea a biomarkerilor ecografici și electrofiziologici evaluați în cercetarea noastră pentru diagnosticul și monitorizarea evoluției retinopatiei diabetice.

Astfel, ei ar putea fi incluși la markerii ce pot fi aplicați în diagnosticul retinopatiei diabetice și a monitorizării progresării stării patologice, monitorizării eficienței tratamentului aplicat.

4. CALITATEA VIEȚII A PACIENȚILOR CU DIABET ZAHARAT

4.1. Cercetarea calității vieții folosind chestionarul „SF-36 health survey test” la pacienții cu retinopatie diabetică

A fost utilizat chestionarul generic Medical Outcomes Study (SF-36), care reprezintă o metodă comodă și frecvent utilizată în scopul evaluării stării de sănătate a pacienților [194].

Efectuând analiza rezultatelor chestionarului SF-36, conform răspunsurilor bolnavilor ce suferă de RD, s-a determinat că nivelul de sănătate este apreciat ca excelent de către 1,9%, foarte bun – 15,7%, bun - 22,2%, mediocru – 46,3% și nivel prost de sănătate – 13,9%. În comparație cu anul precedent respondenții și-au evaluat nivelul de sănătate după cum urmează: mult mai bun decât anul precedent - 5,55%, ceva mai bun la momentul interogării - 22,2%, aproximativ la fel - 40,7%, ceva mai rău în momentul interogării - 25,9%, mult mai rea în momentul interogării – 7,4%. 37,9% din pacienți au declarat că activitățile obositoare precum alergatul, ridicarea de obiecte grele, participarea la activități sportive sunt imposibile de a fi realizate. S-a constatat că valoarea medie a activității fizice la pacienții cu retinopatie diabetică (PF – funcționalitate fizică), reprezentate prin posibilitatea autodeservirii și mersului la distanța de 500 metri, a fost de 71,8.

Analiza rezultatelor chestionarului „SF-36 health survey test”, conform răspunsurilor date de către pacienții ce suferă de diabet zaharat, dar care nu au fost depistați cu RD, a demonstrat că nivelul de sănătate este apreciat ca excelent de către 3,7%, foarte bună – 20,4%, bună - 35,2%, mediocră – 35,2% și proastă – 5,55%. În comparație cu anul precedent respondenții și-au evaluat nivelul de sănătate după cum urmează: mult mai bună decât anul precedent - 7,4%, ceva mai bună la momentul interogării - 23,1%, aproximativ la fel - 48,1%, ceva mai rea în momentul interogării - 18,5%, mult mai rea în momentul interogării – 2,7%.

39,8% dintre pacienții cu diabet zaharat (vs. 37,9% dintre pacienții cu RD) au declarat că activitățile obositoare precum alergatul, ridicarea de obiecte grele, participarea la activități sportive sunt imposibile de a fi realizate. S-a constatat că valoarea medie a activității fizice la pacienții fără retinopatie diabetică (PF – funcționalitate fizică), reprezentate prin posibilitatea autodeservirii și mersului la distanță de 500 metri, a fost de 73,7 (comparativ cu 71,8 în grupul cu RD).

La grupul de pacienți cu diabet zaharat și RD funcționalitate fizică (PF) a demonstrat o corelație directă cu scăderea activității emoționale prin scala funcționalității emoționale ($r_{xy}=0,35$; $p<0,05$). La fel, la acești pacienți s-a înregistrat și o corelație indirectă dintre reducerea

activității emoționale prin scala funcționalității emoționale (RE) și oboseală conform scalei de vitalitate (VT) ($r_{xy}=-0,31$; $p<0,05$). Același fenomen s-a înregistrat și pentru grupul de pacienți cu diabet zaharat, dar fără RD ($r_{xy}=0,75$; $p<0,05$, și respectiv $r_{xy}=0,35$, $p<0,05$). Fenomen asemănător s-a constatat și în alt studiu realizat în Republica Moldova în 2010 pe pacienții cu osteoartropatie diabetică [62].

Reducerea capacității de muncă apreciată prin scorul funcționalității fizice a fost apreciat la pacienții cu diabet zaharat și RD la o valoare medie de 72,9, iar la pacienții cu diabet zaharat fără RD la 77,1. Conform analizei corelaționale simple după metoda Pearson s-a demonstrat că dificultățile în muncă au corelat semnificativ cu durerea somatică BP (durerea corporală) ($r_{xy}=0,55$; $p<0,05$). Durerea somatică (scala BP) la pacienții cu RD a prezentat o valoare medie de 68,2, iar la pacienții cu diabet zaharat fără RD 70,2. 10,5% din respondenții cu RD și 11,6% din pacienții cu diabet zaharat, fără RD au declarat dureri corporale intense și foarte intense. 16,2% din pacienții cu RD și 14,9% din pacienții cu diabet zaharat fără RD au relatat că durerile corporale le afectează mult sau foarte mult munca obișnuită. Analiza corelațională simplă după metoda Pearson a demonstrat că durerea somatică la pacienții cu diabet zaharat a determinat valori așteptate printr-o corelație semnificativă directă cu înrăutățirea sănătății ($r_{xy}=0,44$; $p<0,05$ la pacienții cu RD și $r_{xy}=0,41$; $p<0,05$ la pacienții cu diabet zaharat fără RD). Fenomen asemănător s-a constatat și în studiul realizat pe pacienții cu osteoartropatie diabetică [62]. Așadar, diabetul zaharat influențează calitatea vieții pacienților prin impactul său asupra calității vieții prin dereglarea funcției motorii.

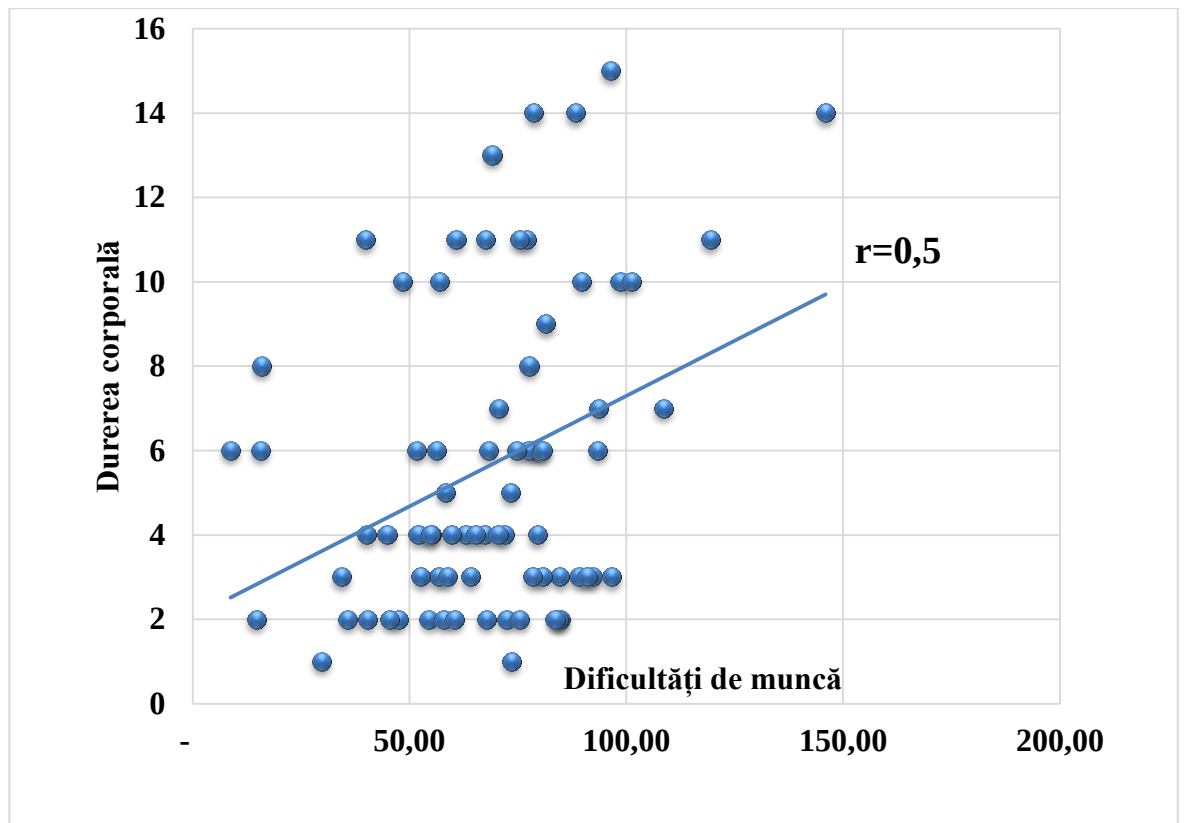


Fig. 4.1. Indicele de corelație a demonstrat că dificultățile în muncă au corelat semnificativ cu durerea corporală

Analiza corelațională simplă după metoda Pearson pe întreg lotul de pacienți cu diabet zaharat a demonstrat că înrăutățirea sănătății la pacienții cu diabet zaharat a determinat o corelație directă cu nervozitatea și depresia ($r_{xy}=0,32$; $p<0,05$), o corelație indirectă cu reducerea capacității de muncă ($r_{xy}=-0,42$; $p<0,05$) și posibilitatea de a urca scările ($r_{xy}=0,25$; $p<0,05$) (Figura 4.1, Figura 4.2). Fenomen asemănător s-a constatat și în studiul realizat pe pacienții cu osteoartropatie diabetică [62].

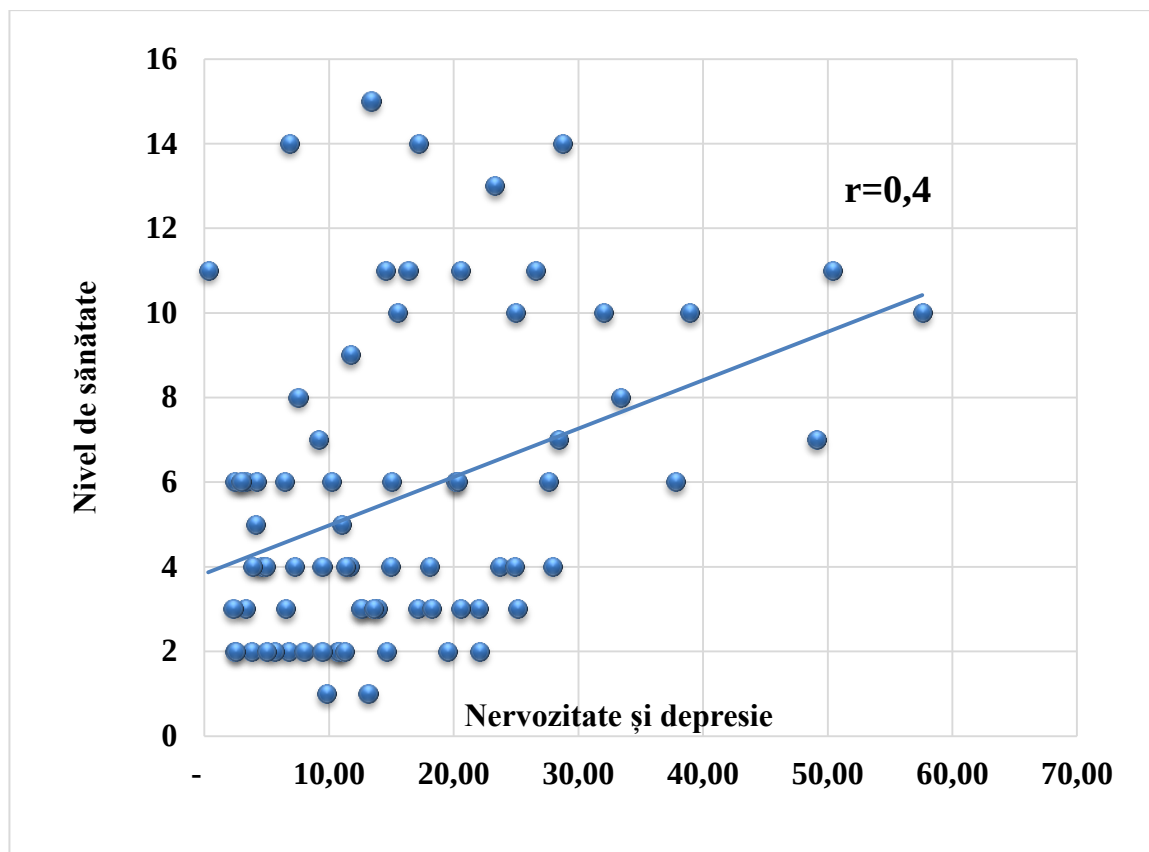


Fig. 4.2. Indicele de corelație a demonstrat o corelație directă a nivelului de înrăutățire a sănătății și nivelului de nervozitate și depresie

Oboseala (scala VT) la pacienții diabetici ce suferă și RD a prezentat valori medii de 39,7, iar la pacienții fără RD 40,3. Oboseala nu poate fi influențată doar de neuropatia periferică, deoarece, conform datelor publicate în acest domeniu, cea mai mare parte a pacienților cu diabet zaharat de tip 2 prezintă un grad semnificativ de oboseală datorită complicațiilor diabetului zaharat asupra sistemului nervos central și periferic, datorită afectării vaselor sanguine și, respectiv, a circulației, datorită afectării sistemului osteoarticular și, respectiv, a aparatului locomotor. Activitatea socială la pacienții diabetici cu RD a prezentat valori medii de 72,1, comparativ cu 77,1 la pacienții diabetici fără RD. Cercetarea corelației după metoda Pearson la pacienții diabetici a constatat că activitatea socială corelează moderat cu posibilitatea de autodeservire a pacienților ($r_{xy}=0,39$; $p<0,05$).

Funcționalitatea emoțională, prezentată prin reducerea activității și neatenție, la pacienții grupul de bază a înregistrat valori medii de 72,4 vs. 76,7 la pacienții din grupul de control. Sănătatea mentală, cercetate prin analiza stării de nervozitate și depresie, a prezentat valori medii de 67,2 la pacienții lotului de bază vs. 70,9 la pacienții lotului de control.

Scorul funcționalității fizice pentru pacienții grupului de studiu cu RD a fost 71,8, a grupului de studiu cu diabet zaharat, dar fără RD a fost 73,7, iar în populația generală scorul funcționalității fizice a fost 84,2. Scorul rolului funcționalității fizice (RP) pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2 a fost 72,9, comparativ cu populația fără RD, dar care suferă de diabet zaharat - 77,1, iar cel din populația generală – 80,9. Pentru aceeași categorie de pacienți, scorul durerii corporale (BP) a fost 68,2, comparativ cu 70,2 la lotul control și 75,2 la populația generală. Scorul funcționalității sociale (SF) pentru pacienții din grupul de bază a fost 72,1, pentru pacienții grupului de control a fost 77,4, iar cel constatat la nivel de populație generală este 83,3. Scorul vitalității la pacienții cu RD a fost 39,7, la pacienții cu diabet zaharat și fără RD – 40,3, iar cel standard a fost 60,9. Scorul sănătății mintale a reprezentat 67,2, la lotul martor – 70,9, iar cel al populației generale - 74,4. Scorul funcționalității emoționale la grupul de bază a fost 72,4, comparativ cu 76,7 la lotul control și 81,3 în populația generală (Tabelul 4.1, Figura 4.3, Figura 4.4).

Tabelul 4.1. Scorurile SF-36 pentru pacienții cu retinopatie diabetică, pentru pacienții cu diabet zaharat, dar fără RD comparativ cu grupa populației generale

	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	Total	Mediu	%
Grupul L1	71,8	72,9	68,2	52,5	39,7	72,1	72,4	67,2	516,8	64,6	84,3
Grupul L0	73,7	77,1	70,2	63,6	40,3	77,4	76,7	70,9	549,9	68,7	89
Populația generală din SUA	84,2	80,9	75,2	71,9	60,9	83,3	81,3	74,4	612,6	76,6	100

Notă: descifrarea scorurilor: PF – funcționalitate fizică, RP – rolul funcționalității fizice, BP – durere corporală, GH – sănătate generală, VT – vitalitate, SF – funcționalitate socială, RE – rolul funcționalității emoționale, MH – datele ce țin de sănătate mentală.

Scorul sănătății generale a pacienților grupului de bază a fost 52,5, pe când la grupul de control – 63,6, iar în populația generală scorul standard este 71,9 (Tabelul 4.1, Figura 4.3).

Compararea scorului general pe loturi de studiu a arătat pentru bolnavii din cercetare 516,8, pentru grupul martor 549,9 și pentru populația generală 612,6. Scorul mediu a fost 64,6 pentru pacienții din grupul de studiu, 68,7 pentru lotul de control și 76,6 pentru populația generală (Tabelul 4.1).

Comparând scorurile grupului de studiu cu un punctaj ideal, maximal de 100% și observând scorul constatat la nivel de populație generală (de fapt 76,6% pentru un punctaj ideal de 100), calitatea vieții poate fi notată ca 84,3% în grupul cu RD.

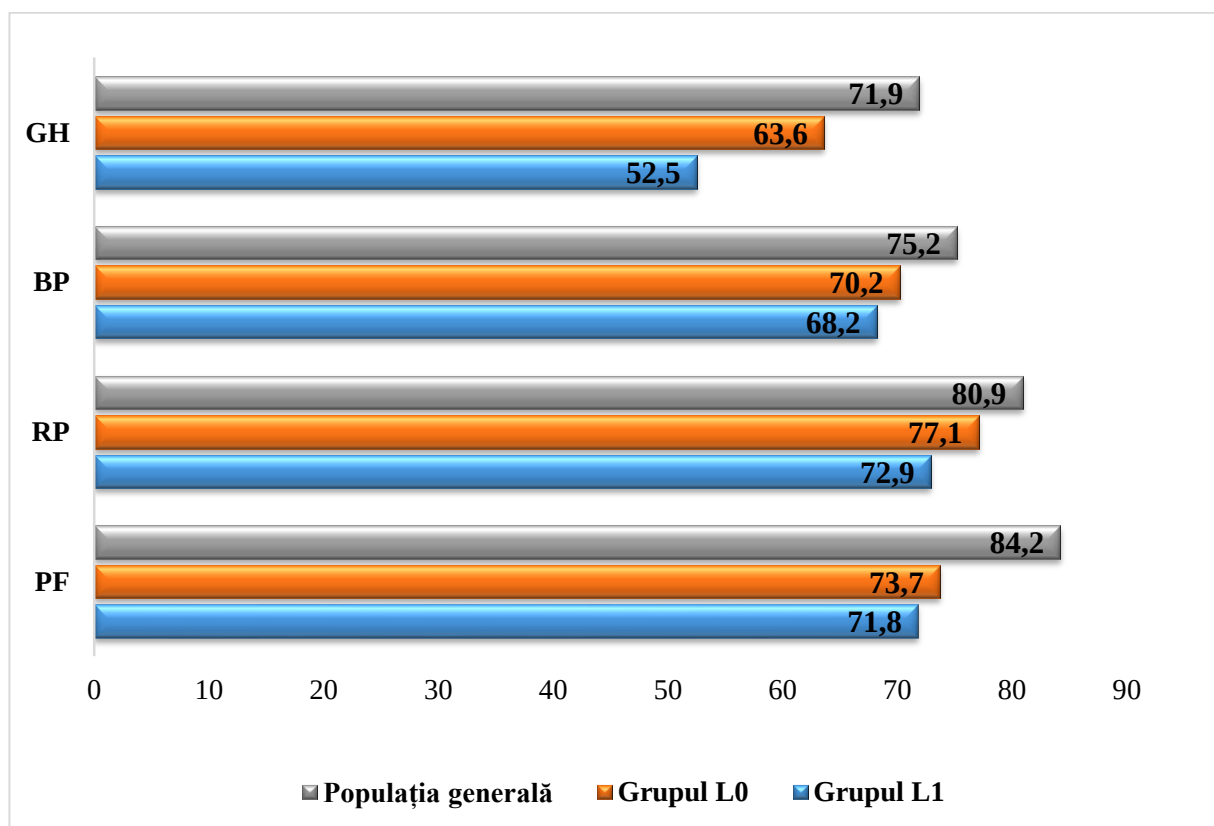


Fig. 4.3. Variabilele chestionarului SF-36 în funcție de grupurile de studiu

Comparând scorurile grupului de studiu cu un punctaj ideal, maximal de 100% și observând scorul constatat la nivel de populație generală (de fapt 76,6% pentru un punctaj ideal de 100), calitatea vieții poate fi notată ca 84,3% în grupul cu RD.

Este de remarcat din tabelul 4.1, tabelul 4.2 și figura 4.6 că există o legătură dintre forma retinopatiei și calitatea vieții pacienților cu RD, este de remarcat fenomenul că cu cât mai avansată este forma retinopatiei cu atât și calitatea vieții este mai rea.

O paralelă a datelor ce țin de scorul general a arătat pentru bolnavii cu RDP din cercetare 499,6, pentru cei cu RDN forma severă - 512,1, pentru cei cu forma moderată - 522,5, pentru cei cu formă incipientă - 537,1, vs. grupul martor 549,9 și pentru populația generală 612,6.

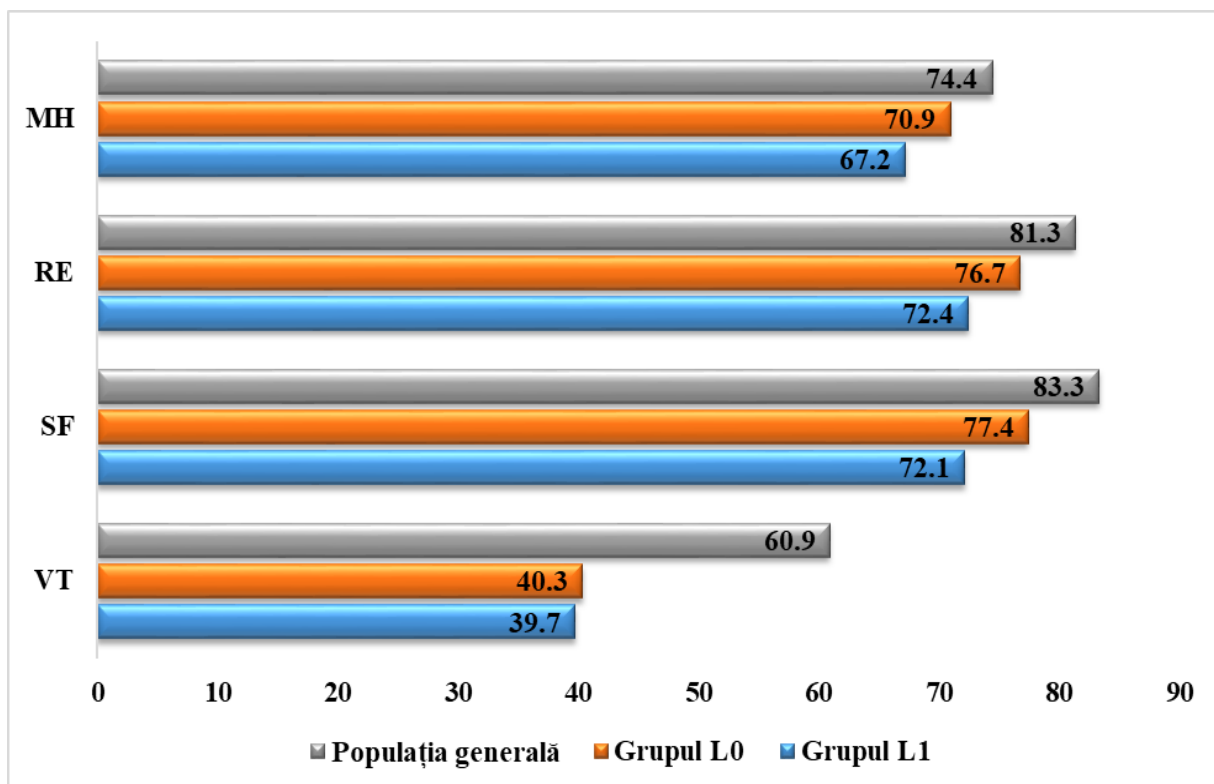


Fig. 4.4. Variabilele chestionarului SF-36 în funcție de grupurile de studiu

Scorul mediu pentru bolnavii cu RDP a fost 62,45, pentru pacienții cu RDN forma severă - 64,01, cu forma moderată- 65,3, cu formă incipientă - 67,13, vs. 68,7 pentru lotul de control și 76,6 pentru populația generală (Tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Scorurile SF-36 pentru pacienții cu retinopatie diabetică de divers grad vs. pacienții cu diabet zaharat, dar fără RD și grupa populației generale

	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	Total	Mediu	%
Grupul RDP	70,8	71,5	65,1	50,3	35,8	70,1	70,8	65,2	499,6	62,45	81,5
RDN forma severă	71,9	72,8	66,2	52,4	37,5	72,5	71,9	66,9	512,1	64,01	83,5
RDN forma moderată	72,1	73,2	67,1	54,1	39,6	74,3	74,3	67,7	522,4	65,3	85,2
RDN forma incipientă	72,4	75,3	69,8	57,8	40,2	76,6	76,1	68,9	537,1	67,13	87,6
Grupul L0	73,7	77,1	70,2	63,6	40,3	77,4	76,7	70,9	549,9	68,7	89
Populația generală	84,2	80,9	75,2	71,9	60,9	83,3	81,3	74,4	612,6	76,6	100

Notă: scorurile: PF – funcționalitatea fizică, RP – rolul funcționalității fizice, BP – durerea corporală, GH – sănătatea generală, VT – vitalitatea, SF – funcționalitatea socială, RE – rolul funcționalității emoționale, MH – sănătatea mentală.

Comparând scorurile grupului de studiu cu un standard de 100% reprezentând statusul populației generale (de fapt 76,6% pentru un scor ideal de 100), calitatea vieții poate fi cuantificată ca 84,3% în grupul cu RD, iar din această categorie pacienții cu RDP având cea mai proastă calitate a vieții (81,5%).

Scorul sănătății generale a pacienților cu RDP a fost 50,3, iar la cei cu RDN forma severă - 52,4, în forma moderată - 54,1 și la cei cu formă incipientă - 54,1, pe când în populație punctajul standard a fost 71,9 (Figura 4.5).

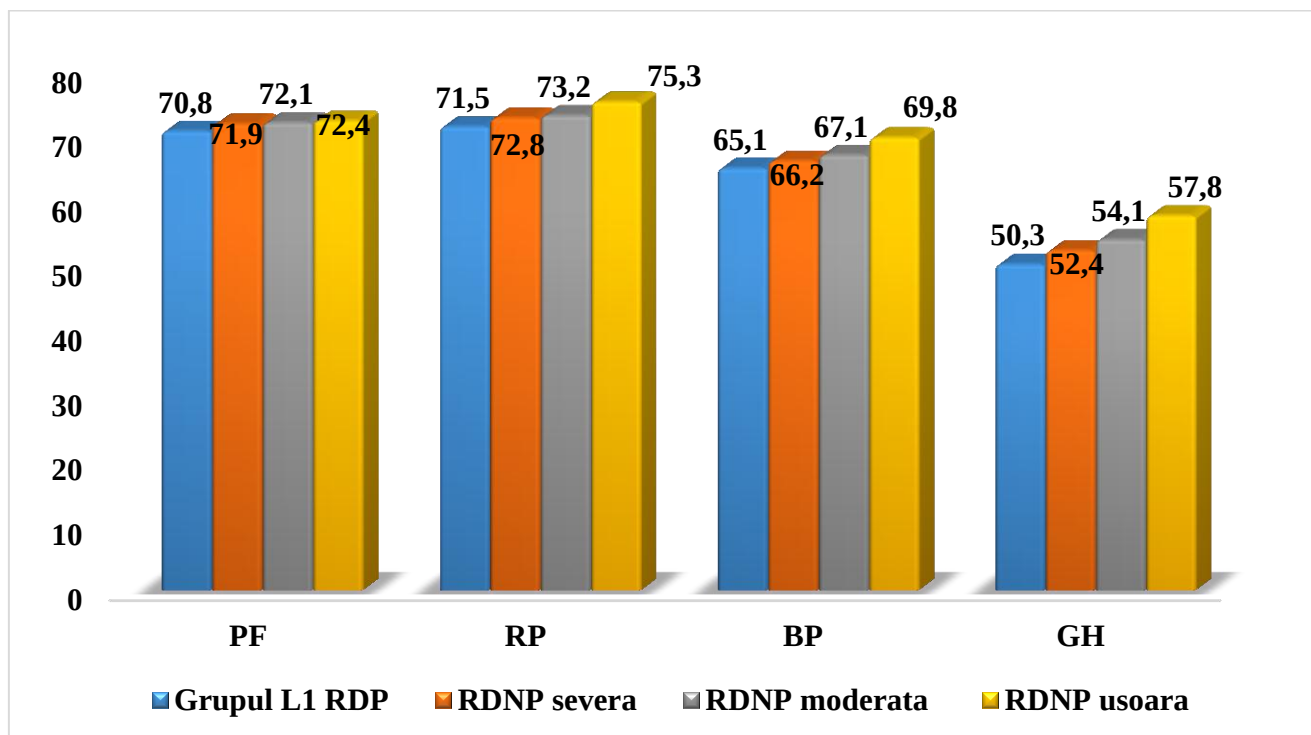


Fig. 4.5. Variabilele chestionarului SF-36 în funcție de grupurile de studiu

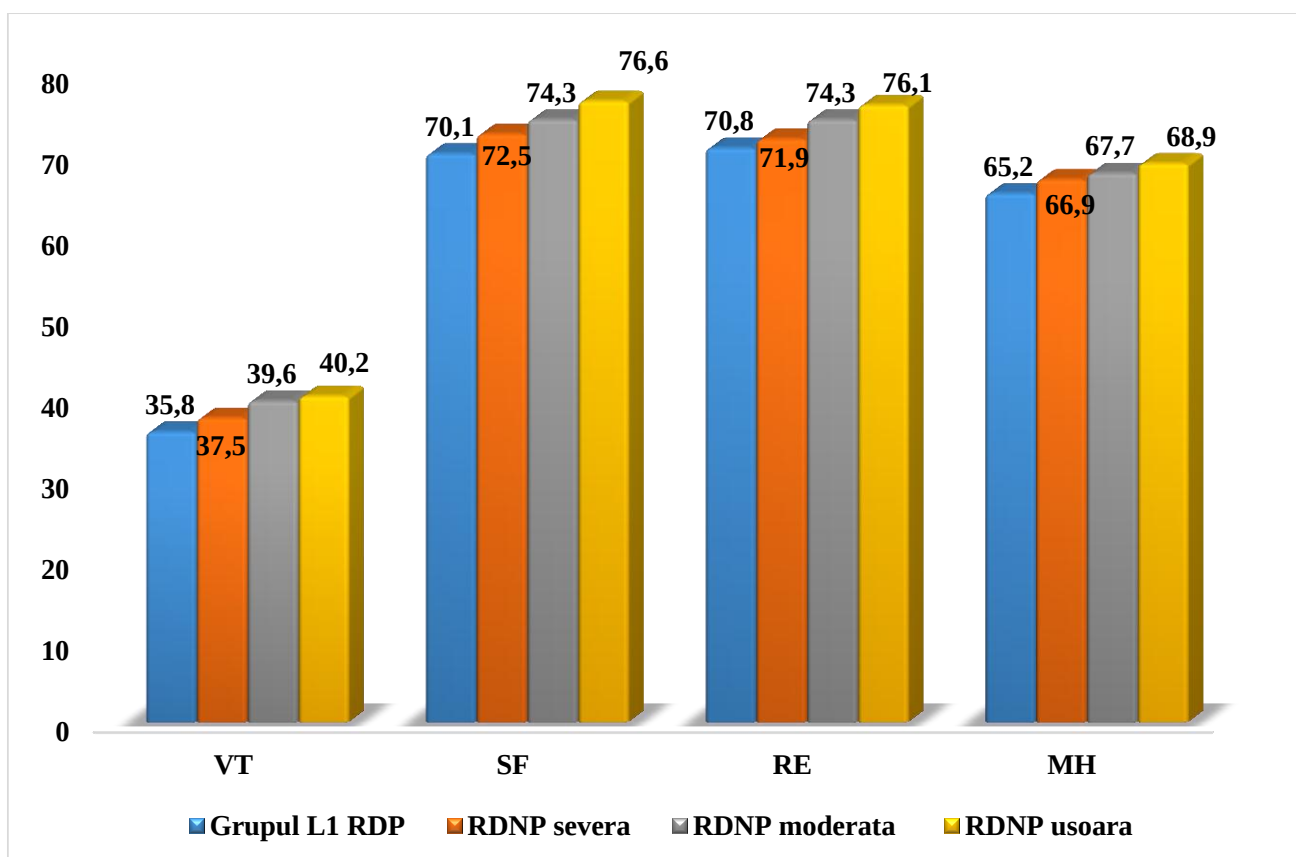


Fig. 4.6. Variabilele chestionarului SF-36 în funcție de grupurile de studiu

De asemenea, a fost calculat coeficientul Alpha (Cronbach), cea mai utilizată măsură de fiabilitate după George & Mallery, 2009, și alte surse [112, 324]. Coeficientul are o interpretare și semnificație calitativă conform căreia nu se admite o valoare mai mică de 0,6, cea optimă fiind considerată între 0,7 și 0,8 și foarte bună între 0,8 și 0,9, în rezultatul studiului efectuat am obținut valoarea de 0,758.

4.2. Rolul tratamentului cu sulodexid a pacienților cu retinopatie diabetică

Studiile demonstrează că ocluzia capilară joacă un rol important în dezvoltarea retinopatiei diabetice. Retinopatia diabetică – constituie prima cauză a cecității la circa 5% din populația globului. Unele preparate cu acțiune dezagregantă, ar putea influența evoluția și progresarea retinopatiei diabetice, dar există puține studii în această direcție [59].

Sulodexidul este un glicozaminoglican înalt purificat – o combinație de heparină sulfat și dermatan sulfat, care prin intermediul multiplelor studii clinice, multicentrice, randomizate și-a dovedit eficiența atât în tratarea, cât și în profilaxia angiopatiei cu sulodexid al retinopatiei diabetice [159]. Sulodexidul posedă proprietăți antitrombotice, anticoagulante, profibrinolitice și angioprotectoare. Activitatea anticoagulantă e determinată de afinitatea sa față de cofactorul

heparinei II, care inhibă trombina. Acțiunea antitrombotică e determinată de inhibiția factorului activator X; intensificarea sintezei și secreției prostaciclinoi și scăderea nivelului fibrinogenului în sânge. Acțiunea profibrinolitico a preparatului se realizează prin creșterea nivelului activatorului tisular al plasminogenului și reducerea concentrației inhibitorului plasminogenului din sânge. Acțiunea angioprotectoare e determinată de restabilirea integrității structurale și funcționale a endoteliocitelor, restabilirea densității normale a sarcinii electrice negative a porilor membranei bazale a vaselor [56, 272, 355].

La fel, sulodexidul ameliorează proprietățile reologice ale sângelui datorită scăderii concentrației trigliceridelor în sânge (prin mecanismul de activare a lipoproteinlipazei – enzima care hidrolizează trigliceridele) [159, 168]. Există puține studii care au studiat rolul sulodexidului în retinopatia diabetică, dar acesta ar putea avea un rol important precum este înregistrat în alte microangiopatii diabetice ca nefropatia diabetică, fenomen demonstrat și de alte studii [56, 159, 168, 283]. În această ordine de idei, s-a presupus că tratamentul cu sulodexid ar putea ameliora acuitatea vizuală la pacienții cu retinopatie diabetică.

A fost realizat un studiu terapeutic randomizat. La studiu au participat 50 pacienți (100 ochi) cu retinopatie diabetică de diferit grad. Acești pacienți au fost separați în 2 grupuri (grupul experimental – Angioflux [+] și grupul de referință – Angioflux [-]), în fiecare grup au fost câte 25 pacienți (50 ochi în fiecare grup). Rata de alocare a pacienților din grupurile de studiu a fost de 1:1. Randomizarea a fost efectuată cu ajutorul metodei bilelor. Pacienților din lotul experimental li s-a administrat tratament cu preparatul angioflux. Tratamentul cu angioflux s-a efectuat conform următorului protocol: primele 10 zile s-a administrat angioflux 600 ULS/2,0 ml i/m o dată pe zi, iar următoarele 60 zile câte o capsulă 250 ULS de 2 ori pe zi la un interval de 12 ore între mese. Pacienții incluși în studiu au fost examinați oftalmologic și electrofiziologic prin potențiale evocate vizuale. Examenul oftalmologic a inclus evaluarea acuității vizuale (AV) în depărtare și în apropiere, sensibilității la contrast, examen oftalmoscopic și rezultatele tomografiei în coerența optică (OCT), grosimea maculară.

Vârsta medie a pacienților din lotul Angioflux [+] este de $61,6 \pm 4,6$ ani, în lotul Angioflux [-] vârsta medie este de $60,6 \pm 5,9$ ani, ($p=0,4$).

În grupul de referință au predominat pacienții de sex feminin ($n=16$; 64%), iar în grupul experimental cu o frecvență mai mare s-au întâlnit bolnavi de sex masculin ($n=15$; 60%). În ceea ce privește gradul retinopatiei diabetice, în grupul Angioflux [+] se observă următoarea distribuție: retinopatie diabetică neproliferativă forma incipientă – 18 ochi (36%), retinopatie diabetică neproliferativă forma medie – 13 ochi (26%), retinopatie diabetică neproliferativă formă severă – 5 (10%), retinopatie diabetică proliferativă (fără neovase active) – 14 (28%). Iar

în grupul Angioflux [-] s-a determinat următoarea repartizare a celor 50 de ochi: retinopatie diabetică neproliferativă formă incipientă s-a constatat la 9 ochi (18%), retinopatie diabetică neproliferativă formă medie – 14 ochi (28%), retinopatie diabetică neproliferativă formă severă – 10 ochi (20%), retinopatie diabetică proliferativă (fără neovase active) – 17 ochi (34%).

Durata medie a diabetului zaharat în grupul experimental este de $13,1 \pm 7,0$ ani, iar în grupul de referință: $11,3 \pm 5,2$ ani. Nu s-a observat o diferență semnificativă statistică în ceea ce privește durata diabetului zaharat la cele 2 grupe de studiu ($p=0,13$).

Tabelul 4.3. Rezultatele examenului oftalmologic în cadrul celor 3 vizite la lotul de bază și control (AV și OCT)

Variabile		Angioflux [+]	Angioflux [-]	P
AV la apropiere	1 vizită	0,47	0,49	0,064
	2 vizită	0,52	0,48	0,052
	3 vizită	0,56	0,49	0,03
AV de depărtare	1 vizită	0,40	0,42	0,059
	2 vizită	0,42	0,43	0,056
	3 vizită	0,48	0,45	0,51
OCT (microni, regiunea maculară)	1 vizită	332	334	0,26
	2 vizită	327	346	0,025
	3 vizită	292	348	0,00001

Pentru a demonstra eficacitatea tratamentului cu sulodexid (angioflux) pacienții au fost supuși examenului oftalmologic și examenului PEV în momentul includerii în studiu, la 10 zile și la 60 zile de tratament. Conform datelor obținute putem evidenția faptul că s-au înregistrat valori mai bune ale AV și datelor OCT la pacienții lotului experimental comparativ cu lotul de referință, cu toate că nu a existat o diferență semnificativă statistic între cele 2 loturi de studii la cele 3 vizite.

S-a îmbunătățit semnificativ AV pentru apropiere comparând vizita 1 și 3 la lotul Angioflux [+] ($p=0,04$). Este de remarcat faptul că OCT la a 3-a vizită a înregistrat valori semnificativ statistic mai bune în lotul care a primit tratament cu angioflux comparativ cu grupul de pacienți ce nu a administrat acest gen de tratament ($p=0,022$), de asemenea, s-a înregistrat o dinamică pozitivă a diminuării edemului macular (la OCT la vizita a treia comparativ cu vizita 1 la grupul Angioflux [+] ($p=0,003$).

Tabelul 4.4. Repartizarea pacienților în dependență

de sensibilitatea la contrast

Variabile		Angioflux [+]	Angioflux [-]	P
sensibilitatea la contrast 25%-100%	1 vizită	9	9	0,64
	2 vizită	10	10	0,52
	3 vizită	11	9	0,43
sensibilitatea la contrast 10%-15%	1 vizită	16	25	0,039
	2 vizită	16	21	0,046
	3 vizită	17	22	0,068
sensibilitatea la contrast 5%-3,5%	1 vizită	12	8	0,06
	2 vizită	14	11	0,25
	3 vizită	15	12	0,19
sensibilitatea la contrast 1%-1,5%	1 vizită	13	8	0,07
	2 vizită	10	8	0,2
	3 vizită	7	7	0,63

Rezultatele examenului oftalmologic în cadrul celor trei vizite la lotul experimental și lotul de referință în dependență de sensibilitatea la contrast este prezentată în tabelul 4.5.

Tabelul 4.5. Traseul PEV în prima zi, peste 10 zile, peste 60 zile de studiu la cele 2 loturi

Variabile		Vizita nr. 1	Vizita nr. 2	Vizita nr. 3	p pentru vizita 1 și 3
Latența undei P100	Angioflux [+]	128,8±11,8	122,3±11,4	120,5±11,5	0,02
	Angioflux [-]	120,6±13,7	122,9±14,7	121,4±8,14	0,067
Amplitudinea P100	Angioflux [+]	9,7±8,13	10,27±5,2	11,14±3,2	0,041
	Angioflux [-]	11,2±11,5	10,4±5	10,5±7,1	0,16
Latența undei N75	Angioflux [+]	90,3±9,14	84±8,15	82,85±6,7	0,056
	Angioflux [-]	91,6±19,58	92,5±22,58	92±11,1	0,25
Latența undei N135	Angioflux [+]	156,17±29,2	156,33±14,3	151,6±3,9	0,15
	Angioflux [-]	153,8±14,4	154,4±11,6	154,18±13,4	0,41

Este de evidențiat faptul că în grupul de pacienți tratați cu sulodexid s-a remarcat o îmbunătățire moderată a sensibilității la contrast pe când în grupul de control sensibilitatea la contrast în cadrul celor 3 vizite a prezentat modificări minore (Tabelul 4.2). Rezultatele examenului electrofiziologic în momentul includerii în studiu, peste 10 zile și peste 60 zile de tratament sunt prezentate în tabelul 4.5.

În ceea ce privește dinamica perioadei de latență în grupul de bază până și după 10 zile de tratament nu s-a înregistrat vreo diferență semnificativă statistică pentru niciuna din unde (pentru latența undei N2, $p=0,17$, pentru latența undei P2, $p=0,36$, pentru latența undei N3, $p=0,34$ și pentru amplitudinea undei P100, $p=0,43$). Peste 60 zile de tratament, s-au înregistrat modificări la nivel de traseu pentru unda P2 la lotul 1 de pacienți, deși nu au existat modificări semnificative statistic între undele înregistrate la grupul de bază și la cel de control.

Tabelul 4.6. Valorile indicelui de corelație stabilit între latența și amplitudinea undei P100 cu indicatorii oftalmologici (Angioflux +)

Variabile		Indicele de corelație între latența undei P100	Indicele de corelație între amplitudinea undei P100
AV la apropiere	1 vizită	0,1	0,09
	2 vizită	0,02	0,04
	3 vizită	0,06	0,09
AV de depărtare	1 vizită	0,14	0,12
	2 vizită	0,21	0,13
	3 vizită	0,18	0,15

Referitor la perioada de latență și amplitudinea undei P100, în grupul de bază până și după 60 zile de tratament, s-a constatat o dinamică pozitivă ($p=0,02$, și respectiv $p=0,041$), iar pentru perioada de latență a undelor N2 și N3 nu s-a înregistrat vreo diferență semnificativă statistică ($p=0,056$, respectiv $p=0,15$).

Tabelul 4.7. Valorile indicelui de corelație stabilit între latența și amplitudinea undei P100 cu indicatorii OCT (Angioflux +)

Variabile		Indicele de corelație între latența undei P100	Indicele de corelație între amplitudinea undei P100
OCT (microni)	1 vizită	0,12	0,13
	2 vizită	0,17	0,12
	3 vizită	0,2	0,13

Analizând indicele de corelație Pearson între valorile constatate pe traseul PEV (amplitudinea și latența undei P100) s-a constatat lipsa corelării cu AV în apropiere, și prezența corelației cu AV la distanță și cu datele OCT (Tabelul 4.6, Tabelul 4.7).

4.3. Sinteza capitolului 4

În ceea ce privește calitatea vieții, aceasta este dată de percepțiile indivizilor asupra situațiilor lor sociale, în contextul sistemelor de valori culturale în care trăiesc și în dependență de propriile trebuințe, standarde și aspirații [301]. La momentul actual, există un mare număr de definiții ale conceptului de calitate a vieții, de dimensiuni utilizate pentru evaluarea acesteia, datorat atenției sporite acordate ei. Acest lucru determină dezvoltarea unei multitudini de instrumente pentru evaluarea calității vieții în relație cu starea de sănătate. Organizația Mondială a Sănătății definește calitatea vieții ca „percepția individuală a poziției acestuia în viață, în

contextul sistemului cultural și de valori în care acest individ trăiește, și în raport cu obiectivele, așteptările, standardele și referințele pe care acesta le are” [81, 301].

Organizațiile precum: Medical Outcomes Trust, Health Assessment Lab, QualityMetric Incorporated, and Optum Incorporated, dețin drepturile de autor ale chestionarului SF-36, tot ele au elaborat politici comune pentru acordarea permisiunilor de utilizare al acestui formular SF-36. Aceste organizații oferă programe de licențiere, atât pentru cercetări academice, cât și pentru aplicații comerciale, care evaluează exhaustivitatea datelor, răspunsurile consecvente, coerența internă și asigură acuratețea scorului și interpretarea corectă [238].

Forma prescurtată a chestionarului Medical Outcome Study ce cuprinde 36 puncte (SF-36) a fost realizată ca indicator al stării de sănătate în populația generală. SF-36 este util pentru a monitoriza pacienții cu condiții patologice unice sau multiple și pentru a compara statusul lor cu cel al populației generale [62].

Punctele din SF-36 derivă din chestionarul original MOS (Rand’s Medical Outcome Study) ce cuprinde 245 de itemi. SF-36 include scale multi-itemi ce măsoară următorii opt parametri: funcționalitatea fizică (PF), rolul funcționalității fizice (RP), durerea corporală (BP), sănătatea generală (GH), vitalitatea (VT), funcționalitatea socială (SF), rolul funcționalității emoționale (RE) și sănătatea mentală (MH) [62]. Există două modalități de prezentare a rezultatelor:

1. Prima este o modalitate simplă, ce prezintă răspunsul la fiecare întrebare ce e notat cu un punctaj de la 0 la 100, astfel încât scorurile mari reprezintă nivelul cât mai favorabil. Scorurile fiecărei întrebări sunt codate și depind de numărul punctelor de la totalul întrebărilor.
2. A doua modalitate e prezentată de un program ce memorează punctajul fiecărei scale și printează grafice corespunzătoare.

În cadrul cercetării noastre a fost utilizată prima metodă. S-au studiat pacienții cu RD, iar rezultatele au fost comparate cu cele obținute într-un lot de control ce a cuprins pacienți cu diabet zaharat, dar care nu sufereau de RD și au fost comparate și cu cele obținute după analiza unui grup general din populația Statelor Unite ale Americii [234].

În prezent, de o importanță înaltă este influența bolilor somatice asupra calității vieții pacienților prin impactul asupra sferelor psihoemoționale, cognitive și fizice [62]. Forma prescurtată a chestionarului Medical Outcome Study, ce cuprinde 36 puncte (SF-36) a fost realizată ca și indicator al stării de sănătate în populația generală [62]. De asemenea, testul poate fi folosit ca rezultat calitativ în practica medicală și în cercetare. Un obiectiv important în lucrarea de față a fost de a stabili, folosind acest chestionar implementat în neurooftalmologie,

aspectele legate de calitatea vieții atât la pacienții cu retinopatie diabetică, cât și în patologia neurologică asociată, precum neuropatiile periferice, urmărind capacitatea de muncă și efort, modificările sociale și psihoemoționale legate în special de pareză și durere cauzată de diabet zaharat [62].

Chestionarul SF-36 este un instrument foarte popular pentru evaluarea calității vieții legate de sănătate. O căutare pe PubMed folosind termenul „sondaj de sănătate SF-36” a găsit 9 722 de articole [62, 57, 353].

SF-36 constă din opt diviziuni scalate, care sunt sumele ponderate ale întrebărilor din secțiunea lor. Fiecare scală este transformată direct într-un punctaj 0-100. Cu cât scorul este mai scăzut, cu atât este mai mare dizabilitatea. Cu cât scorul este mai mare, cu atât mai mic este handicapul, adică un scor de zero este echivalent cu handicap maxim și un scor de 100 este echivalent lipsei dizabilității.

Reducerea capacității de muncă apreciată prin scorul funcționalității fizice a fost apreciat la pacienții cu diabet zaharat și RD la o valoare medie de 72,9, iar la pacienții cu diabet zaharat fără RD la 77,1. Cercetarea corelației după metoda Pearson între valorile ce descriu dificultățile în muncă și durerea somatică a constatat o legătură semnificativă între acestea ($r_{xy}=0,55$; $p<0,05$). Durerea somatică (scala BP) la pacienții cu RD a prezentat o valoare medie de 68,2, iar la pacienții cu diabet zaharat fără RD 70,2. 10,5% dintre respondenții cu RD și 11,6% dintre pacienții cu diabet zaharat, fără RD au declarat dureri corporale intense și foarte intense. 16,2 % dintre pacienții cu RD și 14,9% dintre pacienții cu diabet zaharat fără RD au relatat că durerile corporale le afectează mult sau foarte mult munca obișnuită. Cercetarea corelației după metoda Pearson între valorile indicatoare a durerii somatice la pacienții cu diabet zaharat și gradul înrăutățirii sănătății a demonstrat o corelație semnificativă directă cu ($r_{xy}=0,44$; $p<0,05$ la pacienții cu RD și $r_{xyxy}=0,41$; $p<0,05$ la pacienții cu diabet zaharat fără RD). Reducerea capacității de muncă apreciată prin scorul funcționalității fizice a fost apreciat la pacienții cu complicații neurooftalmologice la o valoare medie de 71,3, fără vreo diferență semnificativă statistic față de valoarea determinată în lotul de bază de pacienți fără complicații neurooftalmologice, acesta fiind apreciat la o valoare de 73,5.

De asemenea a fost calculat coeficientul Alpha (Cronbach), cea mai utilizată măsură de fiabilitate după George & Mallery, 2009, și alte surse [112, 324]. Coeficientul are o interpretare și semnificație calitativă conform căreia nu se admite o valoare mai mică de 0,6, cea optimală fiind considerată între 0,7 și 0,8 și foarte bună între 0,8 și 0,9.

În rezultatul studiului am obținut valoarea de 0,758, ce înseamnă, că rezultatele obținute la evaluarea calității vieții la pacienții cu retinopatie diabetică sunt comparabile cu alte studii similare.

Așadar, diabetul zaharat influențează calitatea vieții pacienților prin impactul său asupra calității vieții prin dereglarea funcției motorii. Considerând scorul populației generale ca 100% calitatea vieții a fost 84,3% la pacienții cu RD și de 89% la pacienții fără RD.

Ceea ce ține de calitatea vieții putem concluziona că:

1. Diabetul zaharat și complicațiile acestuia semnificativ influențează starea psihică, emoțională și fizică a bolnavilor, ceea ce contribuie semnificativ la dereglarea calității vieții.
2. La majoritatea pacienților cu retinopatie diabetică a fost prezentă majorarea gradului de oboseală, posibil cauzat de afectarea concomitentă a sistemului nervos central și periferic.
3. Nervozitatea și depresia, de asemenea, întâlnindu-se mai frecvent la această categorie de pacienți.
4. Există o corelație directă dintre forma retinopatiei și calitatea vieții pacienților cu RD, și cu cât este mai avansată retinopatia cu atât și calitatea vieții este mai scăzută.

În prezent există mai multe opțiuni de tratament disponibile pentru RD, însă nu a fost definită nicio abordare farmacologică a acestei categorii de pacienți. Sulodexidul este un glicozaminoglican înalt purificat – o combinație de heparină sulfat și dermatan sulfat, care prin multiple studii clinice, multicentrice, randomizate și-a dovedit eficiența atât în tratarea, cât și în profilaxia angiopatiei diabetice [355]. Sulodexid este indicat în prevenția și stoparea complicațiilor diabetului precum nefropatia diabetică, retinopatia diabetică și piciorul diabetic. Prin administrarea de sulodexide poate fi evitată amputarea piciorului diabetic și evoluția retinopatiei și nefropatiei diabetice. La fel, sulodexidul ameliorează proprietățile reologice ale sângelui datorită scăderii concentrației trigliceridelor în sânge prin activarea lipoproteinlipazei, care reprezintă o enzimă ce hidrolizează trigliceridele [355]. Există puține studii care reflecta rolul sulodexidului în retinopatia diabetică, dar acesta ar putea avea un rol important precum este înregistrat în alte microangiopatii diabetice ca nefropatia diabetică, fenomen demonstrat și de alte studii [66, 109, 181, 280, 355]. În această ordine de idei, s-a presupus că tratamentul cu sulodexid ar putea ameliora acuitatea vizuală la pacienții cu retinopatie diabetică.

Observațiile preliminare pe pacienții cu RD care au fost tratați cu sulodexid au indicat reduceri semnificative ale edemului la nivel retinian, evidențiind astfel un beneficiu potențial la nivelul capilarelor retiniene [56, 159, 168], ceea ce indică și datele studiului nostru, prin scăderea

grosimii maculare la examenul OCT (de la 332 la 292). În plus, incidența și severitatea reacțiilor adverse asociate sulodexidului nu au fost diferite de cele ale grupului tratat cu placebo, chiar și la doze mari, dar au fost raportate tulburări gastrointestinale ușoare [159]. În studiul nostru nu s-a înregistrat nici o reacție adversă la administrarea acestui preparat.

Astfel Sulodexid (angioflux) posedă acțiune vasculotropă, cu potențial înalt de refacere a glicocalixului endotelial în cazul pacienților cu retinopatie diabetică.

Studiul DRESS a fost conceput pentru a evalua eficacitatea sulodexidului în tratamentul edemului retinian la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și 2 cu RDN. Complicațiile vasculare ale diabetului zaharat sunt, în general, însoțite de dezvoltarea disfuncției endoteliale, iar în modele experimentale această disfuncție endotelială sau leziune se manifestă prin creșterea numărului de celule endoteliale circulante. Modelele *in vitro* și pe animale, la care s-a indus disfuncție endotelială au raportat că sulodexidul a fost capabil să repare sau să prevină leziunile endoteliale, să reducă numărul celulelor endoteliale circulante și să îmbunătățească vasodilatația arterelor de calibru mic [56, 159, 168, 272, 355].

Recent, s-a demonstrat că administrarea sulodexidului oral la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 îmbunătățește disponibilitatea precursorilor pentru sinteza glucozaminoglicanilor, îmbunătățind astfel dimensiunea glicocalixului endotelial în paturile vasculare sublinguale și retiniene. Sulodexidul a contribuit, de asemenea, la normalizarea permeabilității vasculare sistemice și a metabolizării glucozaminoglicanului [352, 354]. Conform datelor unui studiu, după administrarea orală, sulodexidul afișează proprietăți biologice noi, cum ar fi capacitatea de a regla interacțiunile celulelor sanguine în endoteliu, pentru a contracara schimbările vasculare inflamatorii și proliferative, și pentru a proteja și restabili structurile și funcțiile endoteliului lezat, toate acestea menținând într-o măsură incipientă acele activități inerente antitrombotice și profibrinolitice care prevalează după administrarea parenterală [66].

Studiul nostru s-a realizat pe 50 pacienți care au fost repartizați în 2 grupuri de cercetare, a câte 25 pacienți cu divers grad de RD. Obiectivul primar al acestui studiu a fost stabilirea eficacității sulodexidului (angiofluxului) în tratamentul RD. Astfel, s-a evidențiat o îmbunătățire a unor parametri oftalmologici și electrofiziologici. Nu s-au constatat careva reacții adverse la pacienții supuși tratamentului cu acest preparat.

Pentru a demonstra eficacitatea tratamentului cu sulodexid (angioflux) pacienții au fost supuși examenului oftalmologic și examenului PEV în momentul includerii în studiu, la 10 zile și la 60 zile de tratament. Conform datelor obținute putem evidenția faptul că s-au înregistrat valori mai bune ale AV și datelor OCT la pacienții lotului experimental comparativ cu lotul de

referință, cu toate că nu a existat o diferență semnificativă statistic între cele 2 loturi de studii la cele 3 vizite.

S-a îmbunătățit semnificativ AV pentru apropiere comparând vizita 1 și 3 la lotul Angioflux [+] ($p=0,04$). Este de remarcat faptul că OCT la a 3-a vizită a înregistrat valori semnificativ statistic mai bune în lotul care a primit tratament cu angioflux comparativ cu grupul de pacienți ce nu a administrat acest gen de tratament ($p=0,022$). Deci cercetarea noastră demonstrează o îmbunătățire semnificativă statistic a indicatorilor acuității vizuale și sensibilității la contrast, precum și a traseului PEV la pacienții cu diabet zaharat tratați cu sulodexid pe parcurs de 60 zile, comparativ cu pacienții care nu au administrat tratament cu sulodexide.

Din păcate, există puține studii în domeniul respectiv pentru a compara datele obținute din cercetarea noastră cu cele internaționale, majoritatea studiilor axându-se pe eficacitatea tratamentului cu sulodexid în nefropatia diabetică și utilitatea acestuia în tratamentul piciorului diabetic. Posibil că mecanismul de ameliorare a retinopatiei diabetice este același ca și cel înregistrat în alte microangiopatii diabetice precum este nefropatia diabetică, fenomen demonstrat și de alte studii [109, 181, 280, 324].

Este necesară realizarea și implementarea programelor de prevenție a retinopatiei diabetice la pacienții depistați cu diabet zaharat, prin realizarea, în primul rând, a unui control oftalmologic detaliat și regulat. Controlul glicemiei este foarte important în prevenția apariției acestei complicații. Este important de recomandat pacientului diabetic:

- controlul diabetului, prin monitorizarea glicemiilor astfel încât acestea să fie în parametri normali;
- controlul tensiunii arteriale;
- renunțarea la fumat;
- controlul vaselor carotide prin examen ultrasonografic;
- controlul parametrilor velocimetrici de la nivelul arterelor oftalmice;
- controlul căilor nervului optice prin examenul PEV.

Trebuie remarcat faptul că riscul de pierdere a funcțiilor vizuale este esențial mai mică la pacientul consecvent și responsabil de propria sănătate.

Din păcate, nu rareori în practica oftalmologică întâlnim pacienți care își pierd vederea din cauza retinopatiei diabetice. O schimbare în abordarea pacientului diabetic, elaborarea unor programe speciale de informare a populației și a medicilor oftalmologi și endocrinologi (diabetologi) ar putea determina tratamente precoce, salvarea vederii și implicit o populație mai

sănătoasă. Este necesară monitorizarea periodică a pacienților. Pentru pacienții diagnosticați cu retinopatie diabetică, este important să se efectueze examinări oculare regulate pentru a monitoriza evoluția bolii și a stabili eficacitatea tratamentului.

CONCLUZII GENERALE

1. Rata diagnosticării complicațiilor neurooftalmologice în lotul de studiu a fost de 36,11% (78 ochi), dintre care majoritatea fiind pacienți cu retinopatie diabetică proliferativă și retinopatie diabetică neproliferativă forma severă 92% (72 ochi). Pacienții cu retinopatie diabetică prezintă un risc semnificativ elevat de a dezvolta pe parcursul vieții rubeoză (RR=49, p=0,0053), glaucom secundar neovascular (RR=25, p=0,0221) și sindrom ischemic ocular (RR=7,7, p=0,1542).

2. Modificările markerilor ecografici sau atestat la $\frac{3}{4}$ dintre pacienții cu forme severe de retinopatie diabetică, prezentând modificări ateromatoase la nivel de artere carotide, segmentul intra-extracranian. De asemenea, s-au constatat valori semnificativ statistic elevate ale complexului intimă-medie la pacienții cu retinopatie diabetică. Parametrii velocimetrice la nivel de arteră oftalmică, au fost semnificativ reduși la pacienții lotului de bază vs. cei din lotul de control ($38,5 \pm 9,6$ cm/s vs. $50,2 \pm 16,2$ cm/s), ce indică la creșterea rezistenței vasculare și reducerii alimentării cu sânge a globului ocular.

3. În ambele subgrupuri de pacienți cu retinopatie diabetică s-a determinat o creștere semnificativă a latenței undei P100, comparativ cu grupul de control. Latența undei P100, prezintă o creștere concludentă (p=0,015), la pacienții cu complicații neurooftalmologice. S-a observat o prelungire semnificativă a latențelor N75, N135 la pacienții diabetici cu retinopatie diabetică, comparativ cu pacienții fără retinopatie diabetică. Aceste modificări denotă că retinopatia diabetică reprezintă nu numai o complicație vasculară, dar și o modificare neurodegenerativă a retinei.

4. Ca determinante a dezvoltării complicațiilor neurooftalmologice s-au evidențiat durata diabetului zaharat, fiind semnificativ statistic mai mare în grupul de bază vs. grupul de control. Durata medie a diabetului zaharat la pacienții cu retinopatie diabetică cu complicații neurooftalmologice a fost statistic mai mare ($16,4 \pm 5,44$ ani) comparativ cu pacienții fără complicații neurooftalmologice ($12,7 \pm 5,4$ ani, p=0,04). Valoarea indicelui de masă corporală a fost elevată la toți pacienții cu diabet zaharat, având cifre ne semnificativ statistic majorate la pacienții cu modificări neurooftalmologice. Asocierea hipertensiunii arteriale s-a constatat în grupul de bază la 81,48% și la 92% în grupul pacienților cu complicații neurooftalmologice. De asemenea, ca determinante au fost modificările vasculare depistate la Doppler-Duplex a segmentului extracranian, inclusiv artera oftalmică și prezența schimbărilor potențiale evocate vizuale.

5. S-a constatat că terapia prin administrarea de compoziții farmaceutice care conțin cantități eficiente terapeutic de sulodexid (angioflux) la pacienții cu retinopatie diabetică a favorizat îmbunătățirea funcțiilor vizuale, a sensibilității la contrast și a AV pentru apropiere comparând vizita 1 și 3 ($p=0,04$), ceea ce a contribuit la facilitarea neurotransmiterii, evidențiată prin ameliorare semnificativă a traseului potențialelor evocate vizuale pentru latența și amplitudinea undei P100, ceea ce sugerează efectul benefic în prevenirea dezvoltării complicațiilor neurooftalmologice și progresia retinopatiei diabetice.

6. Diabetul zaharat și complicațiile sale, într-o măsură semnificativă influențează statutul psihoemoțional și fizic al pacientului, aducând un aport major în dereglările fizicomotorii. La majoritatea pacienților cu retinopatie diabetică a fost prezentă creșterea semnificativă a gradului de oboseală, reducerea activității emoționale, reducerea activității de muncă etc. posibil cauzată de afectarea concomitentă a sistemului nervos central și periferic. S-a constatat o corelație directă între forma retinopatiei și calitatea vieții pacienților cu retinopatie diabetică, deci cu cât retinopatia diabetică e mai avansată, cu atât și calitatea vieții este mai scăzută.

RECOMANDĂRI PRACTICE

La nivel național

1. Se recomandă de a ridica nivelul de informare al medicilor de familie, endocrinologilor, neurologilor, oftalmologilor privind importanța prezenței HTA și obezității în progresia RD și a managementului acestor maladii concomitent. Este necesar de a facilita accesul populației rurale la servicii medicale specializate și de nivel terțiar, ținând cont de faptul că în toate loturile de studiu au predominat pacienții din mediul rural.
2. Înzestrarea instituțiilor medicale, mai ales a celor de nivelele secundar și terțiar, cu echipament contemporan, în special cu aparat de ultrasonografie vasculară și cu aparat de electrofiziologie capabil să înregistreze PEV.
3. Includerea în lista investigațiilor a ultrasonografiei vasculare carotidiene și PEV pentru care cheltuielile să fie acoperite de Compania Națională de Asigurări în Medicină, și creșterea accesului pacienților cu diabet zaharat și RD la aceste investigații.
4. Deoarece diagnosticul precoce și conduita corectă în cazul retinopatiei diabetice poate preveni dezvoltarea complicațiilor grave și orbirea, recomandăm următorul algoritm de conduită:
 - ✓ controlul oftalmologic la toți pacienții diagnosticați cu diabet zaharat conform ghidului național.
 - ✓ examenul PEV care va permite verificarea progresiei bolii și eficiența tratamentului administrat (în dependența de gradul RD),
 - ✓ examenul ultrasonografic al arterelor carotide, inclusiv artera oftalmică care va permite de a aprecia riscul vascular al pacientului (frecvența efectuării investigației date în dependența de gradul RD).
 - ✓ includerea în tratamentul pacienților cu DZ și RD a sulodexidei după următoarea schemă : primele 10 zile 600 ULS/2,0 ml i.m. o dată pe zi, iar următoarele 60 zile câte o capsulă 250 ULS de 2 ori pe zi la un interval de 12 ore între mese.

La nivelul sistemului de sănătate și al serviciului oftalmologic

1. Includerea în programele de studii la cursurile de perfecționare a medicilor de familie, endocrinologi, neurologici, oftalmologi a tematicii legate de RD cu scopul optimizării evaluării diagnostice și terapeutice a pacienților cu diabet zaharat, pentru obținerea unui control asupra debutului complicațiilor secundare și pentru a ameliora calitatea vieții acestor pacienți.

2. Completarea ghidurilor și protocoalelor clinice naționale și a celor instituționale cu includerea PEV și Doppler în managementul pacientului cu retinopatie diabetică pentru fortificarea bazei de reglementare, în scopul acordării asistenței medicale specializate pentru tratarea pacientului diabetic cu retinopatie.

BIBLIOGRAFIE

1. Ahn S. J., Woo K.H. Retinal and Choroidal Changes With Severe Hypertension and Their Association With Visual Outcome Retinal & Choroidal Change în Severe Hypertension. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2014. 55(12): p. 7775-7785.
2. Ahola A. J., Saraheimo M., Forsblom C., et. al. Health-related quality of life in patients with type 1 diabetes-association with diabetic complications (the FinDiane Study). *Nephrol. Dial. Transplant*. 2010; 25: 1903–1908.
3. Alcubierre N., Rubinat E., Traveset A., et al. A prospective cross-sectional study on quality of life and treatment satisfaction in type 2 diabetic patients with retinopathy without other major late diabetic complications. *Health Qual. Life Outcomes*, 2014; 12: 131.
4. Almeida F. K., Esteves J. F., Gross J. L., et al. Severe forms of retinopathy predict the presence of subclinical atherosclerosis in type 1 diabetes subjects. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(4):346–9.
5. Alonso N., Traveset A., Rubinat E., et. al. Type 2 diabetes-associated carotid plaque burden is increased in patients with retinopathy compared to those without retinopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:33.
6. Al-Shamsi H. N., Dueker D. K., Nowilaty S. R., Al-Shahwan S. A. Neovascular glaucoma at King Khaled Eye Specialist Hospital: Etiologic considerations. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2009; 16:15–9.
7. Alva M., Gray A., Mihaylova B., Clarke P. The effect of diabetes complications of health-related quality of life: The importance of longitudinal data to address patient heterogeneity. *Health Econ*. 2014; 23: 487–500.
8. Andritoiu A. Ultrasonografia Doppler color a arterelor carotid in patologia aterosclerotica, Editura Craiova. 2000; p. 141.
9. Anestiadi Z., Vudu L. et al. Protocol clinic național. Diabetului zaharat necomplicat. Chisinau 2019. 101 p.
10. Antonetti D. A., Klein R., Gardner T. W. Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med*. 2012; 366(13):1227-39.

11. Araszkievicz A., Rogowicz-Frontczak A., Zozulinska-Ziolkiewicz D., et al. Presence of retinopathy in type 1 diabetic patients is associated with subclinical macroangiopathy. *Scand J Clin Lab Investig.* 2011; 71(7):563–8.
12. Arend O., Ruffer M., Remky A. Macular circulation in patients with diabetes mellitus with and without arterial hypertension. *Br J Ophthalmol*, 2000. 84(12): p. 1392-6.
13. Arnold A. C. Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol.* 2003; 23:157–163, 2003.
14. Arnold E., Rivera J. C., Thebault S., et. al. High levels of serum prolactin protect against diabetic retinopathy by increasing ocular vasoinhibins. *Diabetes.* 2010; 59(12):3192-7.
15. Ashaye A., Ashaolu O., Komolafe O., et. al. Prevalence and types of glaucoma among an indigenous African population in southwestern Nigeria. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54:7410–6.
16. Back M. R., Rogers G. A., Wilson J. S., et al. Magnetic resonance angiography minimizes need for arteriography after inadequate carotid duplex ultrasound scanning. *J Vasc Surg.* 2003; 38:422-30; discussion: 431.
17. Balkau B., Hu G., Qiao Q., et. al. European Diabetes Epidemiology Group. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. *Diabetologia* 2004;47:2118e28.
18. Bandello F., Menchini F. Diabetic papillopathy as a risk factor for progression of diabetic retinopathy. *Retina.* 2004:183–184.
19. Barber A. J., Gardner T. W., Abcouwer S. F. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52:1156–1163.
20. Barnett A. H. Pathogenesis of diabetic microangiopathy: an overview. *Am J Med.* 90: 67S-73S.
21. Basturk T., Albayrak R., Ulas T. Evaluation of resistive index by color Doppler imaging of orbital arteries in type II diabetes mellitus patients with microalbuminuria. *Ren Fail.* 2012; 34:708– 712.
22. Batta M., Sharma R., Gupta N., et. al. Visual evoked potentials in children with type 1 diabetes mellitus. *Int J Res Med Sci.* 2018; 6:1165–1171.
23. Baydar S., Adapinar B., Kebapci N., et al. Colour Doppler ultrasound evaluation of orbital vessels in diabetic retinopathy. *Australas Radiol.* 2007; 51:230–235.

24. Bejan G.C., Matei D. Evaluarea procesului de ateroscleroza la pacienții cu boală coronariană ischemică și boală arterială periferică a membrelor inferioare. *Revista medicală română*. 2014; 3(61): 180-190.
25. Belfer M. H., Reardon J. Z. Improving exercise tolerance and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Osteopath Assoc*. 2009; 109(5):268-278.
26. Bendelic E., L., Cușnir V., Corduneanu A., Cușnir, V., Anestiadi Z., Vudu L., Grosu A. Managementul retinopatiei diabetice. Ghid național. 20 pp. <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/06/15677-15634-Ghid-Retinopatia-Diabetica.pdf>
27. Bernard S., Sérusclat A., Targe F., et. al. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2005; 28:1158–62.
28. Biessels G. J., Braun K. P., de Graaf R. A., et al. Cerebral metabolism in streptozotocin-diabetic rats: an in vivo magnetic resonance spectroscopy study. *Diabetologia*. 2012; 44:346–353.
29. Bittner M., Faes L., Boehni S. C., et al. Colour Doppler analysis of ophthalmic vessels in the diagnosis of carotic artery and retinal vein occlusion, diabetic retinopathy and glaucoma: systematic review of test accuracy studies. *BMC Ophthalmology*. 2016; 16:214.
30. Botnaru V. Dislipidemiile: ghid de practică medicală. Chișinău, 2004.
31. Boulton A. J., Vinik A. I., Arezzo J. C., et. al., American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005; 28:956–962.
32. Bradley C., Eschwège E., de Pablos-Velasco P., et al. Predictors of quality of life and other patient-reported outcomes in the PANORAMA multinational study of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018; 41:267–276.
33. Bragge P., Gruen R. L., Chau M., Forbes A. Screening for Presence or Absence of Diabetic Retinopathy A Meta-analysis. 2011; 129 (4): 435-44.
34. Brazionis L., Jenkins A., Keech A., et. al. Diabetic retinopathy in a remote Indigenous primary healthcare population: a Central Australian diabetic retinopathy screening study in the Telehealth Eye and Associated Medical Services Network project. *Diabet Med* 2018;35:630-639.
35. Broe R., Rasmussen M. L., Frydkjaer-Olsen U., et. al. The 16-year incidence, progression and regression of diabetic retinopathy in a young population-based Danish cohort with

- type 1 diabetes mellitus: The Danish cohort of pediatric diabetes 1987 (DCPD1987) *Acta Diabetol.* 2014; 51(3):413–20.
36. Burroughs T. E., Desikan R., Waterman B. M., et al. Development and validation of the diabetes quality of life brief clinical inventory. *Diabetes Spectr.* 2004; 17:41-9.
 37. Callcott J. A., O'Day D. M., Gass J. D., Tsai J. C. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of neovascular glaucoma. *Ophthalmology.* 2001; 108:1767–76.
 38. Cardoso C. R., Ferreira M. T., Leite N. C., et al. Microvascular degenerative complications are associated with increased aortic stiffness in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis.* 2009; 205:472–6.
 39. Catalan M., Herreras Z., Pinyol M., et. al. Prevalence by sex of preclinical carotid atherosclerosis in newly diagnosed type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015; 25:742–8.
 40. Cekic S., Cvetkovic T., Jovanovic I., et. al. C-reactive protein and chitinase 3-like protein 1 as biomarkers of spatial redistribution of retinal blood vessels on digital retinal photography in patients with diabetic retinopathy. *Bosn J Basic Med Sci.* 2014; 14(3): 177–84.
 41. Celik T., Berdan M. E., Iyisoy A., et al. Impaired coronary collateral vessel development in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Clin Cardiol.* 2005;8:384–388.
 42. Bandello F.W. Ischemic optic neuropathy. In: Jane W Chan, editor. *Optic Nerve Disorders Diagnosis and Management*, 1st ed. University of Kentucky College of Medicine, Lexington, Kentucky: Springer publishing; 2007; 34-37.
 43. Chang Y. S., Chu C. C., Weng S. F., et al. The risk of acute coronary syndrome after retinal artery occlusion: a population-based cohort study. *The British journal of ophthalmology.* 2015; 99: 227–231.
 44. Chang Y. S., Ho C. H., Chu C. C. Risk of retinal artery occlusion in patients with diabetes mellitus: A retrospective large-scale cohort. *PLoS ONE.* 2018; 13:12-45.
 45. Chang Y. S., Jan R. L., Weng S. F., et. al. Retinal artery occlusion and the 3-year risk of stroke in Taiwan: a nationwide population-based study. *American journal of ophthalmology.* 2012; 154: 645–652.
 46. Chawla A., Chawla R., Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: *Indian J Endocrinol Metab.* 2016 Jul-Aug; 20(4): 546–551.
 47. Chen C. S., Miller N. R. Ocular ischemic syndrome: review of clinical presentations, etiology, investigation, and management. *Compr Ophthalmol Update.* 2007; 8:17-28.

48. Chen S., Zhou M., Wang W., et. al. Levels of angiogenesis-related vascular endothelial growth factor family in neovascular glaucoma eyes. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93:e556–e560.
49. Cheung N., Klein R., Wang J. J., et al. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49: 4297– 302.
50. Cheung N., Mitchell P., Wong T. Y. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010. 10;376:124-136.
51. Cheung N., Wang J. J., Klein R., et. al. Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care.* 2007;30:1742–1746.
52. Cheung N., Wang J. J., Rogers S. L., et al. The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators: Diabetic retinopathy by Pendergrass, Merri *Diabetes Care.* 2008; 31(7).
53. Cheung N., Wang J. J., Rogers S. L., et al. The atherosclerosis Risk In Communities Study Investigators: Diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2008, Volume 31, Issue 7.
54. Cheung N., Wong T. Y. Diabetic retinopathy and systemic vascular complications. *Prog Retin Eye Res.* 2008;.27:161–176.
55. Chew E. Y., Ambrosius W. T., Davis M. D., et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010; 363(3):233–44.
56. Chisca V., Corduneanu A., Ciobanu N., Groppa S. Sulodexide treatment of diabetic retinopathy. *MJHS.* 2020; 25(4): 80-89.
57. Chișca V. Quality of life in patients with diabetic retinopathy using “SF- 36 health survey test”. In: Black Sea Ophthalmological Society Congress. 24-26 septembrie 2021, Chisinau. Chișinău: CEP UPS "Ion Creangă". 2021:59.
58. Chișca V., Ciobanu N., Corduneanu A., Groppa S. Studiu asupra modificărilor Potențialelor Evocate Vizuale la pacienții cu retinopatie diabetică. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2016; 3(52):143-146.
59. Chișca V., Corduneanu A., Ciobanu N., Groppa S. Tratatamentul cu sulodexide al retinopatiei diabetice: studiu prospectiv, randomizat. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2020, nr. 4(25), pp. 80-88. ISSN 2345-1467.
60. Chișca V., Corduneanu A., Groppa S., Șevciuc R., Gherasim V. Association between neuro-ophthalmological and neurological changes at the patients with diabetic. In: 13th Black Sea Ophthalmological Congres. Chișinau, 2015, p. 57.

61. Chișca V., Corduneanu A., Tornea A., Ciobanu N., Groppa S. Retinopatia diabetică și modificările vasculare carotidiene. In: Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. 21-23 octombrie 2020, Chișinău. Chișinău: USMF. 2020:202.
62. Chișlari L. Afectarea calității vieții la pacienții cu osteoartropatie diabetică prin chestionarul SF-36. In: Arta Medica. 2010, nr. 4(43), p. 35-37.
63. Chopra D., Gupta M., Manchanda K. C., et al. A study of visual evoked potentials in patients of type 2 diabetes mellitus. JCDR. 2011;5:519–522.
64. Ciobanu N. Teză de doctor în medicină, Particularități patogenice ale accidentului vascular cerebral ischemic la pacienții cu sindrom metabolic. 2020, 167 pp.
65. Ciobanu N., Groppa S., Chișca V., Corduneanu A. Carotid artery changes in patients with diabetic retinopathy. In: International Journal of Stroke. 2020; 15(15): 270.
66. Coccheri S., Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. Drug design, development and therapy. 2013; 8: 49-65.
67. Collier A., Reid W., McInnes A., et al. Somatosensory and visual persistence evoked in insulin dependent diabetics with mild peripheral neuropathy. Diabetes Res Clin Pract. 1988; 5: 171-175.
68. Cooper L. S., Wong T. Y., Klein R., et. al. Retinal microvascular abnormalities and MRI-defined subclinical cerebral infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Stroke. 2006; 37:82–86.
69. Corduneanu A., Chișca V., Ciobanu N., Tornea A., Groppa S. Carotid vascular changes in patients with diabetic retinopathy. In: MEDICUS International medical scientific journal. Волгоград, Россия. 2020; 3(33):43-50.
70. Corduneanu A., Chișca V., Groppa S. Evaluation of visual pathways using evoked potential in patients with diabetic retinopathy. In: Romanian Journal of Ophthalmology. 2019; 63(4):367–371.
71. Corduneanu A., Chișca V., Șevciuc R., Dutca L. CT-angiografia în diagnosticul neuroopticopatiei ischemice anterioare. Analele Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. 2010; 4(11): 431-434.
72. Corduneanu A., Chișca V., Șevciuc R., Gherasim V. Keratita marginală. In: Conferința a VIII-a științifico-practică a oftalmologilor din Republica Moldova. Chișinău. 2010:70.
73. Corduneanu A., Șevciuc R., Chișca V., Gherasim V., Corduneanu N. Manifestările oculare și extraoculare ale toxoplasmozei. În: I Congres al Oftalmologilor din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău. 2014:100-102.

74. Curtis J. R., Patrick D. L. The assessment of health status among patients with COPD. *Eur Respir J Suppl.* 2003; 41:36s-45s.
75. Curtis T. M., Gardiner T. A., Stitt A. W. Microvascular lesions of diabetic retinopathy: clues towards understanding pathogenesis? *Eye.* 2009; 23:1496–1508.
76. Das R., Kerr R., Chakravarthy U., Hogg R. E. Dyslipidemia and diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2015;122:1820–7.
77. Das T., Wallang B., Semwal P., et al. Changing clinical presentation, current knowledge-attitude-practice, and current vision related quality of life in self-reported type 2 diabetes patients with retinopathy in eastern India: The LVPEI eye and diabetes study. *J. Ophthalmol.* 2016; 2016: 1–9.
78. de Ferranti S. D., de Boer I. H., Fonseca V., et. al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American heart association and American diabetes association. *Circulation.* 2014; 130:1110–30.
79. de Kreutzenberg S. V., Coracina A., Volpi A., et. al. Microangiopathy is independently associated with presence, severity and composition of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011; 21:286–93.
80. del Zoppo G. J. The neurovascular unit in the setting of stroke. *J Intern Med.* 2010; 267:156-171.
81. Deramo V. A., Cox T. A., Syed A. B., et al. Vision-related quality of life in people with central retinal vein occlusion using the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121: 1297–1302.
82. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology.* 1995;102(4):647–61.
83. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes.* 1995;44(8):968–83.
84. Diabetes Fact sheet N-312, Updated January 2015.
85. Diabetic Retinopathy Predicts All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Both Type 1 and 2 Diabetes. Meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2011 May; 34(5): 1238-1244.
86. Dimitrova G. Relation between retrobulbar circulation and progression of diabetic retinopathy. *British Journal of Ophthalmology.* <https://bjo.bmj.com/content/87/5/622.full>

87. Ding J., Wong T. Y. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep* 2012; 12:346-354.
88. Distiller L. A., Joffe B. I., Melville V., et al. Carotid artery intima-media complex thickening in patients with relatively long-surviving type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complicat.* 2006; 20:280–4.
89. Dobretsov M., Romanovsky D., Stimers J. R. Early diabetic neuropathy: triggers and mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2007;13:175–191.
90. Doe D. V., Wang X., Vedula S. S. et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy. 2015 https://www.cochrane.org/CD006127/EYES_blood-pressure-control-for-diabetic-retinopathy].
91. Dowling J. E. The Retina: An Approachable Part of the Brain. Revised Edition, *The Quarterly Review of Biology.* 2012; 87(4).
92. Duncan B. B., Schmidt M. I., Pankow J., et al. Adiponectin and the Development of Type 2 Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes.* 2004;53: 2473-8.
93. Dutra Medeiros M., Mesquita E., Papoila A. L., et al. First diabetic retinopathy prevalence study in Portugal: RETINODIAB Study-Evaluation of the screening programme for Lisbon and Tagus Valley region. *Br J Ophthalmol.* 2015.
94. Efron N. The Glenn A. Fry award lecture 2010: Ophthalmic markers of diabetic neuropathy.
95. Eliasson M., Bostrom G. Chapter 5.2: major public health problems—diabetes. *Scand J Public Health Suppl* 2006; 67: 59– 68.
96. Erratum E. Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis From 1990–2010. *Diabetes Care* 2016;39:1643–1649.
97. Erratum M. Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis From 1990–2010. *Diabetes Care* 2016; 39:1643–1649.
98. Esteban J., Martinez M. S., Nvalon P. G., et. al. Visual Impairment and Quality of Life. *Qual Life Res.* 2008; 17(1):37-45.
99. Evans D. W., Harris A., Danis R. P., et al. Altered retrobulbar vascular reactivity in early diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 1997; 81(4):279–82.
100. Fang M. Trends in the Prevalence of Diabetes Among U.S. Adults: 1999–2016, October 2018, Volume 55, Issue 4, 497–505.

101. Feng Y. et al. Gene expression profiling of vasoregression in the retina-involvement of microglial cells. *PLoS ONE*. 2011; 6, e16865.
102. Flammer J., et. al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Ret Eye Res*. 2002; 21:359–393.
103. Flaxman S. R., Bourne R. R., Resnikoff S., et. al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Glob Health* 2017;5:e1221-e1234.
104. Friedrich Y., et. al. Diabetic papillopathy with macular star mimicking clinically significant diabetic macular edema. *Retina*. 2001; 21:80–82.
105. Funatsu H., Shimizu E., Noma H., et al. Association between serum lipoprotein (a) level and progression of nonproliferative diabetic retinopathy in Type 2 diabetes. *Acta Ophthalmol*. 2009; 87:501–505.
106. Furie K., Kasner S., Adams R., et. al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient Ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(1): 227-276.
107. Gaede P., Vedel P., Parving H. H. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet*. 1999; 353:617–622.
108. Gaitini D., Soudack M. Diagnosing Carotid Stenosis by Doppler Sonography. *J Ultrasound Med*. 2015; 24: 1127-1137.
109. Gambaro G. Discounting the efficacy of sulodexide in diabetic nephropathy is premature. *AJKD*. 2012; 60(1):169-170.
110. Gastinger M. J., Kunselman A. R., Conboy E. E., et al. Dendrite remodeling and other abnormalities in the retinal ganglion cells of Ins2 Akita diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49:2635-2642.
111. Geiss L.S., Wang J., Cheng Y.J., et al. Prevalence and incidence trends for diagnosed diabetes among adults aged 20 to 79 years, United States, 1980–2012. *JAMA*. 2014; 312: 1218–1226. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.11494>.
112. George D., Mallery P. *SPSS for windows, step by step (8th ed.)*. Delhi, Patparganj: Dorling Kindersley (India) Pvt. Ltd., licensees of Pearson Education in South Asia [online]. 2009. [citat 11.09.2019]. Disponibil: <https://pdfs.semanticscholar.org/2b2e/8da5ec4db462a3f7ebe2a5d38c8d192ead0e.pdf>.

113. Gepner A. D., Young R., Delaney J. A., et. al. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015; 8:e002262.
114. Gerstein H. C., Ambrosius W. T., Danis R., et. al. Diabetic retinopathy, its progression, and incident cardiovascular events in the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2013;36:1266–71.
115. Gil Hernández M. A., Abreu Reyes P., Quintero M., Ayala E. Doppler ultrasound in type I diabetes: Preliminary results. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2001;76:175–180.
116. Girach A., Vignati L. Diabetic microvascular complications—can the presence of one predict the development of another? *J Diabetes Complications*. 2006;20:228–237.
117. Goldin A., Beckman J. A., Schmidt A. M., Creager M. A. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 114:597–605, 2006.
118. Golledge R., Cuming M., Ellis A., et. al. Carotid plaque characteristics and presenting symptom. *British Journal of Surgery* 1997, 84, 1697-1701.
119. Gowda K., Zinnanti W. J., LaNoue K. F. The influence of diabetes on glutamate metabolism in retinas. *J Neurochem* 2011;117:309-320.
120. Gowri V. Evaluation of visual evoked potentials in type II diabetes mellitus subjects attending a tertiary care hospital. *Int J Res Med Sci*. 2018; 6: 3025–3029.
121. Granado-Casas M., Castelblanco E., Ramírez-Morros A., et. al. Poorer Quality of Life and Treatment Satisfaction is Associated with Diabetic Retinopathy in Patients with Type 1 Diabetes without Other Advanced Late Complications. *Journal of clinical medicine*. 2019; 8(3): 377.
122. Grant E. G., Benson C. B. et. al. Carotid Artery Stenosis: Gray-Scale and Doppler US Diagnosis-Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. 2003; 229: 340-346.
123. Green W., Chan C., Hutchins G., Terry J. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1981; 79: 371–422.
124. Gregori B., Galie E., Pro S., et al. Luminance and chromatic visual evoked potentials in type I and II diabetes: relationships with peripheral neuropathy. *Neurol Sci*. 2006; 27:323–327.

125. Gries F. A., Eckel J., Rosen P., Zeigler D. Diabetes mellitus: An introduction. Textbook of Diabetic Neuropathy. Stuttgart: Thieme, 2003. p 1– 28.
126. Gubitosi-Klug R. A., Sun W., Cleary P. A., et. al. Effects of prior intensive insulin therapy and risk factors on patient-reported visual function outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort. JAMA Ophthalmol. 2016; 134: 137–145.
127. Guerci B., Meyer L., Sommer S., et. al. Severity of diabetic retinopathy is linked to lipoprotein (a) in type 1 diabetic patients. Diabetes Metab. 1999;25:412–418.
128. Hammes H. P., Kerner W., Hofer S., et al. Diabetic retinopathy in type 1 diabetes—a contemporary analysis of 8,784 patients. Diabetologia. 2011; 54(8):1977–1984.
129. Haq S., Mathur M., Singh J., et al. Colour Doppler Evaluation of Extracranial Carotid Artery in Patients Presenting with Acute Ischemic Stroke and Correlation with Various Risk Factors. J Clin Diagn Res. 2017; 11(3): TC01–TC05.
130. Harris A., Kagemann L., Ehrlich R., et al. Measuring and interpreting ocular blood flow and metabolism in glaucoma. Can J Ophthalmol. 2008; 43(3):328–36.
131. Harris A., Siesky B., Zore M., Tobe L. A. Ophthalmic imaging of ocular circulation for detecting disease. Biomed Imaging. 2014; 2014:163–85.
132. Hart H. E., Bilo H. J. G., Redekop W. K., et al. Quality of life of patients with type I diabetes mellitus. Qual. Life Res. 2003; 12: 1089–1097.
133. Hart H. E., Redekop W. K., Berg M., et al. Factors that predicted change in health-related quality of life were identified in a cohort of diabetes mellitus type 1 patients. J. Clin. Epidemiol. 2005; 58: 1158–1164.
134. Hautala N., Hannula V., Palosaari T., et al. Prevalence of diabetic retinopathy in young adults with type 1 diabetes since childhood: the Oulu cohort study of diabetic retinopathy. Acta Ophthalmol. 2014; 92(8):749–52.
135. Hawkins B. T., Davis T. P. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. Pharmacol Rev. 2005; 57:173-185.
136. Hayreh S. S. Acute retinal arterial occlusive disorders. Progress in retinal and eye research. 2011; 30: 359–394 <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres>.
137. Hayreh S. S. Neovascular glaucoma. Prog Retin Eye Res. 2007; 26(5):470–85.
138. Hayreh S. S. Ocular vascular occlusive disorders: natural history of visual outcome. Prog Retin Eye Res. 2014;41:1–25.

139. Hayreh S. S., Zimmerman M. B. Central retinal artery occlusion: visual outcome. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):376–391.
140. Hayreh S. S., Zimmerman M. B. Fundus changes in central retinal artery occlusion. *Retina* 2007;27:276–289.
141. Helmut W., Ulrich S. Optic Disc Signs and Optic Neuropathies. In: Ulrich S, Helmut W, William Ha, Editors. *Clinical Neuro-Ophthalmology a Practical Guide*. 1st ed. Berlin: Springer Verlag. 2007:118.
142. Hemmingsen B., Lund S. S., Gluud C., et. al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 11:008143.
143. Henricsson M., Nystrom L., Blohm G., et. al. The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS), *Diabetes Care*, 2003; 26(2): 349–354, 2003.
144. Heravian J., Ehyaei A., Shoeibi N., et. al. Pattern Visual Evoked Potentials in Patients with Type II Diabetes Mellitus. *J Ophthalmic Vis Res.* 2012; 7:225-30.
145. Hietala K., Harjutsalo V., Forsblom C., et al. Age at onset and the risk of proliferative retinopathy in type 1 diabetes, *Diabetes Care*. 2010; 33(6):1315–1319
146. Hirai F. E., Tielsch J. M., Klein B., Klein R. Ten-year change in vision-related quality of life in type 1 diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2011; 118: 353–358.
147. Hirsch I. B., Brownlee M. Beyond hemoglobin A1c-need for additional markers of risk for diabetic microvascular complications. *JAMA* 2010;303:2291-2292.
148. Ho M., Liu D. T., Lam D. S., Jonas J. B. Retinal Vein Occlusions, from Basics to the Latest Treatment. *Retina.* 2016; 36:432–448.
149. Home P. Contributions of basal and post-prandial hyperglycemia to micro and macrovascular complications in people with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21:989e98.
150. Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao. Pattern reversal visual evoked potentials analysis in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. 2001; 26:283-4.
151. Ichhpujani P., Ramasubramanian A., Kaushik S., Pandav S. S. Bevacizumab in glaucoma: a review. *Can J Ophthalmol.* 2007; 42:812–5.

152. Ikram M. K., Cheung C. Y., Lorenzi M., et al. Retinal Vascular Caliber as a Biomarker for Diabetes Microvascular Complications for the NIH/JDRF Workshop on Retinal Biomarker for Diabetes Group. *Diabetes Care*. 2013 Mar; 36(3): 750-759.
153. Ingrid U. S., Harry W. F. Non-retinal Ocular Abnormalities. In: Ingrid US, Harry WFJr, William ES, editors. *Diabetes and Ocular Disease Past, Present, and Future Therapies*, 2nd Edition. New York: Oxford University Press in cooperation with the American Academy of Ophthalmology; 2010. p.64 and 328.
154. Is Diabetes Becoming the Biggest Epidemic of the Twenty-first Century? *Int J Health Sci (Qassim)*. 2007 Jul; 1(2): V–VIII.
155. Jain A. K. Neuro Electrodiagnostic techniques. In: Jain AK, editor. *Manual of practical physiology for MBBS*. New Delhi: Arya Publication. 2003: 261–264.
156. Janssen M. C., den Heijer M., Cruysberg J. R., et al. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost*. 2005; 93:1021-1026.
157. Jansson R. W., Hufthammer K. O., Krohn J. Diabetic retinopathy in type 1 diabetes patients in Western Norway. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96: 465–474.
158. Jee D., Lee W. K., Kang S. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2011. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(10):6827–33.
159. Ji Hun Song, Hee Seung Chin, Oh Woong Kwon et. al. Effect of sulodexide in patients with non-proliferative diabetic retinopathy: diabetic retinopathy sulodexide study (DRESS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(6):829-837.
160. Jin P., Peng J., Zou H., et. al. A five-year prospective study of diabetic retinopathy progression in chinese type 2 diabetes patients with “well-controlled” blood glucose. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0123449.
161. John O., Patel A., Feist M. Ocular neovascularization in eyes with a central retinal artery occlusion or a branch retinal artery occlusion by Mason, 3rd, *Clinical ophthalmology*. 2015; 2(3):22-24.
162. Jonas J. B., Nangia V., Khare A., et al. Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy in rural central India. *Diabetes Care*. 2013; 36:e69.
163. Jones C. D., Greenwood R. H., Misra A., Bachmann M. O. Incidence and progression of diabetic retinopathy during 17 years of a population-based screening program in England. *Diabetes Care*. 2012;35(3):592–6.

164. Jonsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002; 45: S5– S12.
165. Juutilainen A., Lehto S., Ronnema T., et al. Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care* 30:292–299, 2007.
166. Kajiwar A., Miyagawa H., Saruwatari J., et. al. Gender differences in the incidence and progression of diabetic retinopathy among Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a clinic-based retrospective longitudinal study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(3):e7–10.
167. Kanski J. J. *Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach* 6th Edition. Butterworth-Heinemann (2007), 944 p. ISBN 10: 0080449697 ISBN 13: 9780080449692
168. Karimov K., Shakhmaliyeva A. Effect of sulodexide on non-proliferative diabetic retinopathy. *Research gate.* 2002: 72-76.
169. Keech A. C., Mitchell P., Summanen P. A., et. al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370(9600): 1687–97.
170. Kempen J. H., O’Colmain B. J., Leske M. C., et. al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(4):552–63.
171. Kempler P., Váradi A., Tamás G. Autonomic neuropathy in newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993; 16:848–849.
172. Kilpatrick E. S., Rigby A. S., Atkin S. L. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29:1486e90.
173. Kim H. K., Kim C. H., Kim S. W., et. al. Development and progression of diabetic retinopathy in Koreans with NIDDM. *Diabetes care.* 1998; 21:134–138.
174. Klein B. E. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol.* 2007;14:179–183.
175. Klein R. The epidemiology of diabetic retinopathy. In: Duh E, ed. *Diabetic retinopathy.* Totowa, NJ: Humana. 2008:67-107.
176. Klein R., Klein B. E., Moss S. E., Meuer S. M. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2000;98:133–141.
177. Klein R., Knudtson M. D., Lee K. E., et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology.* 2008; 115(11):1859–68.

178. Klein R., Marino E. K., Kuller L. H., et al. The relation of atherosclerotic cardiovascular disease to retinopathy in people with diabetes in the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol.* 2002;86: 84–90.
179. Klein R., Moss S. E., Meuer S. M., Klein B. E. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 2008; 126: 513–518.
180. Klein R., Sharrett A. R., Klein B. E., et al. ARIC Group: The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Ophthalmology.* 2002; 109:1225–1234.
181. Koblik T., Sieradzki J., Sendur R. et al. The effect of insulin and sulodexide (Vessel Due F) on diabetic foot syndrome: pilot study in elderly patients. *J. Diabetes Complications.* 2001; 15(2):69-74.
182. Koizumi H., Ferrara D. C., Bruè C., Spaide R. F. Central retinal vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol.* 2007; 144: 858–863.
183. Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol.* 2014;14:724-780.
184. Kothari R., Bokariya P., Singh S., et al. Evaluation of the role of visual evoked potentials in detecting visual impairment in type II diabetes mellitus. *Delhi J Ophthalmol.* 2018;28:29–35
185. Kung K., Chow K. M., Hui E. M., et al. Prevalence of complications among Chinese diabetic patients in urban primary care clinics: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract.* 2014; 15:8.
186. Kyto J. P., Harjutsalo V., Forsblom C., et al. Decline in the cumulative incidence of severe diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011; 34(9):2005–7.
187. Lawrence P. F., Oderich G. S. Ophthalmologic Findings as Predictors of Carotid Artery Disease. *Vascular and Endovascular Surgery.* 2002; 36(6):144-200.
188. Lee H. M., et al., Changes in thickness of central macula and retinal nerve fibre layer in severe hypertensive retinopathy: a 1- year longitudinal study. *Acta Ophthalmologica*, 2017.
189. Lee M. S., Grossman D., Arnold A. C., Sloan F. A. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: increased risk among diabetic patients. *Ophthalmology.* 2011; 118: 959–963.

190. Lee R., Wong T. Y., Sabanayagam Ch. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss, *Eye Vis (Lond)*. 2015; 2: 17.
191. Leoncini G., Bruzzese D., Signorello M. G., et. al. Platelet activation by collagen is increased in retinal vein occlusion. *Thromb Haemost*. 2007; 97:218–227.
192. Leonie S., Clare B. Psychometric Development of the Individualized RetinopathyDependent Quality of life Questinnaire (RetDQoL). *Journal of value in Health*. 2010; 13(1):119-127.
193. Li L. J., Lamoureux E., Wong T. Y., Lek N. Short-term poor glycemic control and retinal microvascular changes in pediatric type 1 diabetes patients in Singapore: a pilot study. *BMC Ophthalmol*. 2017; 17:60.
194. Li P., Yang Y. Pattern reversal visual evoked potentials analysis in patients with noninsulin dependent diabetes mellitus. *Human Yi Ke Da XueXue Bao*. 2001; 26(3):283-4.
195. Liao N., Li C., Jiang H., et al. Neovascular glaucoma: a retrospective review from a tertiary center in China. *BMC Ophthalmol*. 2016; 16:14.
196. Lightman S., Towler H. M. Retinopatie diabetică. *Clinica Cornerstone*. 2003; 5 (2): 12-21.
197. Lim L. S., Tai E. S., Mitchell P., et. al. C-reactive protein, body mass index, and diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(9):4458–63.
198. Lin J., Reilly M. P., Terembula K., Wilson F. P. Plasma lipoprotein(a) levels are associated with mild renal impairment in type 2 diabetics independent of albuminuria. *PLoS One*. 2014;9:e114397.
199. Lipscombe L. L., Hux J. E. Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995–2005: a population- based study. *Lancet* 2007; 369: 750– 756.
200. Liu L., Wu X., Liu L., et. al. Prevalence of diabetic retinopathy in mainland China: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(9):e45264.
201. Loffler K. U. Neovascular glaucoma: aetiology, pathogenesis and treatment. *Ophthalmologe*. 2006; 103:1057–1063.
202. Lupu I. Calitatea vieții în sănătate, definiții și instrumente de evaluare. *Calitatea Vieții*, 2006, XVII(1-2): 73-91.
203. MacKinnon J. R., McKillop G., O'Brien C. Colour Doppler imaging of the ocular circulation in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000; 78:386–9.

204. Madhura T., Nicholas J. Diabetic papillopathy-Up to Date; 2016. (Accessed November 29, 2016). Available at: <http://www.uptodate.com/contents/diabetic-papillopathy>.
205. Malachkova N. V., Komarovska I. V., Kirilyuk M. L. Blood glucose level and insulin resistance in patients with type 2 diabetic mellitus, diabetic retinopathy and obesity. *Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal*. 2017; 13(3):129-134.
206. Man R., Fenwick E. K., Sabanayagam C., et al. Differential impact of unilateral and bilateral classifications of diabetic retinopathy and diabetic macular edema on vision-related quality of life. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2016; 57: 4655–4660.
207. Mariani E., Moreo G., Colucci G. B. Study of visual evoked potentials in diabetics without retinopathy: correlations with clinical findings and poly-neuropathy. *Acta Neurol Scand*. 1990; 81:337-340.
208. Markoula S., Giannopoulos S., Asproudis I., et. al. Renin-angiotensin-aldosterone system genes and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Mol Vis*. 2011; 17: 1254–1260.
209. Martin-Merino E., Fortuny J., Rivero-Ferrer E., Garcia-Rodriguez L. A. Incidence of retinal complications in a cohort of newly diagnosed diabetic patients. *PLoS One*. 2014;9(6):e100283.
210. Mason J. O., Shah A. A., Vail R. S., et al. Branch retinal artery occlusion: visual prognosis. *Am J Ophthalmol*. 2008; 146:455–457.
211. Mata A. R., Álvares J., Diniz L. M., et. al. Quality of patients with diabetes mellitus types 1 and 2 from a referral health care center in Minas Gerais, Brazil. *Expert Rev. Clin. Pharmacol*. 2016; 9:739–746.
212. Matza L., Rousculp M., Malley K., et al. The longitudinal link between visual acuity and health-related quality of life in patients with diabetic retinopathy. *Health Qual Life Outcomes*. 2008; 6(95): 1-10.
213. McIntosh R. L., Rogers S. L., Lim L., et. al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2010; 117(6):1113.e15-1123.e15.
214. McMillan C. V., Honeyford R. J., Datta J., et al. The development of a new measure of quality of life for young people with diabetes mellitus: The ADDQoL-Teen. *Health Qual Life Outcomes*. 2004; 2:61-74.

215. Mcmillan D. E. Monitoring the appearance and progress of blood and vascular abnormalities. *Clinical Diabetes Mellitus: A Problem- Oriented Approach*, 2nd ed. NY: Thieme Medical Publishing, 2000. p 499– 512.
216. Mermeklieva E. Comparative analysis of pattern visual evoked potentials according to the type of diabetes mellitus in patients in different diabetic retinopathy. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2019; 33(1).
217. Miller N. R. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis, and management of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2011; 31:e1–e3.
218. Mitchell P., Smith W., Wang J. J., Attebo K. Prevalence of diabetic retinopathy in an older community. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1998;105:406–411.
219. Mizener J. B., Podhajsky P., Hayreh S. S. Ocular ischemic syndrome. *Ophthalmology*. 1997; 104(5):859– 64.
220. Modrzejewska M., Pienkowska-Machoy E., Grzesiak W., et al. Predictive value of color Doppler imaging in an evaluation of retrobulbar blood flow perturbation in young type-1 diabetic patients with regard to dyslipidemia. *Med Sci Monit*. 2008; 14: MT47–MT52.
221. Moghadasian S., Ebrahimi H., Mehdipoor N., Haririan H. Threefold destination of quality of life in diabetic center of Tabriz. *Journal of Nursing and Midwifery of Tabriz*. 2009; 10:38-44.
222. Mohamed Q., Gillies M. C., Wong T. Y. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA*. 2007; 298:902–916.
223. Monjamed Z., Aliasgharpoor M., Mehran A., Peimani T. Quality of life in patients with chronic diabetes complications. *Hayat*. 2007; 1(1):55-66.
224. Muggeo M., Zoppini G., Bonora E., et. al. Fasting plasma glucose variability predicts 338 G. Zoppini et al. 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2000; 23:45e50.
225. Munteanu M. Incidența și prevalența retinopatiei diabetice. Ce date avem? Ref: *Ro Med J*. 2019; 66(Suppl3): 9.
226. Nag S., Kapadia A., Stewart D. J. Review: molecular pathogenesis of blood-brain barrier breakdown in acute brain injury. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011;37:3-23.
227. Nambi V., Chambless L., Folsom A. R., et. al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (atherosclerosis risk in communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:1600–7.

228. Narayanaswamy A., Baskaran M., Zheng Y., et. al. The prevalence and types of glaucoma in an urban Indian population: the Singapore Indian Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54:4621–7.
229. Nathan D. M. Diabetes: Advances in Diagnosis and Treatment. *Jama.* 2015; 314: 1052–1062.
230. Nguyen T. T., Wang J. J., Wong T. Y. Retinal vascular changes in pre-diabetes and prehypertension: new findings and their research and clinical implications. *Diabetes Care.* 2007; 30:2708–2715.
231. Nielsen S. F., Nordestgaard B. G. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):894–900.
232. Norcia A. M., Appelbaum L. G., Ales J. M., et al. The steady-state visual evoked potential in vision research: A review *J Vis.* 2015; 15(6): 4.
233. Norgaz T., Hobikoglu G., Aksu H., et al. Retinopathy is related to the angiographically detected severity and extent of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int Heart J* 46:639–646, 2005.
234. Obidoa C. A., Reisine S. L., Cherniack M. How does the SF-36 perform in healthy populations? a structured review of longitudinal studies. *Journal of Social, Behavioral, and Health Sciences.* 2010.
235. Ogawa Y., Uchigata Y., Iwamoto Y.. Progression factors of carotid intima-media thickness and plaque in patients with long-term, early-onset type 1 diabetes mellitus in Japan: simultaneous comparison with diabetic retinopathy. *J Atheroscler Thromb.* 2009; 16:821–8.
236. Ola M. S., Nawaz M. I., Khan H. A., et. al. Neurodegeneration and neuroprotection in diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci.* 2013; 14:2559–2572.
237. Oller M., Esteban C., Pérez P., et. al. Rubeosis iridis as a sign of underlying carotid stenosis. *J Vasc Surg.* 2012; 56:1724–6.
238. OPTUM. Scoring services, <http://www.webcitation.org/6cfeMyJiW>.
239. Paivansalo M., Pelkonen O., Rajala U., et al. Diabetic retinopathy: sonographically measured hemodynamic alterations in ocular, carotid, and vertebral arteries. *Acta Radiol.* 2004; 45:404–410.
240. Papakonstantinou E., Tsinopoulos I., Dimitrakos S., et. al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in the 40 to 80 year-old population in Yazd, Iran: the Yazd Eye Study. *J Diabetes.* 2015;7(1):139–41.

241. Parisi V., Uccioli L., Monticone G., et al. Electrophysiological assessment of visual function in IDDM patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 2012; 104:171–179, 1999.
242. Parravano M., Oddone F., Mineo D., et al. The role of Humphrey Matrix testing in the early diagnosis of retinopathy in type 1 diabetes. *Br J Ophthalmol.* 2008; 92: 1656–1660.
243. Pauk-Domańska M., Walasik-Szemplińska D., Okulistyczny O. Color Doppler imaging of the retrobulbar vessels in diabetic retinopathy, *J Ultrason.* 2014; 14: 28–35.
244. Peasgood T., Brennan A., Mansell P., Elliott J. The impact of diabetes-related complications on preference-based measures of health-related quality of life in adults with type I diabetes. *Med. Decis. Mak.* 2016; 36: 1020–1033.
245. Pedro R. A., Ramon S. A., Marc B. B., Juan F. B., Isabel M. M. Prevalence and relationship between diabetic retinopathy and nephropathy, and its risk factors in the North-East of Spain, a population-based study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2010; 17(4):251–65.
246. Peimani M., Monjamed Z., Aliasgharpour M., Heshmat R. Survey link between Quality of life in diabetic patient and retinopathy complication. *Journal of Diabetic and Lipid.* 2008; 8(1): 11-18.
247. Pemp B., Schmetterer L. Ocular blood flow in diabetes and age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol.* 2008; 43:295–301.
248. Pereira D. M., Shah A., D'Souza M., et al. Quality of life in people with diabetic retinopathy: Indian study. *J. Clin. Diagnost. Res.* 2017; 11: NC01–NC06.
249. Pescosolido N., Barbato A., Stefanucci A., et. al. Role of electrophysiology in the early diagnosis and follow-up of diabetic retinopathy. *J Diabetes Res.* 2015; 2015:8.
250. Petzold A., Islam N., Hu H. H., Plant G. T. Embolic and nonembolic transient monocular visual field loss: a clinicopathologic review. *Survey of ophthalmology.* 2013; 58: 42–62.
251. Pierzchala K., Kwiecinski J. Blood flow in ophthalmic artery and visual evoked potentials in diabetic patients. *Wiad Lek.* 2002; 55:183–188.
252. Piltz-Seymour J. R., et. al. Optic nerve blood flow is diminished in eyes of primary open-angle glaucoma suspects. *Am J Ophthalmol.* 2001; 132:63–69.
253. Poirier P., Després J. P. Lipid disorders in diabetes. In: *Textbook of diabetes.* Pickup J.C., Williams G. (eds), Blackwell Science, Oxford, 2003:54.1-54.21.

254. Popa C. Neuropatia optica ischemica anterioara non-arteritica. 15 iunie 2012. <https://www.viata-medicala.ro/ars-medici/neuropatia-optica-ischemica-anterioara-non-arteritica-5332>.
255. Porta M., Schellino F., Montanaro M. et al. Prevalence of retinopathy in patients with type 1 diabetes diagnosed before and after puberty, *Acta Diabetologica*. 2014; 51(6): 1049– 1054.
256. Pournaras C. J., Rungger-Brandle E., Riva C. E., et al. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2008; 27:284-330.
257. Prevalence, Incidence and Ecological Determinants of Diabetic Retinopathy in Iran: Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Ophthalmic*. http://login.research4life.org/tacsgr1doaj_org/toc/2008-322X Vision Research.
258. Programul național de prevenire și control al diabetului zaharat pentru anii 2017-2021. <https://old.msmps.gov.md/ro/content/programul-national-de-prevenire-si-control-al-diabetului-zaharat-pentru-anii-2017-2021-fost>
259. Prospective study of aetiology and clinical presentation of rubeosis iridis in a tertiary eye care centre in south India. *Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare*. 2017;4(11):584-588.
260. Pugliese G., Solini A., Zoppini G., et. al. High prevalence of advanced retinopathy in patients with type 2 diabetes from the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012; 98(2):329–37.
261. Raman R., Rani P. K., Gnanamoorthy P., et. al. Association of obesity with diabetic retinopathy: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SNDREAMS Report no. 8). *Acta Diabetol*. 2010;47(3):209–15.
262. Rao P. R., Shobhana R., Lavanya A., et al. Development of a reliable and valid psychosocial measure of self perception of health in type 2 diabetes. *JAPI*. 2005; 53:689-92.
263. Raum P., Lamparter J., Ponto K. A., et. al. Prevalence and cardiovascular associations of diabetic retinopathy and maculopathy: Results from the Gutenberg Health Study. *PLoS One*. 2015; 10(6):e0127188.
264. Redekop W. K., Koopmanschap M. A., Stolk R. P., et al. Health-related quality of life and treatment satisfaction in Dutch patients with type 2 diabetes, *Diabetes Care*. 2002; 25(3): 458–463.

265. Reichard P., Nilsson B. Y., Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329(5): 304–9.
266. Rema M., Mohan V., Deepa R., Ravikumar R. Association of carotid intima-media thickness and arterial stiffness with diabetic retinopathy: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-2). *Diabetes Care* 27:1962–1967, 2004.
267. Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D., et. al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004; 82:844–851.
268. Rogers S. L., McIntosh R. L., Lim L., et. al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1094.e5-1101.e5.
269. Rogers S., McIntosh R. L., Cheung N., et. al. International Eye Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology.* 2010; 117: 313–319.
270. Rubeosis iridis. *The Pan African Medical Journal.* 2017; 28:279.
271. Rudkin A. K., Lee A. W., Chen C. S. Ocular neovascularization following central retinal artery occlusion: prevalence and timing of onset. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20(6):1042–1046.
272. Ryden L., Standl E., Bartnik M. et al. Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2007; 28: 88-136.
273. Sabanayagam C., Tai E. S., Lee J., et al. Retinal vessel caliber and peripheral neuropathy in diabetic participants. *Microcirculation.* 2010; 17:297–302.
274. Sadun A. A. Neuro-ophthalmic manifestations of diabetes. 1999; 106(6):1047–1048.
275. Sagong M., Kim J., Chang W. Intravitreal bevacizumab for the treatment of neovascular glaucoma associated with central retinal artery occlusion. *Korean J Ophthalmol.* 2009; 23(3):215–218.
276. Salehi M., Vaziri H., Khoshgam M., Rafaati N. Applying the generalized additive model to determine the risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients in Tehran. *Razi Journal of Medical Sciences.* 2013; 19(97).

277. Salinero-Fort M. A., San Andres-Rebollo F. J., de Burgos-Lunar C., et al. Four-year incidence of diabetic retinopathy in a Spanish cohort: the MADIABETES study. *PLoS One*. 2013; 8(10):e76417.
278. Santiago J. G., Walia S., Sun J. K., et. al. Influence of diabetes and diabetes type on anatomic and visual outcomes following central rein vein occlusion. *Eye*. 2014; 28:259–68.
279. Sasongko M. B., Wang J. J., Donaghue K. C., et. al. Alterations in retinal microvascular geometry in young type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33:1331–1336.
280. Satirapoj B., Kaewput W., Supasyndh O., Ruangkanchanasetr P. Effect of sulodexide on urinary biomarkers of kidney injury in normoalbuminuric type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Journal of Diabetes Research*, 2014; 2015:1-6.
281. Sato T., et. al. Development of bilateral, nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in an eye with diabetic papillopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2004; 48:158–162.
282. Schäfer S., Lang G. E. Iris neovascularization as a complication of central artery occlusion. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2005;222(4):343–345.
283. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. <https://health.gov/sites/default/files/2019-09/Scientific-Report-of-the-2015-Dietary-Guidelines-Advisory-Committee.pdf>
284. Scott I. U., VanVeldhuisen P. C., Oden N. L., et. al. SCORE Study Investigator Group. SCORE Study report 1: baseline associations between central retinal thickness and visual acuity in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2009; 116: 504–512.
285. Sen K., Misra A., Kumar A., Pandey R. M. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002;56(1):1–11.
286. Sepúlveda E., Poínhos R., Constante M., et al. Relationship between chronic complications, hypertension, and health—Related quality of life in Portuguese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Syndr. Obes*. 2015; 8: 535–542.
287. Shahidi M. A., Sampson G. P., Pritchard N. Exploring retinal and functional markers of diabetic neuropathy. *Clinical and Experimental Optometry*. 2010;93 (5).
288. Sillesen H., Muntendam P., Adourian A., et. al. Carotid plaque burden as a measure of subclinical atherosclerosis: comparison with other tests for subclinical arterial disease in the high risk plaque BioImage study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012; 5:681–9.

289. Sivak-Callcott J. A., et. al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of neovascular glaucoma. *Ophthalmology*. 2001; 108:1767–1776.
290. Soleimani Kamran J., Jafroudi S., KazemNejad Leili E., et al. Quality of Life in Patients with Diabetic Retinopathy. *J Holist Nurs Midwifery*. 2017; 27 (1): 69-77.
291. Solli O., Stavem K., Kristiansen I. S. Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. *Health Qual. Life Outcomes*, 2010; 8: 1–8.
292. Song S. J., Wong T. Y. Current concepts in diabetic retinopathy. *Diabetes Metab J*. 2014; 38:416–425.
293. Speight J. R., Barnard K. D. Not all roads lead to Rome—A review of quality of life measurement in adults with diabetes. *Diabet. Med*. 2009; 26:315–327.
294. Stana D., et al. The role of Spectral Domain Optical Coherence Tomography în monitoring uncontrolled hypertensive type 2 diabetic patients. *Journal of Medicine and Life*, 2014. 7(Spec Iss 4): 65-67.
295. Stana D., Ungureanu E. Correlations between arterial hypertension and diabetic retinopathy în patients with type 2 diabetes. *Revista medicala romana – Revista Asociatiei Medicale Romane*, 2017. Vol. LXIV(V 2).
296. Stein J. D., Kim D. S., Mundy K. M., et. al. The association between glaucomatous and other causes of optic neuropathy and sleep apnea. *Am J Ophthalmol*. 2011; 152: 989–998.
297. Stratton I. M., Kohner E. M., Aldington S. J., et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001; 44: 156–163.
298. Su E. J., Fredriksson L., Schielke G. P., et al. Tissue plasminogen activator-mediated PDGF signaling and neurovascular coupling in stroke. *J Thromb Haemost* 2009; 7(1):155-158.
299. Sun B., Li X., Liu X. et. al. Association between carotid plaque characteristics and acute cerebral infarction determined by MRI in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16: 111.
300. Sun Y. P., Cai Y. Y., Li H. M., et al. Increased carotid intima-media thickness (CIMT) levels in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM): a meta-analysis. *J Diabetes Complicat*. 2015; 29:724–30.
301. Șalaru V., Mazur-Nicorici L., Rotaru T., et al. Scorul funcționalității genunchiului-KOOS: validitatea și fiabilitatea lui la pacienții cu osteoartroza

- genunchiului. In: Buletin de perinatologie. 2013; 2-3(58-59):220-221.
<https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/17226>.
302. Șeremet A., Casian V., Alexa Z., Harea D. Epidemiologia diabetului zaharat în Republica Moldova: realitate și perspective. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină Numărul 3(81) / 2019:79- 82 / ISSN 1729-8687
 303. Tan G. S., Gan A., Sabanayagam C., et. al. Ethnic differences in the prevalence and risk factors of diabetic retinopathy: the Singapore epidemiology of eye diseases study. *Ophthalmology* 2018;125:529-536.
 304. Tao J., Barbi J., Pan F. Hypoxia-inducible factors in T lymphocyte differentiation and function. A review in the theme: cellular responses to hypoxia, *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2015; 309(9): C580–C589.
 305. Targher G., Bertolini L., Chonchol M., et. al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia*. 2010; 53(7):1341-8.
 306. Targher G., Bertolini L., Tessari R., et al. Retinopathy predicts future cardiovascular events among type 2 diabetic patients: the Valpolicella Heart Diabetes Study (Letter). *Diabetes Care* 29:1178, 2006.
 307. Terelak-Borys B., Skonieczna K., Grabska-Liberek I. Ocular ischemic syndrome—a systematic review. *Med Sci Monit*. 2012; 18:138–44.
 308. The association between diabetes mellitus and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e76653.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3786911/>
 309. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–86.
 310. Thomas R. L., Dunstan F. D., Luzio S. D., et. al. Prevalence of diabetic retinopathy within a national diabetic retinopathy screening service. *Br J Ophthalmol*. 2015; 99(1):64–8.
 311. Timar R., Velea I., Timar B., et al. Factors influencing the quality of life perception in patients with type 2 diabetes mellitus. *Patient Prefer. Adher*. 2016; 10: 2471–2477.

312. Ting D., Cheung G., Wong T. Y. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 44:260-277.
313. Todea D., Coman A., Rosca L. Instrumente de evaluare a calității vieții pacienților cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. *Pneumologie. Clujul Medical*. 2012;85(1). <https://medpharmareports.com>
314. Tornea A., Chișca V. Manifestările imagistice în evaluarea afectării oculare în cadrul hipertensiunii intracraniene a adultului. În: *Volum de rezumate RAO*. Iași, România. 2022: 151.
315. Toth F., Kiss J. G., Hermanyi Z. Severity of autonomic and sensory neuropathy and the impairment of visual- and auditory-evoked potentials in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(10).
316. Tsutomu N., Asami M., Yuki K., et al. Neurovascular Interactions in the Retina: Physiological and Pathological Roles. Department of Molecular Pharmacology, Kitasato University School of Pharmaceutical Sciences, 2013.
317. Unnikrishnan R., Hirsch R., Joshi S. R., Mohan V. Type 2 Diabetes: Demystifying the Global Epidemic. *Diabetes*, 2017: 66(6), 1432–1442. <https://doi.org/10.2337/db16-0766>.
318. Van Hecke M. V., Dekker J. M., Stehouwer C. D., et al. Diabetic retinopathy is associated with mortality and cardiovascular disease incidence: the EURODIAB prospective complications study. *Diabetes Care* 28:1383–1389, 2005.
319. Varkonyi T., Peto T., Degi R., et al. Impairment of visual evoked potentials. An early central manifestation of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2002; 25:1661-2.
320. Verrotti A., Lobefalo L., Trotta D., et. al. Visual evoked potentials in young persons with newly diagnosed diabetes: a long-term follow-up. *Dev Med Child Neurol*. 2000; 42:240-4.
321. Walraven I., Mast M. R., Hoekstra T., et. al. Real-world evidence of suboptimal blood pressure control in patients with type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2015;33:2091–8.
322. Wang J. J., Liew G., Wong T. Y., et al. Retinal vascular calibre and the risk of coronary heart disease-related death. *Heart* 92:1583–1587, 2006.
323. Weisman A., Lovblom L. E., Keenan H. A., et. al. Diabetes care disparities in long-standing type 1 diabetes in Canada and the U.S.: A Cross-sectional comparison. *Diabetes Care*. 2018; 41: 88–95.

324. Weiss R., Niecestro R., Raz I. The role of sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy. *Drugs*. 2007; 67(18):2681-96.
325. West S. D., Groves D. C., Lipinski H. J., et. al. The prevalence of retinopathy in men with Type 2 diabetes and obstructive sleep apnoea. *Diabet Med*. 2010; 27(4):423-30
326. Wild S., Roglic G., Green A., et al. Global prevalence of diabetes, estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27:1047-53.
327. Wong T. Y., Cheung N., Tay W. T., et. al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1869–75.
328. Wong T. Y., Larsen E. K., Klein R., et. al. Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriolar emboli: the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology*. 2005; 112:540-547.
329. Wong T. Y., Liew G., Tapp R. J., et. al. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies. *Lancet*. 2008; 371(9614):736–43.
330. Wong T. Y., Mwamburi M., Klein R., et. al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes care*. 2009; 32:2307–2313.
331. Wong T.Y., Klein R., Sharrett A. R., et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 287:1153–1159, 2002.
332. Wood Cock A, Bradley C., Plowright R., et al. The influence of diabetic retinopathy on quality of life. *Patient EducCouns*. 2004; 53:365-383.
333. World Health Organization - 2006. Constitution of the World Health Organization - Basic Documents, Forty-fifth edition, Supplement, October 2006.
334. Wu Y., He J., Sun X., et. al. Carotid atherosclerosis and its relationship to coronary heart disease and stroke risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96:e8151.
335. Yamamoto T., Mori K., Yasuhara T., et. al. Ophthalmic artery blood flow in patients with internal carotid artery occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88:505-8.
336. Yao Yu. Quality of life and emotional change for middle-aged and elderly patients with diabetic retinopathy. *International journal of ophthalmology*. 2013; 6(1).
337. Yau J. W., Rogers S. L., Kawasaki R., et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35:556–564.

338. Yilmaz Ovali G., Ersoy B., Tuncyurek O. Doppler ultrasonography imaging of hemodynamic alteration of retrobulbar circulation in type 1 diabetic children and adolescents without retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 79: 243– 248.
339. Yokoyama H., Yoshitake E., Otani T., et al. Carotid atherosclerosis in young-aged IDDM associated with diabetic retinopathy and diastolic blood pressure. *Diabetes Res Clin Pract.* 1993; 21:155–159.
340. Younis N., Broadbent D. M., Vora J. P., Harding S. P. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet.* 2003; 361(9353):195–200.
341. Yun J. S., Ahn Y. B., Song K. H., et. al. Lipoprotein(a) predicts a new onset of chronic kidney disease in people with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2015.
342. Yun J. S., Lim T. S., Cha S. A. et al. Lipoprotein(a) predicts the development of diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Lipidology.* 2016; 10: 426–433.
343. Zeng H. Y., Green W. R., Tso M. O. Microglial activation in human diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 2008; 126:227-232.
344. Zhang C.F., Zui R.F. Diabetic retinopathy. *Diseases of Ocular Fundus.* People's Medical Publishing House; Beijing, China. 2010: 223–255.
345. Zhang X., Saaddine J. B., Chou C. F., et. al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005–2008. *JAMA.* 2010;304(6):649–56.
346. Zheng Y., Lamoureux E. L., Lavanya R., et. al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in migrant Indians in an urbanized society in Asia: the Singapore Indian eye study. *Ophthalmology.* 2012;119(10):2119–24.
347. Zhou Y., Wang C., et. al. Relationship between dyslipidemia and diabetic retinopathy. A systematic review and meta-analysis. *Medicine: September 2018 - Volume 97 - Issue 36 - p e12283.*
348. Zhu W., Wu Y., Meng Y. F. et al. Association of obesity and risk of diabetic retinopathy in diabetes patients. A meta-analysis of prospective cohort studies, 2018; 97(32): e11807.
349. Zlokovic B. V. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron.* 2008; 57:178-201.
350. Zoppini G., Verlato G., Targher S., et. al. Is fasting glucose variability a risk factor for retinopathy in people with type 2 diabetes? *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.* 2009; 19: 334e339.

351. Алифанов И. С., Сакович В. Н., Алифанова Т. А. Инвалидность вследствие офтальмологических осложнений сахарного диабета в Украине.
https://repo.dma.dp.ua/5520/1/2019_06_%D0%90%D0%BB%D0%B8%D1%84%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2_2%20PDF.pdf
352. <http://www.medicinform.net/spravka/a/a1193.htm>
353. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
354. <https://health.mail.ru/drug/angioflux/>
355. <https://www.farmacieonline.md/medicamente/angioflux-250-uls-n10x5.html-250-uls>.
356. <https://www.qreferat.com/referate/psihologie/POTENTIALE-EVOCATE739.php>

ANEXA 1.
CHESTIONARUL APLICAT ÎN STUDIU

Chestionar nr.

D-cul oftalmologic _____

Tratament general administrat

	compensat	Necompensat

Tratament oftalmologic administrat

Pe tratament antidiabetic (durata) _____(ani)

Vizite

Nr.	Data
I	
II	
III	
IV	
Altele	

Spitalizare

Nr.	Data internarii	Data externarii

Date generale

1. Gen:

Masculine	1
Feminine	2

2. Virsta la moment

Ani	
------------	--

3. Resedina;

Urban	1
Rural	2

4. Statut social:

Angajat	1
Neangajat	2

5. Grad de dizabilitate:

Gr I	1
Gr II	2
Gr III	3

6. Durata gradului de dezabilitate

Ani	
------------	--

7. D-ic neurologic:

neuropatie diabetica periferica	1
encefalopatie diabetic	2
BCVC	3
AVC ischemic	4
AVC hemoragic	5
Sindrom neuroasteniform	6
Altele	7

8. D-ic cardiologic:

HTA	1
IC	2
Cardiopatie	3
Tahicardie	4
Bradicardie	5
fibtilatie atriala	6
flutter atrial	7
Blocuri	8
infarct in anamneza	10
Altele	11

9. Alte diagnostice generale:

IR	1
Hepatiata	2
Ciroza	3
Ca	4
Altele	5

10. Durata DZ

Ani	
------------	--

11. DZ

Tip I	1
Tip II	2

12. DZ tip II

II	1
ID	2

13. Tratament antidiabetic

Fara tratament medicamentos	1
Tabletat	2
Insulina	3

14. Tratament antidiabetic

Tabletat(ani)	
----------------------	--

15. Tratament antidiabetic

Insulina (ani)	
-----------------------	--

16. Anamneza eredocolaterală:

Mama	1
Tata	2
Sora	3
Frate	4
Altele	5

17. Factori de risc:

Fumat	1
Alcool	2
stil de viata stresant	3
Sedentarism	4
alimentatie nesanatoasa	5

18. Fumat

Nu fumez	1
Ocazional	2
O tigara pe zi	3

Un pachet pe zi	4
Mai mult de un pachet pe zi	5

19. Alcool

Nu folosesc	1
Ocazional	2
Zilnic cantitati mici	3
Abuz	4
Dependenta	5

20. Respectarea dietei:

Da	1
Nu	2
Partial	3

21. Alimentatia

vegetariana	1
lacto- vegetarian	2
consum sporit de colesterol și grasime	3
consum sporit de proteine	4
Echilibrata	5

22. Valoarea IMC:

subponderal (18,49)	1
greutate normala(18,5-24,99)	2
supraponderal(25,0- 29,99)	3
obezitate Gr I(30,0-34,99)	4
obezitate Gr II (35,0-39,9)	5
obezitate morbida (40 sau mai mult)	6

23.Acuze oftalmologice OD

Vizite	I vizita	II vizita	III vizita	IV vizita
scăderea AV treptat	1	1	1	1
scăderea AV brusc	2	2	2	2
modificarea cimpului visual	3	3	3	3
dublarea imaginii	4	4	4	4
vedere in ceata	5	5	5	5
ochi rosu	6	6	6	6
durere ocular	7	7	7	7
prezenta „halouri luminoase”(la privirea unei surse de lumina)	8	8	8	8
aparitia unei cortine negre ce acopera total sau partial CV	9	9	9	9
Altele	10	10	10	10

24. Acuze oftalmologice OS:

Vizite	Vizita I	Vizita II	Vizita III	Vizita IV
scăderea AV treptat	1	1	1	1
scăderea AV brusc	2	2	2	2
modificarea cimpului visual	3	3	3	3
dublarea imaginii	4	4	4	4
vedere in ceata	5	5	5	5
ochi rosu	6	6	6	6
durere ocular	7	7	7	7
prezenta „halouri luminoase”(la privirea unei surse de lumina)	8	8	8	8
aparitia unei cortine negre ce acopera total sau partial CV	9	9	9	9
Altele	10	10	10	10

25. OD.D-ic oftalmologic

Vizite	I	II	III	IV
RDNP incipientă	1	1	1	1
RDNP medie	2	2	2	2
RDNP severa	3	3	3	3
RDP	4	4	4	4

26. OD.Alte diagnostice oftalmologice:

Vizita	I	II	III	IV
edem macular	1	1	1	1
maculopatie diabetica	2	2	2	2
rubeoza	3	3	3	3
secluzia pupilei	4	4	4	4
Fibroza premaculara	5	5	5	5
Membrana epiretiniana	6	6	6	6
DR tractionala	7	7	7	7
NOIA ischemica	8	8	8	8
Sidrom ischemic ocular	9	9	9	9
tromboza VCR	10	10	10	10
Ocluzia ACR	11	11	11	11
atrofie n.optic partiala	12	12	12	12
atrofie totala de n. optic	13	13	13	13
GPUD	14	14	14	14
Glaucom secundar	15	15	15	15
Glaucom neovascular	16	16	16	16
Cataracta complicata	17	17	17	17
Cataracta incipienta	18	18	18	18
Cataracta nematura	19	19	19	19
Cataracta matura	20	20	20	20

Artifachie	21	21	21	21
Cataracta secundara	22	22	22	22
Miopie gr I	23	23	23	23
Miopie gr II	24	24	24	24
Miopie gr III	25	25	25	25
Miopie Forte	26	26	26	26
Hipermetropie gr I	27	27	27	27
Hipermetropie gr II	28	28	28	28
Hipermetropie gr III	29	29	29	29
Astigmatism miopic siplu	30	30	30	30
Astigmatism miopic compus	31	31	31	31
Astigmatism hipermetropic simplu	32	32	32	32
Astigmatism hipermetropic compus	33	33	33	33
Astigmatism mixt	34	34	34	34
Lasercoagulate retiniene	35	35	35	35
Laserpanfoto	36	36	36	36
	37	37	37	37
	38	38	38	38
	39	39	39	39
	40	40	40	40
	41	41	41	41
	42	42	42	42

27. OS.D-ic oftalmologic

Vizita	I	II	III	IV
RDNP incipientă	1	1	1	1
RDNP medie	2	2	2	2
RDNP severa	3	3	3	3
RDP	4	4	4	4

28. OD.Alte diagnostice oftalmologice:

Vizita	I	II	III	IV
edem macular	1	1	1	1
maculopatie diabetic	2	2	2	2
rubeoza	3	3	3	3
secluzia pupilei	4	4	4	4
Fibroza premaculara	5	5	5	5
Membrana epiretiniana	6	6	6	6
DR tractionala	7	7	7	7
NOIA ischemica	8	8	8	8
Sidrom ischemic ocular	9	9	9	9
tromboza VCR	10	10	10	10
Ocluzia ACR	11	11	11	11
atrofie n.optic partial	12	12	12	12
atrofie totala de n. optic	13	13	13	13
GPUD	14	14	14	14
Glaucom secundar	15	15	15	15

Glaucom neovascular	16	16	16	16
Cataracta complicate	17	17	17	17
Cataracta incipienta	18	18	18	18
Cataracta nematura	19	19	19	19
Cataracta matura	20	20	20	20
Artifachie	21	21	21	21
Cataracta secundara	22	22	22	22
Miopie gr I	23	23	23	23
Miopie gr II	24	24	24	24
Miopie gr III	25	25	25	25
Miopie Forte	26	26	26	26
Hipermetropie gr I	27	27	27	27
Hipermetropie gr II	28	28	28	28
Hipermetropie gr III	29	29	29	29
Astigmatism miopic siplu	30	30	30	30
Astigmatism miopic compus	31	31	31	31
Astigmatism hipermetropic simplu	32	32	32	32
Astigmatism hipermetropic compus	33	33	33	33
Astigmatism mixt	34	34	34	34
Lasercoagulate retiniene	35	35	35	35
Laserpanfoto	36	36	36	36
	37	37	37	37
	38	38	38	38
	39	39	39	39
	40	40	40	40
	41	41	41	41
	42	42	42	42

29. Refractia OD

Vizite	sph	Cyl	Ax
I			
II			
III			
IV			
Altele			

30. Refractia OS

Vizite	sph	Cyl	Ax
I			
II			
III			
IV			
Altele			

31. AV OD in departare

Vizite	I	II	III	IV
AV				

C.C				
BCVA (in departare)				

32. AV OD in apropiere

Vizite	I	II	III	IV
C.C				
BCVA (in apropiere)				

33. AV OS in departare

Vizite	I	II	III	IV
AV				
C.C				
BCVA(in departare)				

34. AV OS in apropiere

Vizite	I	II	III	IV
C.C				
BCVA(in apropiere)				

35.Sensibilitatea la contrast OD:

Vizite	I	II	III	IV
nivel 25%-100%	1	1	1	1
nivel 15%-10%	2	2	2	2
nivel 5%-3,5%	3	3	3	3
nivel 2 %-1,25%	4	4	4	4

36. Sensibilitatea la contrast OS:

Vizite	I	II	III	IV
nivel 25%-100%	1	1	1	1
nivel 15%-10%	2	2	2	2
nivel 5%-3,5%	3	3	3	3
nivel 2 %-1,25%	4	4	4	4

37. Motilitatea OD

Vizite	I	II	III	IV
Norma	1	1	1	1
afectata abductia (temporal -MDE)	2	2	2	2
afectata adductia	3	3	3	3

(nazal-MDI)				
afectata elevatia (MDsup)	4	4	4	4
afectata depresia (MD inf)	5	5	5	5
afactata rotatia interna (MOS)	6	6	6	6
afectata rotatia externa (MOI)	7	7	7	7

38. Motilitatea OS

Vizite	I	II	III	IV
Norma	1	1	1	1
afectata bductia (temporal -MDE)	2	2	2	2
afectata dductia (nazal-MDI)	3	3	3	3
afectata elevatia (MDsup)	4	4	4	4
afectata depresia (MD inf)	5	5	5	5
afactata rotatia interna (MOS)	6	6	6	6
afectata rotatia externa (MOI)	7	7	7	7

39. OD. Pleoapa

Vizite	I	II	III	IV
Norma	1	1	1	1
ptoza partial	2	2	2	2
ptoza totala	3	3	3	3
Lagoftalmie	4	4	4	4

40. OS. Pleoapa

Vizite	I	II	III	IV
Norma	1	1	1	1
ptoza partial	2	2	2	2
ptoza totala	3	3	3	3
Lagoftalmie	4	4	4	4

41. Reflexe pupilare OD:

Vizite	I	II	III	IV
Norma	1	1	1	1
Reflex fotomotor direct (norma)	2	2	2	2
RFM direct diminuat	3	3	3	3
RFM direct absent	4	4	4	4
RFM consensual	5	5	5	5

present				
RFM consensual absent	6	6	6	6
Reflexul pupilar la vedrea de aproape present	7	7	7	7
Reflexul pupilar la vedrea de aproape Absent	8	8	8	8
Midriaza unilaterală OD	9	9	9	9
Midriaza unilaterală OS	10	10	10	10
Mioza unilaterală OD	11	11	11	11
Mioza unilaterală OS	12	12	12	12
hippus pupilar	13	13	13	13
sindrom Claude Bernard Horner	14	14	14	14
sindrom Argill-Robertson	15	15	15	15
pupila Holmes-Adie (pupilotonie)	16	16	16	16

42. Reflexe pupilare OS:

Vizite	I	II	III	IV
Norma	1	1	1	1
Reflex fotomotor direct (norma)	2	2	2	2
RFM direct diminuat	3	3	3	3
RFM direct absent	4	4	4	4
RFM consensual prezent	5	5	5	5
RFM consensual absent	6	6	6	6
Reflexul pupilar la vedrea de aproape prezent	7	7	7	7
Reflexul pupilar la vedrea de aproape absent	8	8	8	8
Midriaza unilaterală OD	9	9	9	9
Midriaza unilaterală OS	10	10	10	10
Mioza unilaterală OD	11	11	11	11
Mioza unilaterală OS	12	12	12	12
hippus pupilar	13	13	13	13
sindrom Claude Bernard Horner	14	14	14	14

sindrom Argill-Robertson	15	15	15	15
pupila Holmes-Adie (pupilotonie)	16	16	16	16

43. OD.PIO

Vizite	I	II	III	IV
PIO mm Hg				

44. OS.PIO

Vizite	I	II	III	IV
PIO mm Hg				

45. Gonioscopie.OD

Vizite	I	II	III	IV
grad IV	1	1	1	1
grad III	2	2	2	2
grad II	3	3	3	3
grad I	4	4	4	4
grad 0	5	5	5	5

46. Gonioscopia (Gradul de pigmentare) OD

Vizite	I	II	III	IV
Usor pigmentat	1	1	1	1
Moderat pigmentat	2	2	2	2
Pronuntat pigmentat	3	3	3	3

47. Gonioscopie.OS

Vizite	I	II	III	IV
grad IV	1	1	1	1
grad III	2	2	2	2
grad II	3	3	3	3
grad I	4	4	4	4
grad 0	5	5	5	5

48. Gonioscopia (Gradul de pigmentare) OS

Vizite	I	II	III	IV
Usor pigmentat	1	1	1	1
Moderat pigmentat	2	2	2	2
Pro nuntat pigmentat	3	3	3	3

49. Modificari in UCA OD.

Vizite	I	II	III	IV
Norma	1	1	1	1
Neovase	2	2	2	2

Pseudoexfoliatii	3	3	3	3
Sinechii	4	4	4	4
Mambrana fibrinoasa	5	5	5	5
Altele	6	6	6	6

50. Modificari in UCA OS.

Vizite	I	II	III	IV
Norma	1	1	1	1
Neovase	2	2	2	2
Pseudoexfoliatii	3	3	3	3
Sinechii	4	4	4	4
Mambrana fibrinoasa	5	5	5	5
Altele	6	6	6	6

51. Mediile optice OD

Vizite	I	II	III	IV
Trasnparente	1	1	1	1
Netransparente	2	2	2	2

52. Mediile optice OS

Vizite	I	II	III	IV
Trasnparente	1	1	1	1
Netransparente	2	2	2	2

53. Corneea OD

Vizite	I	II	III	IV
Norma	1	1	1	1
Nubecula	2	2	2	2
Macula	3	3	3	3
Ulcer	4	4	4	4
Leucom	5	5	5	5
edem cornean	6	6	6	6
Prepitate	7	7	7	7
Altele	8	8	8	8

54. Corneea OS

Vizite	I	II	III	IV
Norma	1	1	1	1
Nubecula	2	2	2	2
Macula	3	3	3	3
Ulcer	4	4	4	4
Leucom	5	5	5	5
edem cornean	6	6	6	6
Prepitate	7	7	7	7
Altele	8	8	8	8

55. Irisul OD

Vizite	I	II	III	IV
Norma	1	1	1	1
rubeoza fina	2	2	2	2
rubeoza pronuntata	3	3	3	3

56. Irisul OS

Vizite	I	II	III	IV
Norma	1	1	1	1
rubeoza fina	2	2	2	2
rubeoza pronuntata	3	3	3	3

57. Cristalinul OD

Vizite	I	II	III	IV
Transparent	1	1	1	1
opacifieri fine periferice	2	2	2	2
opacifieri fine centrale	3	3	3	3
opacifieri difuze	4	4	4	4
opacifieri capsulare	5	5	5	5
PEX	6	6	6	6
Altele	7	7	7	7

58. Cristalinul OS

Vizite	I	II	III	IV
Transparent	1	1	1	1
opacifieri fine periferice	2	2	2	2
opacifieri fine centrale	3	3	3	3
opacifieri difuze	4	4	4	4
opacifieri capsulare	5	5	5	5
Artifachie				
Afachie				
PEX	6	6	6	6
Altele	7	7	7	7

59. CV OD

Vizite	I	II	III	IV
Transparent	1	1	1	1
opacifieri flotante	2	2	2	2
hemoftalm partial	3	3	3	3
hemoftalm total	4	4	4	4
decolare posterioara de CV	5	5	5	5

Altele				
--------	--	--	--	--

60. CV OS

Vizite	I	II	III	IV
Transparent	1	1	1	1
opacifieri flotante	2	2	2	2
hemoftalm partial	3	3	3	3
hemoftalm total	4	4	4	4
decolare posterioara de CV	5	5	5	5
Altele				

61. OD.FO VASELE

Vizite	I	II	III	IV
arterele ingustate	1	1	1	1
vene dilatate	2	2	2	2
Sinuozitate	3	3	3	3
arterele sclerozate	4	4	4	4
Altele	5	5	5	5

62. OS.FO VASELE

Vizite	I	II	III	IV
arterele ingustate	1	1	1	1
vene dilatate	2	2	2	2
Sinuozitate	3	3	3	3
arterele sclerozate	4	4	4	4
Altele	5	5	5	5

63. OD.FO RETINA

Vizite	I	II	III	IV
Microanevrisme	1	1	1	1
Microhemoragii	2	2	2	2
exudate dure	3	3	3	3
exudate moi	4	4	4	4
Neovase	5	5	5	5
membrane gliala	6	6	6	6
fibroza preretiniara	7	7	7	7
DR tractionala	8	8	8	8
Altele	9	9	9	9

64. OS.FO RETINA

Vizite	I	II	III	IV
Microanevrisme	1	1	1	1
Microhemoragii	2	2	2	2
exudate dure	3	3	3	3
exudate moi	4	4	4	4
Neovase	5	5	5	5
membrane gliala	6	6	6	6

fibroza preretiniara	7	7	7	7
DR tractionala	8	8	8	8
Altele	9	9	9	9

Vizite	I	II	III	IV
65. Glicemia a jeun				
66.HbA1c				
67. HB				
68. Er				
69. ALAT				
70. ASAT				
71. Creatinina				
72. Ureea				
73. Colesterol				
74. Trigliceridele				
75. AGU (proteine)				
76. AGU (glucoza)				

77. OD. Perimetria computerizata:

Vizite	I	II	III	IV
MD				
PSD				

78. OS. Perimetria computerizata:

Vizite	I	II	III	IV
MD				
PSD				

79. OD.OCT macula

Vizite	I	II	III	IV
Edem macular focal	1	1	1	1
Edem macular difuz	2	2	2	2
Edem macular cistoid	3	3	3	3
Edem macular microcistoid	4	4	4	4
Decolare de NEP	5	5	5	5
Decolare de EP	6	6	6	6
DR	7	7	7	7
Tractii vitreo-retiniene	8	8	8	8
Membrane gliale	9	9	9	9
Exudate	10	10	10	10
Druse	11	11	11	11

Fibroza premaculara	12	12	12	12
Membrana epiretiniana	13	13	13	13
	14	14	14	14
	15	15	15	15
	16	16	16	16
	17	17	17	17

80. OD.Edem ML(microni)

Vizite	I	II	III	IV
edem macular				

81. OS.OCT macula

Vizite	I	II	III	IV
Edem macular focal	1	1	1	1
Edem macular difuz	2	2	2	2
Edem macular cistoid	3	3	3	3
Edem macular microcistoid	4	4	4	4
Decolare de NEP	5	5	5	5
Decolare de EP	6	6	6	6
DR	7	7	7	7
Tractii vitreo-retiniene	8	8	8	8
Membrane gliale	9	9	9	9
Exudate	10	10	10	10
Druse	11	11	11	11
Fibroza premaculara	12	12	12	12
Membrana epiretiniana	13	13	13	13
	14	14	14	14
	15	15	15	15
	16	16	16	16
	17	17	17	17

82. OS.Edem ML(microni)

Vizite	I	II	III	IV
edem macular				

83. OCT n. optic OD

Vizite	I	II	III	IV
Norma	1	1	1	1
Grosimea fascicolului	2	2	2	2

retinian				
PNO dimensiunile	3	3	3	3
RIM	4	4	4	4
Edem PNO (cifra)	5	5	5	5
Raport c/d	6	6	6	6
Raport c/ volum	7	7	7	7
Prezenta tractiilor	8	8	8	8
Altele	9	9	9	9
	10	10	10	10

84. OCT n. optic OS

Vizite	I	II	III	IV
Norma	1	1	1	1
Grosimea fascicolului retinian	2	2	2	2
PNO dimensiunile	3	3	3	3
RIM	4	4	4	4
Edem PNO (cifra)	5	5	5	5
Raport c/d	6	6	6	6
Raport c/ volum	7	7	7	7
Prezenta tractiilor	8	8	8	8
Altele	9	9	9	9
	10	10	10	10

Dopler-Duplex al vaselor intra-extra craniene + a. Oftalmica.

Examinari	I	II (la necesitate)
Data examinarii		
85. ACC dreapta, diametrul (mm)		
86. ACC dreapta, gardul de stenoza (%)		
87. ACC dreapta, viteza (cm/sec.)		
88. ACC dreapta, prezenta placilor aterosclerotice		
89. ACC dr. incurbata in „C” sau „S”		
90. ACC stinga, diametrul (mm)		
91. ACC stinga, gardul de stenoza (%)		
92. ACC stinga, viteza (cm/sec.)		
93. ACC stinga, prezenta placilor aterosclerotice		
94. ACC st. incurbata in „C” sau „S”		
95. ACI, dr. viteza cm/sec		
96. ACI dr. gradul de stenoza		
97. ACI dr. prezenta placilor aterosclerotice		
98. ACI dr. incurbata in „C” sau „S”		

99. ACI.st.viteza cm/sec		
100. ACI.st.gradul de stenoza		
101. ACI st. prezenta placilor aterosclerotice		
102. ACI.st.incurbata in "C sau "S""		
103. A.vertebrala dreapta, diametrul		
104. A. vertebrala stinga, diametrul		
105.Arterele intracraniene		
106. Arterele intracraniene		
107. CIM (mm), dreapta		
108.CIM (mm),stinga		
109. Dopler Duplex artera oftalmica Dreapta(cm/sec)		
110. Dopler Duplex artera oftalmica Stinga(cm/sec)		

PEV. OD

	0	10 zile	30 zile	60 zile	90 zile
111. Latenta P 100					
112. Amplituda P 100					
113. Latenta N 75					
114. Latenta N 135					

PEV. OS

	0	10 zile	30 zile	60 zile	90 zile
115. Latenta P 100					
116. Amplituda P 100					
117. Latenta N 75					
118. Latenta N 135					

119. CT

Ateroscleroza de artere carotide bilateral	1
ateroscleroza unilateral dreapta	2
ateroscleroza unilateral stinga	3
ingustare de artere carotide interna bilateral	4
ingustare de artere carotide interna dr	5
ingustare de artere carotide interna st	6

120. Tratament chirurgical efectuat OD

Lasercoagulare sectorala	1
Lasercoagulare panfoto	2
inlaturarea cataractei	3
inlaturarea cataractei + implant PF	4

operat vitrectomie	5
operat antigalucom	6
Avastin i/o	7
Avastin Nr (de injectari)	

121. Tratament chirurgical efectuat OS

Lasercoagulare sectorala	1
Lasercoagulare panfoto	2
inlaturarea cataractei	3
inlaturarea cataractei + implant PF	4
operat vitrectomie	5
operat antigalucom	6
Avastin i/o	7
Avastin Nr (de injectari)	

122. Tratament cu Sol. Angioflux

Nr.cure	I	II	III
initiat tratament			
finisat tratament			

123. Tratament cu Tab. Angioflux

Nr. Cure	I	II	III
initiat tratament			
finisat tratament			

ANEXA 2.

CHESTIONAR PENTRU APRECIEREA CALITĂȚII VIETII LA

PACIENȚII DIABETICI (SF-36)

Data completării chestionarului: _____

Nume: _____ Prenume: _____ Patronimic _____

Acest sondaj se referă la părerea pe care o aveți despre starea dumneavoastră de sănătate. Informațiile obținute ne vor permite să cunoaștem cum vă simțiți și cât de bine puteți să vă efectuați activitățile zilnice.

1. În general, ați spune că sanatatea dumneavoastră este:

1. Excelentă 2. Foarte bună 3. Bună 4. Mediocră 5. Proastă

2. În comparație cu un an în urmă, cum v-ați evalua sănătatea ? În general, sănătatea de acum?

1. Mult mai bună decât cu un an în urmă. 2. Ceva mai bună în prezent. 3. Aproximativ la fel. 4. Ceva mai rea în prezent. 5. Mult mai rea în prezent. 6. Următoarele întrebări se referă la activități pe care le-ați putea desfășura în timpul unei zile obișnuite.

Sănătatea dumneavoastră de acum vă limitează în aceste activități? Dacă da, cât de mult?

Activități	1. Mă limitează mult	2. Mă limitează puțin	3. Nu mă limitează
a) Activități obositoare , cum ar fi alergat, ridicarea de obiecte grele, care participă la activități sportive cu efort mare?	1.	2.	3.
b) Activități moderate , cum ar fi mutarea unei mese, împingând un aspirator, bowling, sau jocul de golf?	1.	2.	3.
c) Ridicarea sau care transportă cumparaturi?	1.	2.	3.
d) Urcatul mai multor etaje pe scări?	1.	2.	3.
e) Urcatul unui etaj pe scări?	1.	2.	3.
f) Aplecatul, îndoitul, îngenuncheatul?	1.	2.	3.
g) Mersul pe jos mai mult de 1 km ?	1.	2.	3.
h) Parcurgerea pe jos a catorva sute de metri?	1.	2.	3.
i) Parcurgerea pe jos a 100 m ?	1.	2.	3.
j) Propria îmbăiere sau îmbrăcare ?	1.	2.	3.
c) Ridicarea sau care transportă cumparaturi?	1.	2.	3.
d) Urcatul mai multor etaje pe scări?	1.	2.	3.

4 - Pe parcursul **ultimelor 4 săptămâni**, ați avut vreuna din următoarele probleme la locul de muncă sau alte activități zilnice, **ca urmare a stării dvs. de sănătate fizică?**

	Da	Nu
a) Ați redus perioada de timp petrecută la locul de muncă sau alte activități?	1. da	2. nu
b) Ați realizat mai puține activități decât ați fi dorit?	1. da	2. nu
c) Ați fost limitat în ceea ce privește natura muncii sau a altor activități?	1. da	2. nu
d) Ați avut dificultăți în efectuarea muncii sau a altor activități (de exemplu acestea va solicita un efort în plus)?	1. da	2. nu

5. Pe parcursul **ultimelor 4 săptămâni**, ați avut oricare dintre următoarele probleme la locul de muncă sau activitățile dvs. zilnice, **ca urmare a unor eventuale probleme emoționale** (cum ar fi senzația de deprimare sau anxietate, neliniște)? Încercuiți un număr pe fiecare rând.

	Da	Nu
a) Ați redus perioada de timp petrecută la locul de muncă sau alte activități?	1. da	2. nu
b) Ați realizat mai puține activități decât ați fi dorit?	1. da	2. nu
c) Ați avut dificultăți în a realiza cu aceeași atenție și grijă ca de obicei ceea ce ar trebui să faceți la locul de muncă sau activități?	1. da	2. nu

	1. Tot timpul	2. De cele mai multe ori	3. O bună parte din timp	4. Uneori	5. Rareori	6. Niciodată
a) V-ați simțit plin de energie?	1.	2.	3.	4.	5.	6.
b) Ați fost foarte nervos?	1.	2.	3.	4.	5.	6.
c) V-ați simțit atât de deprimat încât nimic nu ți-ar putea ridica moralul?	1.	2.	3.	4.	5.	6.
d) Ați fost calm și pașnic?	1.	2.	3.	4.	5.	6.
e) Ați avut multă energie?	1.	2.	3.	4.	5.	6.
f) V-ați simțit descurajat și întristat?	1.	2.	3.	4.	5.	6.
g) V-ai simțit extenuat?	1.	2.	3.	4.	5.	6.
h) Ați fost o persoană fericită?	1.	2.	3.	4.	5.	6.
i) V-ați simțit obosit?	1.	2.	3.	4.	5.	6.

6. Pe parcursul ultimilor 4 săptămâni, în ce măsură starea Dvs. de sănătatea fizică sau probleme emoționale au afectat activitățile dvs. Sociale obisnuite cu familia, prietenii, vecinii, sau alte grupuri de persoane?

1. Deloc 2. Puțin 3. Moderat 4. Mult 5. Foarte mult

7. Cât de mult ați simțit dureri corporale în ultimele 4 săptămâni?

1. Deloc 2. Foarte slab 3. Slab Moderat 4. 5. Intens 6. Foarte intens

8. Pe parcursul ultimelor 4 săptămâni, cât de mult durerea resimțită a afectat munca dvs. obisnuită (inclusiv munca în afara domiciliului și în casă)?

1. Deloc 2. Puțin 3. Moderat 4. Mult 5. Foarte mult

9. Aceste întrebări se referă la felul în care v-ați simțit în ultimele 4 săptămâni. Pentru fiecare întrebare, vă rugăm să alegeți un răspuns care se apropie de felul în care v-ați simțit. Cât timp în ultimele 4 săptămâni.

10. Pe parcursul **ultimelor 4 săptămâni**, au existat momente în care starea dvs. de **sănătate fizică sau emoțională** v-au afectat activitățile Dvs. sociale (cum ar fi vizitarea prietenilor, rude, etc)?

1. Tot timpul

2. În cea mai mare parte a timpului.

3. O parte din timp

4. Rareori

5. Deloc

11. Va rog să alegeți răspunsul care descrie cel mai bine cât de adevărată sau falsă este pentru dvs. **fiecare** dintre următoarele afirmații ? Încercuiți un număr pe fiecare rând.

	1. Absol ut adevăr at	2. În mare parte adevăr at.	3. Nu știu	4. De cele mai multe ori fals	5. Absol ut fals
a) Mi se pare că mă îmbolnăvesc mai ușor decât alți oameni	1.	2.	3.	4.	5
b) Sunt la fel de sănătos ca orice cunoscut al meu	1.	2.	3.	4.	5
c) Mă aștept ca starea sănătății mele să se înrăutățească	1.	2.	3.	4.	5
d) Sănătatea mea este excelentă	1.	2.	3.	4.	5

ANEXA 3.

PROTOCOL PEV



Fig. A3.1. Aparat Natus Nicolet EDX -2015.

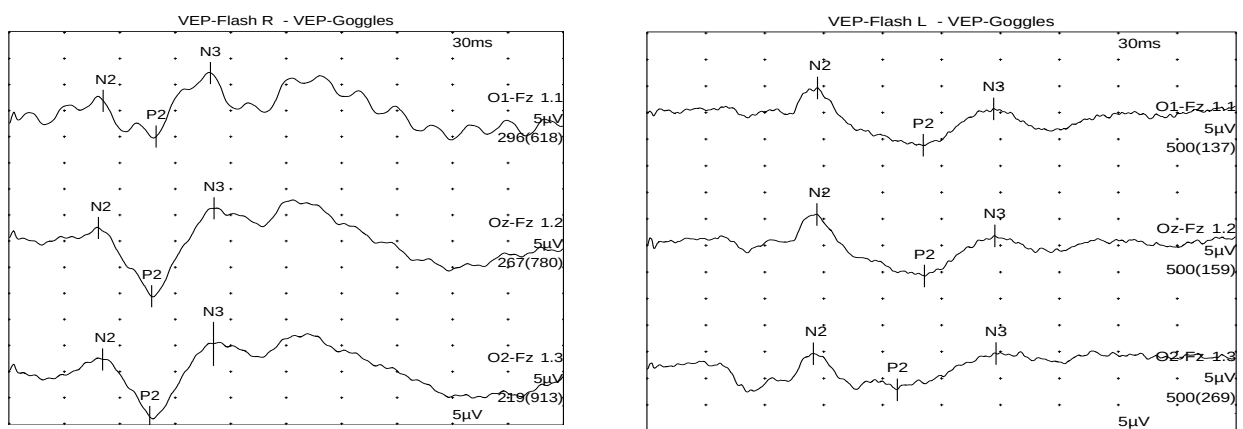


Fig. A3.2. Traseu PEV detectat la pacient cu retinopatie diabetică non-proliferativă (pe stânga) și retinopatie diabetică proliferativă (pe dreapta)

ANEXA 4.



DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, Chișca Veronica, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Chișca Veronica

CURRICULUM VITAE AL AUTORULUI

Nume, prenume Chișca Veronica

Data și locul nașterii 18.05.1980 or. Chișinău, Republica Moldova

Cetățenia Republicii Moldova

Studiile

1986-1997 Studii la Liceul teoretic „M. Sadoveanu”, or. Ocnîța,

1997-2003 Studii la Facultatea medicină generală, USMF „Nicolae Testemițanu”,

2003-2007 Învățămînt postuniversitar prin rezidențiat, specialitatea Oftalmologie, USMF „Nicolae Testemițanu”.

2003 – 2006 Studii la Facultatea Relații internaționale, Academia de Administrare Publică pe lângă Președintele republicii Moldova, Chisinau,

2014-2018 Studii prin doctorat la specialitatea Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”,

Activitatea profesională:

2007 - Medic Oftalmolog, consultatnt, IMSP IMU, Chișinău, Republica Moldova.

2009 - Pînă în prezent, medic oftalmolog ordinator, IMSP IMU, Chișinău, Republica Moldova.

2018- Pînă în prezent asistent universitar, catedra oftalmologie , USMF „Nicolae Testemițanu”,

Participări la foruri științifice (naționale și internațional, participant activ):

- I Congres al Oftalmologilor din Republica Moldova cu participare internațională, 2014
- The 13 th Black Sea Ophthalmological Congress, Moldova, 2015
- Conferința științifico-practică a oftalmologilor din Municipiul Chisinau, 2015
- Conferința științifico-practică a oftalmologilor din Municipiul Chisinau, 2017
- RAO, Iași, 2017
- RAO, Iași, 2018
- Conferința științifico-practică a oftalmologilor din Municipiul Chisinau, 2019
- Zilele Universitatii USMF ‘N. Testemitanu’, 2020
- ESO-WSO 2020 Virtual Conference, Vienna, 7-9 noiembrie, 2020.
- The 13 th Black Sea Ophthalmological Congress, Moldova, 2021
- Conferința științifico-practică a oftalmologilor din Municipiul Chisinau, 2022

Publicații: Materialele studiului au fost reflectate în 24 lucrări științifice, inclusiv 7 articole au fost publicate în edițiile unor reviste de circulație națională, 1 publicație ca monoautor,

3 articole în reviste internaționale, am participat cu prezentări și comunicări rezumative la conferințe științifice naționale și conferințe științifice internaționale.

Apartenența la societăți/asociații științifice naționale, internaționale: membru al Societății Oftalmologilor din Republica Moldova

Limbi posedate: limba maternă (româna), franceză, engleză, rusă

Date de contact (adresa, telefon, email):

IMSP Institutul de Urgență, str. Toma Ciorba 1, Chisinău,

Tel. Mobil (+373) 79600578

e-mail: chisca_veronica@mail.ru