

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

***METODE NEINVAZIVE DE EVALUARE A CIRCULAȚIEI
LOCALĂ OCULARĂ ÎN BOLI CU COMPONENTĂ VASCULARĂ
RETINIANĂ – HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ȘI DIABET
ZAHARAT
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT***

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. LILIANA MARY VOINEA

Student-doctorand:

ALINA GABRIELA P DUMITRESCU

2018

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

Listă cu abrevieri:.....	5
INTRODUCERE	6
I. PARTEA GENERALĂ.....	9
1. Anatomia retinei	10
1.1 Embriologie.....	10
1.2 Anatomie topografică.....	11
1.2.1 Retina maculară	11
1.2.2 Papila nervului optic	12
1.2.3 Retina periferică.....	13
1.2.4 Ora Serrata	13
1.3 Morfologia retinei	13
1.3.1 Organizarea celulară a retinei	13
1.3.2 Organizarea histologică a retinei	16
1.4 Vascularizația retiniană.....	18
1.4.1 Circulația coroidiană	19
1.4.2 Circulația retiniană	20
1.4.3 Circulația hialoidiană.....	21
1.5 Bariera hemato-retiniană (BHR).....	21
2. Boli sistemice cu afectare vasculară retiniană.....	23
2.1 Diabetul zaharat	23
2.1.1 Definiție și epidemiologie	23
2.1.2 Clasificare	24
2.1.3 Etiopatogenie și factori de risc	25
2.1.4 Diagnostic	26
2.1.5 Afectarea vasculară în diabetul zaharat.....	27
2.1.6 Recomandări generale.....	34
2.2 Hipertensiunea arterială (HTA).....	35
2.2.1 Definiție și epidemiologie	35
2.2.2 Etiopatogenie și factori de risc	36
2.2.3 Diagnostic	41

2.2.4 Afectarea vasculară în HTA.....	43
3. Modificările calibrului vascular retinian.....	47
3.1 Factori determinanți ai calibrului vaselor retiniene	48
3.1.1 Vârsta	48
3.1.2 Sex.....	48
3.1.3 Rasa.....	48
3.1.4 Greutatea la naștere.....	49
3.1.5 Genetica.....	49
3.2 Factori modificabili ce influențează calibrul vascular retinian	49
3.2.1 Tensiunea arterială	49
3.2.2 Glicemia	49
3.2.3 Indicele de masa corporală (IMC).....	50
3.2.4 Dislipidemia	50
3.2.5 Ateroscleroza.....	50
3.2.6. Fumatul.....	50
3.2.7 Consumul de alcool.....	50
3.2.8 Administrarea de medicamente.....	51
3.3 Aspectul vaselor retiniene în bolile sistemice.....	51
3.3.1 Hipertensiunea arterială	51
3.3.2 Diabetul zaharat	51
3.3.3 Bolile coronariene	52
3.3.4 Bolile cerebrale	52
3.3.5 Bolile renale	53
3.4 Aspectul vaselor retiniene în afecțiunile oculare	53
3.5 Concluzii	55
II. PARTEA SPECIALĂ	57
4. Considerentele care au stat la baza cercetării științifice.....	58
4.1 Considerente generale	58
4.2. Motivația și scopul alegerii temei	59
4.3. Tipuri de studii și direcții de cercetare.....	60
4.4. Obiective	60

5.	Metodologia generală a cercetării	62
5.1	Date generale OCT.....	62
5.2	Noțiuni de statistică medicală	64
6.	Studiul I – Măsurarea diametrului vaselor retiniene folosind metoda imagistică SD-OCT și aspectul vaselor retiniene la pacienții cu hipertensiune arterială esențială sau diabet zaharat tip 2	67
6.1	Introducere	67
6.2	Ipoteze de studiu	68
6.3	Material și metodă.....	68
6.4	Rezultatele studiului.....	74
6.5	Discuții.....	109
6.6	Concluziile studiului	113
7.	Studiul II – Corelații între aspectul vaselor retiniene și modificările maculare la pacienții hipertensivi sau diabetici fără retinopatie.....	117
7.1	Introducere	117
7.2.	Ipoteze de studiu	118
7.3.	Material și metodă.....	118
7.4	Rezultatele studiului.....	122
7.5	Discuții.....	150
7.6	Concluziile studiului	153
8.	Concluzii și contribuții personale.....	158
8.1	Concluzii generale.....	158
8.2	Contribuții personale.....	160
	BIBLIOGRAFIE	161
	ANEXE	180
	Anexa 1: Consimțământul informat semnat de fiecare pacient inclus în studiu.	180
	Anexa 2: Avizul Comisiei de Etică a Spitalului Universitar de Urgență București.	182
	Anexa 3: Fișa de examinare a pacientului.....	183
	Anexa 4: Lista cu lucrări științifice publicate	184
	Anexa 5: Lucrările proprii elaborate în cadrul cercetării doctorale.....	186

Listă cu abrevieri:

ATP – Adenozin trifosfat
AVC – Accident vascular cerebral
BCV – Boli cardiovasculare
BHR – Bariera hemato-retinană
DP – Diametru papilar
DZ – Diabet zaharat
EPR – Epiteliul pigmentar retinian
GABA – Acid gamma aminobutiric
GmC – Grosimea medie a cubului macular
GMC – Grosimea maculară centrală
HbA1c – Hemoglobină glicozilată
HTA – Hipertensiune arterială
IMC – Indice de masă corporală
OCT – Tomografie în coerență optică
RAV – Raport arteră/venă
RD – Retinopatia diabetică
TA – Tensiunea arterială
TAD – Tensiunea arterială diastolică
TAS – Tensiunea arterială sistolică
VCM – Volumul cubului macular
VEGF – Factor de creștere endotelial vascular
VIU – Viață intrauterină
ZFA - Zona foveală avasculară

Lucrări științifice publicate in extenso în cadrul cercetării doctorale

1. Update on retinal vascular caliber. **Dumitrescu Alina Gabriela**, Voinea Liliana, Badarau Ioana Anca, Paun Vanessa Andrada, Schowe Marilena, Ciuluvica Radu. *Romanian Journal of Ophthalmology*. 2017;61(3):171-180. ISSN 2457 – 4325 Epub 2018/02/17. <http://www.rjo.ro/issues/2017/issue-3>

2. Retinal changes in diabetic patients without diabetic retinopathy. **Dumitrescu Alina Gabriela**, Istrate Sânziana Luminița, Iancu Raluca Claudia, Guta Oana Maria, Ciuluvica Radu, Voinea Liliana. *Romanian Journal of Ophthalmology*. 2017;61(4):249-255. ISSN 2457 – 4325 Epub 2018/03/09. <http://www.rjo.ro/issues/2017/issue-4>

3. The role of Spectral Domain Optical Coherence Tomography in monitoring uncontrolled hypertensive type 2 diabetic patients. Stana Daniela, Iancu Raluca, Leasu Costin, Popescu Viorela, **Dumitrescu Alina**, Grădinaru Sânziana. *Journal of Medicine and Life*. 2014;7 Spec No. 4:65-67. Epub 2014/01/01. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4813620/>

INTRODUCERE

Hipertensiunea arterială este o afecțiune sistemică frecvent întâlnită atât la adultul tânăr cât și la vârstnic, de cele mai multe ori asimptomatică în stadiile inițiale sau cu manifestări clinice variabile și fără specificitate. Organizația Mondială a Sănătății a raportat o prevalență a HTA de 40% la persoanele peste 25 de ani (1).

În România prevalența HTA, raportată de studiul SEPHAR III în 2016, este de 45%, cu o creștere de 5 procente față de anul 2011 (2). Potrivit aceluiași studiu, 1 din 5 pacienți hipertensivi nu este diagnosticat fiind astfel supus riscurilor derivate din lipsa controlului adecvat al afecțiunii cu consecințe asupra unor organe cum sunt cordul, rinichii, creierul și retina. Din cei 72% de pacienți aflați sub tratament medicamentos, doar 30% au valori adecvate ale tensiunii arteriale; astfel, majoritatea pacienților hipertensivi au valori tensionale ridicate ce duc la modificări vasculare responsabile pentru apariția complicațiilor bolii.

Diabetul zaharat reprezintă o altă problemă importantă de sănătate publică de mai bine de o jumătate de secol. Obezitatea, sedentarismul și dieta dezechilibrată au determinat creșterea prevalenței diabetului în ultimii ani ajungând la 8,5% la nivel mondial în 2014 (3). În Europa de Est prevalența ajunge la 13,7%, iar în România este de 11,6% potrivit Asociației Diabeticilor din România (4). Afectarea microvasculară și macrovasculară caracteristică pacienților cu diabet determină leziuni la nivelul organelor importante: cord, rinichi, sistem nervos și ochi.

Tot din rezultatele studiului SEPHAR III reținem că 73,2% din participanții la studiu prezintă dislipidemie, 31,8% sunt supraponderali și 34,7% suferă de obezitate. Astfel, HTA, DZ, obezitatea, dieta nesănătoasă, sedentarismul, fumatul, dislipidemia și îmbătrânirea populației mențin România pe lista țărilor cu risc cardiovascular ridicat și reprezintă o problemă majoră de sănătate publică.

Alegerea temei acestei lucrări de doctorat a fost influențată de numărul mare de pacienți hipertensivi și diabetici ce prezintă afectare retiniană, însoțită cel mai frecvent și de scăderea acuității vizuale, întâlniți în activitatea clinică.

În momentul actual, în România există un număr ridicat de cazuri de orbire datorată retinopatiei diabetice sau consecințelor retinopatiei hipertensive precum obstrucții arteriale retiniene, tromboze venoase retiniene sau neuropatie optică ischemică. În majoritatea cazurilor modificările sunt ireversibile și determină un handicap vizual important.

Deși patogenia acestor leziuni retiniene a fost îndelung studiată, există destul de puține informații despre modificările timpurii ce apar la nivel structural retinian înainte de afectarea ireversibilă a vederii. Acest studiu urmărește să evalueze particularitățile vascularizației retiniene la pacienții cu hipertensiune arterială sau diabet zaharat înainte de instalarea semnelor evidente de retinopatie. Diagnosticul precoce al modificărilor premergătoare retinopatiei și tratamentul adecvat al afecțiunii sistemice are drept scop reducerea riscului de cecitate cu îmbunătățirea calității vieții pacientului.

Diagnosticul precoce asociat cu adoptarea unui stil de viață sănătos și cu tratamentul adecvat al patologiilor sistemice se încadrează în contextul actual al medicinei moderne bazată pe metode de prevenție și informarea pacientului cu privire la complicațiile bolilor.

Asociația Americană de Diabet a elaborat un protocol de screening pentru orice pacient diagnosticat cu diabet zaharat. Acest ghid include examinări amănunțite pentru diagnosticul microalbuminuriei, polineuropatiei, controlul strict al hipertensiunii arteriale și al dislipidemiei, precum și examenul fundului de ochi.

Modificarea principală ce apare în cadrul hipertensiunii arteriale este reprezentată de remodelarea vasculară cu afectarea vaselor mici. Cel mai ușor mod prin care putem evalua gradul de afectare vasculară din HTA este prin intermediul examinării aspectului vaselor retiniene. De la această premiză a plecat și elaborarea clasificării Keith-Wagener-Barker a retinopatiei hipertensive. Orice pacient diagnosticat cu hipertensiune arterială trebuie supus unui examen clinic general amănunțit care să includă și examinarea fundului de ochi înainte de instituirea tratamentului.

Deoarece, de cele mai multe ori, pacienții prezintă patologie combinată ce implică afectarea mai multor sisteme și organe, este necesară o bună colaborare interdisciplinară pentru diagnostic și tratament complet care să prevină apariția complicațiilor cu potențial invalidant. Frecvent activitatea clinică se desfășoară în spitale sau clinici cu mai multe specialități medicale, astfel că, trebuie să existe o abordare pluridisciplinară a pacientului.

Obiectivul principal al acestei teze de cercetare este de a examina pacienți diagnosticați cu hipertensiune arterială sau diabet zaharat dar care nu prezintă semne caracteristice de retinopatie hipertensivă, respectiv diabetică. Scopul cercetării este de a surprinde modificările ce apar la nivel vascular și structural retinian într-un stadiu incipient când pacientul nu sesizează modificarea acuității vizuale. Depistarea acestor modificări poate

orienta tratamentul afecțiunii sistemice astfel încât să reducem riscul complicațiilor vasculare retiniene ce duc la orbire.

Metodele moderne de imagistică oculară ne oferă o imagine detaliată, de ordinul micronilor, asupra arhitecturii retiniene. Așa cum examenul fundului de ochi reprezintă o metodă facilă și accesibilă de a diagnostica retinopatia secundară HTA sau DZ, putem încerca să utilizăm tomografia în coerență optică pentru screening-ul modificărilor ce preced instalarea retinopatiei. OCT-ul reprezintă o metodă de examinare oculară ce se realizează noninvaziv, rapid, repetitiv, accesibilă oricărui oftalmolog, este sensibilă și specifică pentru modificările structurale retiniene. De asemenea, oferă posibilitatea de a stoca și ulterior compara rezultatele mai multor examinări realizate la același pacient.

În lucrarea de față doresc să stabilesc dacă toate aceste caracteristici fac din tomografia în coerență optică o metodă utilă de screening pentru modificările vasculare și structurale retiniene ce apar în stadiile ce preced apariția retinopatiei hipertensive sau diabetice. Dacă OCT-ul întrunește condițiile necesare ar trebui introdus ca metodă de examinare a pacientului hipertensiv sau diabetic în momentul diagnosticului inițial precum și ca metodă de urmărire periodică.

Teza de doctorat este ilustrată prin 59 tabele, 5 figuri și 62 grafice.

Rezumatul redă selectiv iconografia și bibliografia din text, respectând numerotarea și cuprinsul tezei în extenso. Referințele bibliografice prezente în rezumat sunt selectate din cadrul celor 315 note bibliografice ale tezei de doctorat.

PARTEA GENERALĂ

1. Anatomia retinei

Retina reprezintă tunica internă, nervoasă a globului ocular. Rolul ei este de a capta lumina și de a o transforma în semnale electrice transmise ulterior, prin intermediul nervului optic, la creier (5). Funcționarea normală a retinei este importantă în relația omului cu lumea exterioară, deoarece aproximativ 80% din informațiile senzoriale au origine retiniană (6). Retina reprezintă componenta sistemului nervos cel mai ușor accesibilă examinării atât în scop clinic cât și pentru cercetare științifică.

1.1 Embriologie.

Retina are origine nervoasă prin migrarea și invaginarea unor celule ale crestei neurale din zona dorsală a diencefalului formând șanțul optic și reprezintă cea mai accesibilă și studiată parte a sistemului nervos (7). Vasele retiniene au origine mezodermică, celule mezenchimale din artera hialoidă ajung la nivelul discului optic și se infiltrază în straturile interne ale retinei; inițial sub formă de cordoane apoi dezvoltă lumen și se diferențiază în arteriole și venule (8).

1.2 Anatomie topografică

Topografic, retina se împarte în mai multe zone: ora serrata, retina periferică și macula. Macula sau zona centrală a retinei reprezintă aria delimitată de arcadele vasculare temporale, cu un diametru cuprins între 4,5-6 mm, centrată pe fovee (9). Foveea centralis este localizată în centrul maculei, la o distanță de 3 mm de marginea temporală a discului optic, cu un diametru de 1,5 mm. În jurul foveei există o bandă circulară cu lățimea de 0,5 mm numită zonă parafoveală, iar concentric în jurul parafoveei, pe o lățime de 1,5 mm, este zona perifoveală (10).

1.3 Morfologia retinei

Stratul intern al globului ocular are în $\frac{3}{4}$ posterioare o configurație caracteristică cu mai multe tipuri de celule organizate în 10 straturi cu funcții diferite. Principalele tipuri celulare din structura retinei sunt: celulele epitelului pigmentar retinian, celulele fotoreceptoare, celulele interneuronale, celulele ganglionare și celulele gliale. Toate componentele celulare ale retinei sunt bine organizate în zece straturi distincte (11).

1.4 Vascularizația retiniană

Straturile externe ale retinei (celulele fotoreceptoare și celulele EPR) sunt avasculare și sunt alimentate prin difuziune simplă de la capilarele coroidiene. Vasele retiniene irigă straturile interne ale retinei de la stratul nuclear intern până la membrana limitantă internă (12).

1.5 Bariera hemato-retiniană

Ochiul reprezintă un sistem relativ închis și orice schimb de substanțe cu restul organismului, prin intermediul sistemului circulator este controlat de cele două bariere importante: bariera hemato-apoasă și bariera hemato-retiniană (13). Bariera hemato-retiniană este reprezentată de două straturi: cel intern din jurul vaselor sangvine retiniene și cel extern la interfața dintre coroidă și epiteliul pigmentar retinian. BHR are rolul de a menține un mediu adecvat desfășurării proceselor vizuale la nivelul retinei și necesită un EPR integru pentru buna funcționare. BHR poate fi afectată în caz de inflamație sau ischemie.

2. Boli sistemice cu afectare vasculară retiniană.

Bolile vasculare retiniene reprezintă o cauza frecventă de orbire în lume iar cauza principală a acestora este reprezentată de bolile sistemice cu afectare vasculară. Cele mai importante boli sistemice ce dau afectare vasculară retiniană sunt: hipertensiunea arterială și diabetul zaharat (14).

2.1 Diabetul zaharat

Diabetul zaharat (DZ) reprezintă o importantă problemă de sănătate publică la nivel mondial, cu o prevalență în creștere pe parcursul ultimelor decade. DZ este o boală cronică, caracterizată prin niveluri crescute ale glucozei în sânge. Efectele hiperglicemiei asupra vaselor de sânge sunt responsabile pentru apariția complicațiilor ce duc la creșterea morbidității și mortalității în rândul pacienților cu diabet. În funcție de calibrul vasului afectat, acestea se împart în: complicații microvasculare (retinopatie, nefropatie și neuropatie diabetică) și complicații macrovasculare (boala coronariană, accidentul vascular cerebral și boala arterială periferică) (3).

2.2 Hipertensiunea arterială

Tensiunea arterială (TA) este definită ca forța cu care sângele împinge în peretele vascular (arterial). Cea mai importantă consecință a hipertensiunii arteriale este remodelarea

pereților vaselor mici, „de rezistență”. Modificările structurale ale arterelor mici și arteriolelor determină îngustarea lumenului și creșterea rezistenței vasculare periferice împiedicând vasodilatarea (15). Studii recente au dovedit că alterarea morfologiei vaselor mici de rezistență, reprezintă cel mai precoce semn al afectării de organ din cadrul HTA (16). Modificările structurale ale microcirculației au un rol important în dezvoltarea complicațiilor din HTA. Hipertensiunea arterială și consecința ei directă, remodelarea vaselor periferice, determină leziuni la nivelul mai multor organe: inima, vasele de sânge, rinichiul, ochiul și creierul.

3. Modificările calibrului vascular retinian

Vasele retiniene sunt singurele vase de sânge care pot fi vizualizate direct, in vivo, repetitiv și prin metode neinvazive.

În concluzie, există legături între calibrul vascular retinian și un număr mare de modificări fiziologice sau patologice din organismul uman. Artere retiniene înguste și eventual un RAV mic apar la persoanele vârstnice, hipertensive, cu ateroscleroză și consumatoare de alcool, tot calibrul mic arteriolar au și pacienții cu GPU. Există și situații cu diametre arteriolare mărite, cum ar fi persoanele de sex feminin, eventual cu terapie hormonală de substituție, cei de rasa afroamericană sau hispanici, fumătorii sau persoanele ce au tratament asociat antihipertensiv și aspirină. Calibre venulare retiniene mărite se găsesc la afroamericani și hispanici, la cei cu IMC mare, dislipidemie, ateroscleroză, fumători, la pacienți cu hiperglicemie sau diabet zaharat și la cei cu boli cerebrovasculare (accident vascular sau demență vasculară). La pacienții cu diabet zaharat un calibrul venular mărit sugerează un risc crescut de apariție a retinopatiei și nefropatiei diabetice. Combinate calibrul arteriolar îngustat și cel venular mărit pot prezice un risc crescut de apariție a unei boli coronariene, în special la femei, sau pot sugera o mortalitate mai mare prin accident vascular la pacienții cu diabet (17).

Studiul retinei oferă numeroase date despre un număr foarte mare de afecțiuni sistemice (18). Faptul că ea poate fi explorată direct, in vivo și neinvaziv face ca examenul fundului de ochi să fie o investigație obligatorie la toți pacienții. Noile posibilități imagistice din ultima decadă, permit explorarea facilă a vascularizației retiniene. Calibrul vascular retinian reprezintă o evaluare cantitativă a modificărilor structurale microvasculare ce pot fi corelate

cu factori de risc cardiovascular sau cu profilul glicemic (19). Numeroase studii au demonstrat că valoarea calibrului vascular retinian poate fi folosită ca biomarker neinvaziv pentru afecțiunile cele mai importante ale secolului 21 (bolile cardiovasculare și diabetul zaharat). Tot mai multe posibilități de explorare cât mai rapidă și ușoară a calibrului vascular retinian vor fi dezvoltate și folosite în următorii ani.

PARTEA SPECIALĂ

4. Considerentele care au stat la baza cercetării științifice

Numărul mare de pacienți hipertensivi și diabetici întâlniți în activitatea clinică, cu afectare retiniană ce determină scăderea acuității vizuale, mergând până la cecitate, a reprezentat motivul pentru alegerea temei acestei lucrări de doctorat.

În contextul actual al României, conform studiului SEPHAR III publicat în 2016, prevalența HTA este de 45% iar a DZ tip 2 este de 12,2%; aceste date demonstrează că cele două afecțiuni reprezintă o problemă majoră pentru sănătatea populației (2). Atât retinopatia hipertensivă cât și cea diabetică prin gradele variabile de afectare a acuității vizuale afectează calitatea vieții pacienților având potențial invalidant în stadiile avansate. Diagnosticul precoce al afecțiunilor sistemice și tratamentul adecvat reduc riscul apariției complicațiilor oculare și limitează numărul de cazuri cu cecitate. Este important să existe o colaborare între cardiolog, diabetolog și oftalmolog pentru o abordare multidisciplinară a pacientului. Frecvent pacienții hipertensivi sau diabetici sunt examinați oftalmologic când deja există retinopatie cu afectarea ireversibilă a acuității vizuale.

Această teză de doctorat reprezintă o analiză complexă a modificărilor retiniene premergătoare apariției semnelor clare de retinopatie hipertensivă sau diabetică ce duc la pierderea vederii. Scopul final fiind acela de a stabili ce modificări retiniene apar în stadiile inițiale ale afecțiunilor sistemice, și dacă acestea pot fi considerate precursori ai retinopatiei. Se dorește includerea acestora în cadrul unui examen de screening pentru pacienții hipertensivi și diabetici cu scopul de a limita apariția formelor mai severe.

Examenul clinic al unui pacient în momentul diagnosticării unei afecțiuni sistemice precum HTA sau DZ tip 2, trebuie să includă și un examen oftalmologic complet ce poate evalua gradul afectării microvasculare prin studiul vaselor retiniene. Examenul oftalmologic include măsurarea acuității vizuale, examenul biomicroscopic al polului anterior și posterior,

tomografia în coerență optică maculară și a vaselor retiniene, în vederea depistării modificărilor pre-existente ce pot influența abordarea terapeutică inițială. Pentru instituirea terapiei corespunzătoare fiecărui caz în parte și prevenirea riscului de cecitate, se impune recunoașterea celor mai precoce modificări de retinopatie.

Doar examinarea fundului de ochi poate să nu depisteze modificările structurare retiniene incipiente datorită unui grad de subiectivitate al examinatorului. Asocierea OCT ca metodă complementară aduce informații cantitative și calitative importante despre modificările structurale retiniene în stadiile inițiale înainte de apariția modificărilor evidente oftalmoscopic.

Pentru analiza structurală a retinei la pacienții hipertensivi sau diabetici am utilizat tomografia în coerență optică ce folosește domeniul spectral cu care am vizualizat atât aspectul vaselor retiniene cât și grosimea retiniană maculară.

5. Metodologia generală a cercetării

Lucrarea conține două studii prospective realizate în Clinica de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București. Studiul a fost realizat pe pacienți voluntari în conformitate cu procedurile standard de selecție, diagnostic și monitorizare. Examinarea cazurilor a fost realizată de autor în baza unui protocol anterior stabilit, în concordanță cu cerințele Declarației de la Helsinki privind cercetarea medicală pe subiecți umani. Toți participanții la studii au semnat un consimțământ informat atașat în Anexa 1 de la sfârșitul lucrării.

În primul studiu al tezei am analizat în detaliu modificările vasculare retiniene și influența factorilor extraoculari asupra calibrului acestora, iar în cel de-al doilea studiu am urmărit modificările structurale retiniene.

Modificările structurale retinene au fost evaluate accesibil și in vivo cu ajutorul scanărilor realizate folosind tomografia în coerență optică (OCT). Tomografia în coerență optică reprezintă o metodă imagistică, neinvazivă, non-contact, rapidă și obiectivă ce oferă informații detaliate despre structura țesuturilor biologice, in situ (20). Obținerea în timp real a unor imagini ce se corelează foarte bine cu structura histologică a retinei a făcut ca OCT-ul să devină o metodă imagistică indispensabilă pentru diagnosticul afecțiunilor oculare.

Pentru analiza datelor cantitative și calitative obținute în studiile din lucrare am folosit programele Microsoft Excel și SPSS 22.0. Pentru prelucrarea primară a datelor și obținerea indicatorilor descriptivi am folosit funcții statistice ale programului Microsoft Excel (average, stdev, countif). Tot cu ajutorul programului Microsoft Excel am realizat și graficele prezentate în lucrare.

Programul SPSS este utilizat pentru calculul semnificației statistice (valoarea p) și pentru a testa diferențele dintre mediile subgrupurilor de pacienți și mediile lotului de control (21). Statisticile descriptive prezintă valorile pentru medie și deviația standard pentru fiecare lot de pacienți. Pentru a defini legăturile sau dependența dintre variabile în populația de studiu s-au efectuat corelații statistice. Valoarea numerică a coeficientului de corelație exprimă gradul de legătură statistică dintre variabile cantitative (22).

6. Studiul I – Măsurarea diametrului vaselor retiniene folosind metoda imagistică SD-OCT și aspectul vaselor retiniene la pacienții cu hipertensiune arterială esențială sau diabet zaharat tip 2

6.1 Introducere

Vasele retiniene fac parte din sistemul circulator central și sunt singurele vase de sânge mici din corpul uman accesibile prin metode neinvazive (23). Aceste vase pot fi studiate în detaliu prin vizualizare directă in vivo. Deoarece modificările calibrului vaselor retiniene se pot asocia cu un risc crescut de boli cardiovasculare (hipertensiunea arterială), metabolice (obezitatea și diabetul zaharat), renale sau cerebrale, o măsurare corectă a calibrului vascular este necesară. Astfel un examen oftalmologic complet poate evidenția modificările calibrului vascular retinian înaintea apariției semnelor ireversibile de retinopatie ce duc la scăderea acuității vizuale. (17, 24-26). Ideal este ca screening-ul retinopatiei să fie rapid, neinvaziv, specific și ușor de realizat. Noi inovatii în imagistica oculară ne permit o vizualizare amănunțită asupra arhitecturii retiniene, cu o precizie de ordinul micronilor.

6.2 Ipoteze de studiu

În acest studiu am utilizat tehnologia SD-OCT pentru a realiza următoarele ipoteze de studiu:

- măsurarea diametrului vascular retinian;

- descrierea relației diametrului vascular retinian cu datele demografice ale indivizilor (vârsta, sexul, indicele de masă corporală, tensiunea arterială și statusul glicemic);
- recunoașterea modificărilor incipiente ale vaselor retiniene înaintea modificărilor oftalmoscopice clare de retinopatie sau a scăderii acuității vizuale.
- evaluarea influenței tensiunii arteriale la pacienții cu HTA asupra diametrului microcirculației retiniene înainte de apariția modificărilor caracteristice de retinopatie hipertensivă;
- evaluarea modului prin care statusul glicemic al pacientului cu DZ tip 2 modifică vascularizația retiniană ce precede apariția semnelor de retinopatie diabetică;
- verificarea ipotezei conform căreia metodele computerizate de măsurare a diametrelor vasculare retiniene permit o evaluare directă, accesibilă și obiectivă a afectării microvasculare subclinice.

Scopul principal al studiului de față a fost să evaluez în ce măsură valoarea TA și a statusului glicemic influențează calibrul vaselor retiniene, prin compararea loturilor de pacienți cu HTA respectiv DZ cu un lot martor de indivizi sănătoși.

6.3 Material și metodă

Datele din acest studiu prospectiv au fost obținute de la un grup de persoane cu vârsta cuprinsă între 35 și 90 ani examinate în cadrul secției de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București în perioada iunie 2016 – mai 2017.

Deoarece principalele afecțiuni sistemice care dau modificări ale vaselor de sânge sunt hipertensiunea arterială (HTA) și diabetul zaharat (DZ), am inclus în studiu indivizi adulți sănătoși sau diagnosticați cu HTA esențială sau DZ tip 2.

Criteriile de excludere au fost:

- Vârsta mai mică de 35 de ani sau mai mare de 90 de ani;
- Pacienți cu HTA și complicații sistemice cardiovasculare (sindrom de ischemie miocardică, insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral); alte tipuri de HTA cu excepția celei esențiale;

- Pacienți cu DZ și complicații microvasculare (nefropatie, neuropatie) sau macrovasculare (boală coronariană, accident vascular cerebral); alte tipuri de DZ (DZ tip 1, gestațional);
- Valori ale tensiunii arteriale mai mari de 200 mmHg;
- DZ dezechilibrat cu glicemie în momentul includerii mai mare de 200 mg/dl sau hemoglobina glicozilată (HbA1c) mai mare de 86 mmol/mol (10%);
- Retinopatia hipertensivă grad mai mare de II;
- Retinopatia diabetică;
- Intervenții chirurgicale efectuate pe polul posterior sau fotocoagulare laser în antecedente;
- Intervenții chirurgicale efectuate pe polul anterior în antecedente cu mai puțin de 6 luni anterior includerii în studiu;
- Afecțiuni retiniene pre-existente (degenerescența maculară legată de vârstă, retinita pigmentară, afecțiuni vasculare retiniene ocluzive);
- Afecțiuni sau anomalii ale nervului optic (neuropatie optică, drusen de disc optic, colobom optic);
- Un grad de cataractă mai mare de ++;
- Suspiciunea sau diagnosticul de glaucom sau uveită;
- Vicii de refracție mai mari de +/- 3 dioptrii sferice și +/- 1 dioptrie cilindrică;
- Presiune intraoculară > 21 mmHg măsurată prin aplanotometrie Goldman;
- Câmp vizual anormal la perimetrul automat Optopol;
- Dilatarea inadecvată a pupilei.

Toți indivizii au fost supuși unui screening amănunțit ce a inclus informații legate de vârstă, sex, rasă, istoricul medical și oftalmologic, greutatea și înălțimea. Folosind greutatea și înălțimea am calculat indicele de masă corporală (IMC) după formula: $IMC = \frac{\text{greutatea(kg)}}{\text{înălțimea(m)}^2}$ (kg/m²).

S-au recoltat analize de sânge pentru a verifica valoarea glicemiei și a hemoglobinei glicozilate (HbA1c). Au fost incluși în studiu doar pacienți cu DZ tip 2 aflați sub tratament cu antidiabetice orale sau insulină.

A fost măsurată tensiunea arterială (TA) la toți pacienții după același protocol standardizat. TA a fost măsurată la pacienți așezați pe scaun timp de 5 minute prin tehnica

auscultatorie folosind un sfigmomanometru manual cu coloană de mercur. Am definit HTA ca valori ale tensiunii arteriale sistolice (TAS) ≥ 140 mmHg sau valori ale tensiunii arteriale diastolice (TAD) ≥ 90 mmHg sau utilizarea medicației antihipertensive.

Fiecare individ inclus în studiu a fost supus unei examinări oftalmologice complete ce a inclus măsurarea acuității vizuale, măsurarea presiunii intraoculare și examenul biomicroscopic al polului anterior și posterior după dilatarea pupilei cu tropicamidă 1%. Ulterior au fost realizate fotografiile stereoscopice ale fundului de ochi și măsurători ale calibrului vaselor retiniene folosind OCT.

Am avut la dispoziție Cirrus HD-OCT cu tehnologia SD-OCT (model 400, Carl Zeiss Meditec) cu care am efectuat imagini tomografice de înaltă rezoluție ce au permis măsurarea diametrului vaselor retiniene după un protocol standard. În protocolul de măsurare a diametrului vascular am folosit cele 5 scanări realizate la un unghi de 0° , cu o lungime de 6 mm și distanțate la 0,25 mm între ele. Imaginea a fost centrată pe discul optic și secțiunea superioară a fost plasată la aproximativ 1 mm sub marginea inferioară a discului. După obținerea imaginii am selectat imaginea în care secțiunea este perpendiculară pe traiectul vascular. Folosind softul aparatului am măsurat diametrele vaselor temporale inferioare (artera și vena).

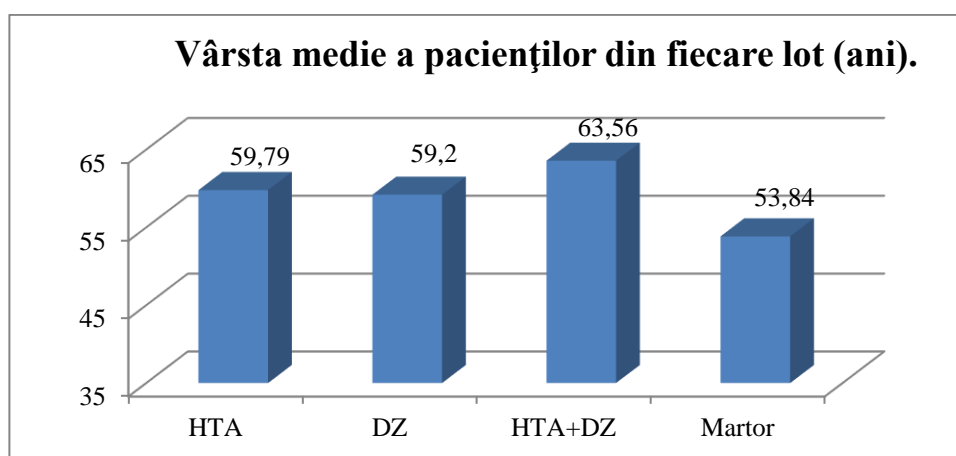
6.4 Rezultatele studiului

În acest studiu au fost incluse 130 de persoane (130 de ochi) sănătoase sau diagnosticate cu HTA esențială sau DZ tip 2 fără complicații oculare sau sistemice. Toți participanții la studiu au fost de rasă caucaziană. Dintre subiecți, 84 (64,6%) au fost de sex feminin și 46 (35,4%) de sex masculin.

Pentru a evalua separat modificările vasculare retiniene date de HTA sau DZ tip 2 am împărțit persoanele incluse în studiu în 4 loturi distincte: Lotul 1 (43 pacienți cu HTA), Lotul 2 (30 pacienți cu DZ tip 2), Lotul 3 (25 pacienți cu HTA și DZ tip 2) și Lotul 4 (32 indivizi sănătoși).

Vârsta medie a fost $58,92 \pm 11,05$ ani cu valori între 33 și 87 ani. Pacienții cu diabet zaharat au vârsta mai mare decât cei fără diabet (lotul 2 comparativ cu lotul 4 și lotul 3 comparativ cu lotul 1). Participanții cu patologie asociată HTA și DZ sunt mai bătrâni (graficul 6.4).

Tuturor participanților la studiu le-au fost măsurate greutatea și înălțimea. Cu ajutorul acestor date am calculat indicii de masă corporală (IMC) folosind formula: $IMC = \frac{\text{greutatea(kg)}}{\text{înălțimea(m)}^2}$ exprimat în kg/m^2 . Valoarea medie a IMC a fost $28,86 \pm 4,69 kg/m^2$ cu valori cuprinse între 18,93 și $42,97 kg/m^2$. Cei mai mulți participanți la studiu (72; 55.3%) au fost încadrați ca supraponderali. Pacienții din loturile 1, 2 și 3 au avut un indice de masă corporală mai mare decât cei din lotul martor ($27,01 \pm 1,79 kg/m^2$). La un nivel de semnificație statistică de 5% (valoarea p sub 0,05), există diferențe în privința mediei IMC între Loturile 2 ($p=0,01$) și 3 ($p<0,001$) comparativ cu cel martor. Astfel, pacienții cu diabet zaharat au tendință către obezitate (tabelul 6.1).



Graficul 6.4: Vârsta medie a pacienților pe loturi.

Tabelul 6.1: Valorile medii ale IMC cu deviația standard pentru loturile de studiu și rezultatele testelor statistice pentru verificarea diferențelor între loturile 1, 2, 3 și lotul martor. * $p<0,05$ vs. Martor, semnificativ statistic; ** $p<0,01$ vs. Martor, înalt semnificativ statistic.

	IMC (kg/m^2)	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Semnificație (p)
Lotul 1 (HTA)	$28,5 \pm 4,86$	584	1112	-1.11433	0.265139
Lotul 2 (DZ)	$29,3 \pm 5,08^*$	312	840	-2.36724	0.017921
Lotul 3 (HTA+DZ)	$31,3 \pm 3,98^{**}$	140	668	-4.18253	2.88E-05

Valoarea HbA1c a avut o medie de $6,62 \pm 1,21 \%$, cu un minim de 5,6% și un maxim de 10%. La un nivel de semnificație statistică de 1%, există diferențe importante între Lotul 2 (DZ), respectiv Lotul 3 (HTA+DZ) și Lotul martor ($5,82 \pm 0,16\%$) în privința valorilor HbA1c

(valoarea $p < 0,001$) (tabelul 6.2). Dacă pacientul diabetic are și HTA controlul glicemiei se realizează mai greu (60% din pacienții lotului 2 (DZ) au avut HbA1c între 7,1-8%, în timp ce în lotul 3 (HTA+DZ) 36% din pacienți au avut valori între 7,1-8% și 32% dintre pacienți au avut HbA1c peste 8%. Niciun pacient cu patologie combinată nu are control glicemic optim.

Tabelul 6.2: Valorile medii ale HbA1c cu deviația standard pentru loturile de studiu și rezultatele testelor statistice pentru verificarea diferențelor între loturile 1, 2, 3 și lotul martor.

** $p < 0,01$ vs. Martor, înalt semnificativ statistic.

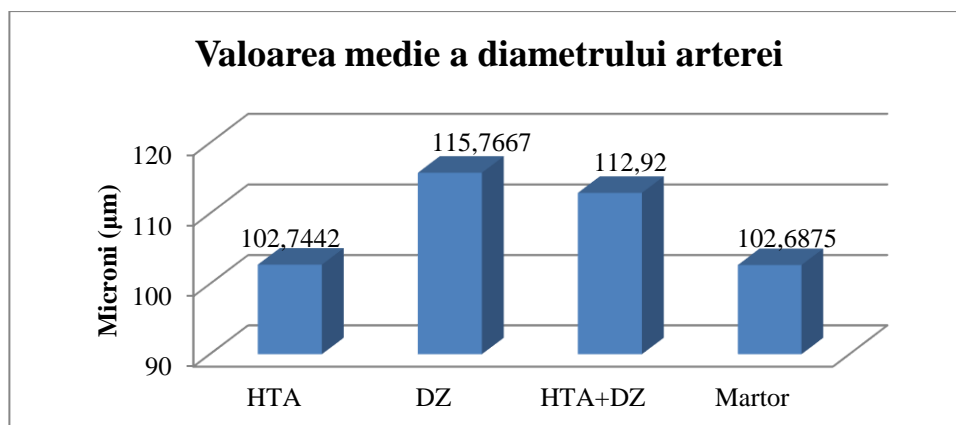
	HbA1c (%)	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Semnificație (p)
Lotul 1 (HTA)	5,76 ± 0,1	553	1499	-1.49792	0.134154
Lotul 2 (DZ)	7,65 ± 0,91**	16	544	-6.57908	4.73E-11
Lotul 3 (HTA+DZ)	7,92 ± 1,23**	0	528	-6.47712	9.35E-11

Tensiunea arterială sistolică în lotul de studiu a avut o valoare medie de 134,42±17,49 mmHg. Cea mai mică valoare a fost 100 mmHg iar cea mai mare 200 mmHg. Din punct de vedere statistic, există diferențe între loturile de studiu și lotul martor (118,75 ± 9,67 mmHg) în ceea ce privește valoarea tensiunii arteriale sistolice (tabelul 6.3). Toți pacienții cu patologie sistemică au valori tensionale mai mari decât indivizii sănătoși, valoarea $p < 0,001$ pentru toate loturile versus lotul martor. La pacienții cu diabet zaharat valoarea TAS este mai mare decât la cei fără DZ (Lotul 2 comparativ cu Lotul 4, respectiv Lotul 3 comparativ cu Lotul 1).

Tabelul 6.3: Valorile medii ale TAS cu deviația standard pentru loturile de studiu și rezultatele testelor statistice pentru verificarea diferențelor între loturile 1, 2, 3 și lotul martor. ** $p < 0,01$ vs. Martor, înalt semnificativ statistic.

	TAS (mmHg)	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Semnificație (p)
Lotul 1 (HTA)	141,74 ± 14,42**	95	623	-6.44428	1.16E-10
Lotul 2 (DZ)	127 ± 11,34**	243.5	771.5	-3.45559	0.000549
Lotul 3 (HTA+DZ)	150,8 ± 15,25**	8	536	-6.38577	1.71E-10

Valoarea diametrului arterei a avut o medie de $107,69 \pm 11,58 \mu\text{m}$, cu un minim de $84 \mu\text{m}$ și un maxim de $137 \mu\text{m}$ (44 participanți, respectiv 33,84%, au avut valori între $111-120 \mu\text{m}$). Valoarea diametrului arterial a fost diferită pentru fiecare lot în parte. Valoare medie a diametrului arterial pentru fiecare lot este prezentată în Graficul 6.20 iar diferența statistică între loturile 1, 2 și 3 cu lotul martor este prezentată în tabelul 6.8.



Graficul 6.20: Valoarea medie a diametrului arteriolar pentru fiecare lot de pacienți.

Tabelul 6.8: Valorile medii ale diametrului arterial cu deviația standard pentru loturile de studiu și rezultatele testelor statistice pentru verificarea diferențelor între loturile 1, 2, 3 și lotul martor. ** $p < 0,01$ vs. Martor, înalt semnificativ statistic.

	Diametrul arterial (μm)	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Semnificație (p)
Lotul 1 (HTA)	$102,74 \pm 9,57$	679.5	1625.5	-0.09132	0.927239
Lotul 2 (DZ)	$115,76 \pm 14,33^{**}$	235.5	763.5	-3.45223	0.000556
Lotul 3 (HTA+DZ)	$112,92 \pm 6,12^{**}$	142.5	670.5	-4.15466	3.26E-05

În Lotul 1 cu HTA, calculând coeficientul de corelație Pearson am constatat că diametrul arterei se corelează liniar, negativ și slab cu TA sistolică (Coeficient Pearson $-0,336$, valoare $p=0,028$). Astfel, odată cu creșterea TAS scade diametrul arterei. Similar, raportul arteră/venă scade atunci când valoarea TAS crește. (Coeficient Pearson $-0,421$, valoare $p=0,005$). Datele statistice sunt prezentate în tabelul 6.11.

Am împărțit pacienții din Lotul 1 în două subloturi, cei la care TAS era compensată ($<139 \text{ mmHg}$) și cei la care TAS nu era compensată ($\geq 140 \text{ mmHg}$). Media diametrului arterial

este 107,7 μm la pacienții cu TAS în limite normale și 99,5 μm la cei cu TAS depășește limitele normale. Diferența este semnificativă din punct de vedere statistic cu valoarea $p < 0,01$. Dacă TAS crește diametrul arterial retinian va scădea (graficul 6.21).

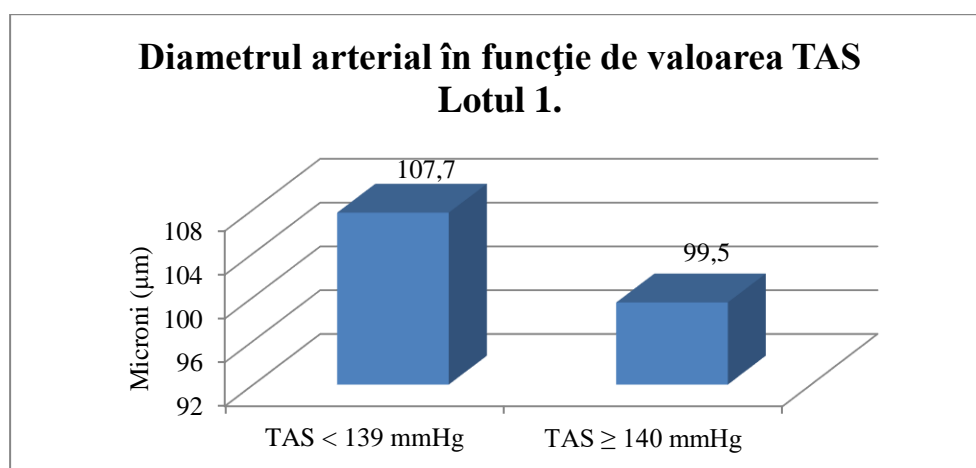
În Lotul 2 cu DZ, diametrul arterial se corelează pozitiv cu valoarea HbA1c astfel: la creșterea HbA1C cu o unitate, diametrul arterei crește, în medie, cu 6,188 μm , (coeficient de corelație Kendall de 0,313 și $p = 0,02$). (Tabelul 6.13)

Tabelul 6.11: Calculul Coeficientului de corelație Pearson pentru Lotul 1.

Lot pacienti		Correlations				
		Diametru Arteră	Diametru Venă	Raport Arteră/Venă	TA sistolică	
HTA	Diametru Arteră	Coeficient Pearson	1	.472**	.644**	-.336*
		Sig. (2-tailed)		.001	.000	.028
	Diametru Venă	Coeficient Pearson	.472**	1	-.368*	.058
		Sig. (2-tailed)	.001		.015	.714
Raport Arteră/Venă	Coeficient Pearson	.644**	-.368*	1	-.421**	
	Sig. (2-tailed)	.000	.015		.005	

** Corelație cu nivel de semnificație de 1%

* Corelație cu nivel de semnificație de 5%



Graficul 6.21: Variația diametrului arteriolar în funcție de valoarea TAS în Lotul 1.

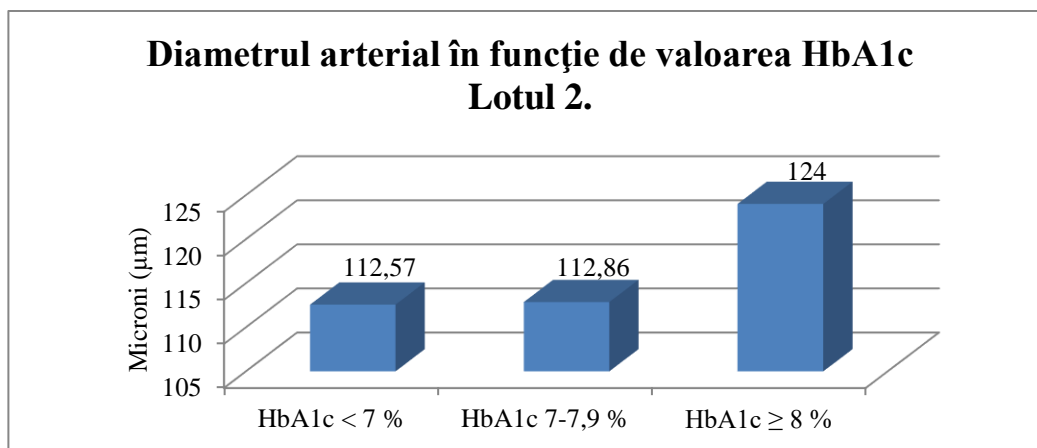
Tabelul 6.13: Modelul de regresie al diametrului arterial în funcție de HbA1c pentru Lotul 2.

* $p < 0,05$

Coefficients ^a						
Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	
	B	Std. Error	Beta			
1	(Constant)	68.429	20.857		3.281	.003
	HbA1C	6.188	2.708	.396	2.285	.030*

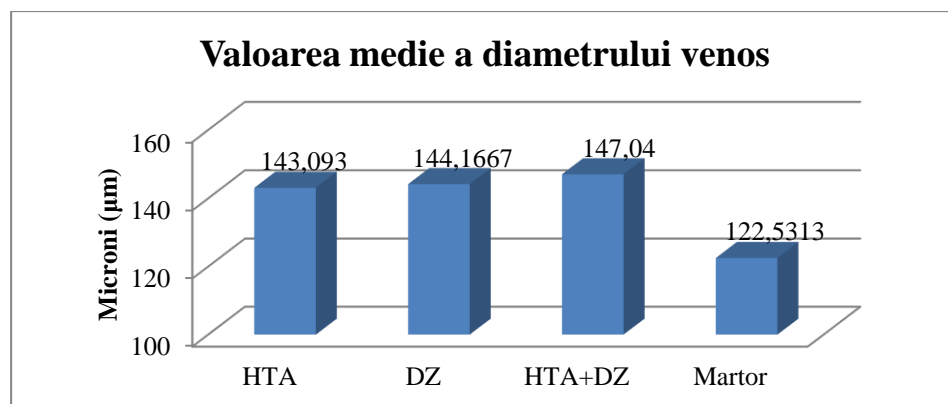
a. Dependent Variable: diametru_arteră

La diabetici, diametrul arterial variază în funcție de valoarea HbA1c. Media diametrului arterial este 112,57 μm în grupul I cu control glicemic foarte bun (HbA1c < 7%), 112,86 μm în grupul II cu control glicemic moderat (HbA1c cu valori 7-7,9%) și 124 μm în grupul III cu controlul glicemic este scăzut (HbA1c >8%). (graficul 6.22).



Graficul 6.22: Variația diametrului arterial în funcție de valoarea HbA1c în Lotul 2.

Media diametrului venei temporală inferioară a fost de $139,03 \pm 13,9 \mu\text{m}$, cu variații între 104 μm și 170 μm (36 participanți; 24,69% au avut valori între 131-140 μm). Valoarea diametrului venos a fost diferită pentru fiecare lot în parte. Valoare medie a diametrului arterial pentru fiecare lot este prezentată în Graficul 6.25 iar diferența statistică între loturile 1, 2 și 3 cu lotul martor este prezentată în tabelul 6.21. Nu există diferențe statistice între grupul cu TAS controlată și grupul cu TAS necontrolată.



Graficul 6.25. Valoarea medie a diametrului venular pentru loturile de studiu.

Tabelul 6.21: Valorile medii ale diametrului venos retinian cu deviația standard pentru loturile de studiu și rezultatele testelor statistice pentru verificarea diferențelor între loturile 1, 2, 3 și lotul martor. ** $p < 0,01$ vs. Martor, înalt semnificativ statistic.

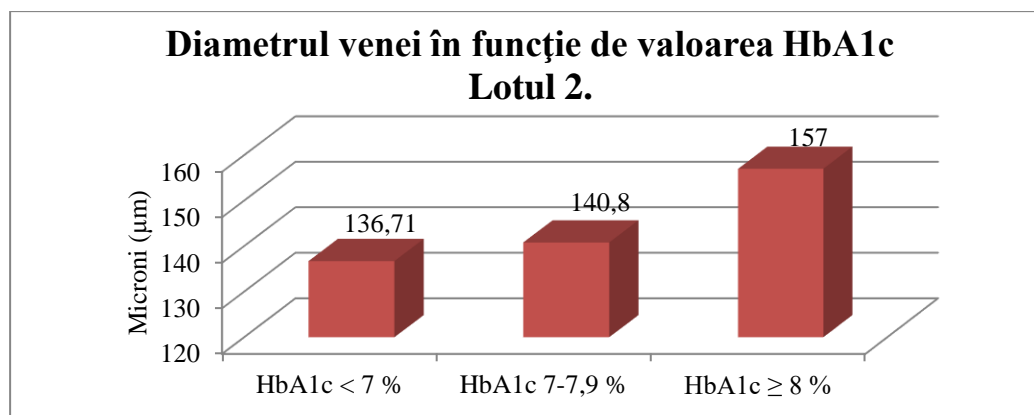
	Diametrul venos (µm)	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Semnificație (p)
Lotul 1 (HTA)	143,09 ± 11,12**	122.5	650.5	-6.06841	1.29E-09
Lotul 2 (DZ)	144,16 ± 9,86**	60.5	588.5	-5.93299	2.97E-09
Lotul 3 (HTA+DZ)	147,04 ± 8,94**	33.5	561.5	-5.90514	3.52E-09

La pacienții cu diabet zaharat există o corelație înalt semnificativă statistic, pozitivă, liniară și de intensitate mare între diametrul venei retiniene și hemoglobina glicozilă. (Coeficientul de corelație Kendall 0,686, valoarea $p < 0,001$). La creșterea HbA1c cu o unitate, diametrul venei crește, în medie, cu 8,043 µm la pacienții cu DZ (tabelul 6.24). controlul HbA1c influențează diametrul venos (graficul 6.27)

Tabelul 6.24: Modelul de regresie diametrul venos - HbA1c pentru Lotul 2. * $p < 0,05$,

Coefficients ^a						
Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	
	B	Std. Error	Beta			
1	(Constant)	82.638	10.366		7.972	.000
	HbA1C	8.043	1.346	.749	5.977	.000*

a. Dependent Variable: diametru_venă



Graficul 6.27: Variația diametrului venular în funcție de valoarea HbA1c în Lotul 2.

Conform rezultatelor din Tabelul 6.34, raportul artera/venă se corelează slab, liniar și negativ cu vârsta ($p=0,009$) și TA diastolică ($p<0,001$). Cea mai puternică corelație, de intensitate medie, se observă între acest raport și TA sistolică ($p=0,01$). Valoarea RAV scade atunci când vârsta, TA sistolică și TA diastolică cresc.

Tabelul 6.34: Corelația între raportul arteră/venă și alte variabile

	Vârsta	Sex	IMC	TA sistolică	TA diastolică	Puls
Coeficient Pearson	-.229**	-.101	-.023	-.422**	-.214*	-.094
Semnificație empirică	.009	.254	.794	.000	.015	.288

6.5 Discuții

Rezultatele obținute sunt similare cu date din literatura de specialitate.

7. Studiul II – Corelații între aspectul vaselor retiniene și modificările maculare la pacienții hipertensivi sau diabetici fără retinopatie.

7.1 Introducere

Majoritatea studiilor au demonstrat existența unui grad de arterioscleroză la nivelul arteriolelor retiniene la pacienți cu HTA (27). Studii recente au demonstrat că datorită presiunii crescute, în vasele de sânge mici apare un fenomen de autoreglare ce determină vasoconstricție ce scade perfuzia capilară la nivelul retinei (28).

Pentru mulți ani, retinopatia diabetică a fost considerată o formă de vasculopatie. Stresul osmotic dat de hiperglicemie este mecanismul fiziopatologic ce declanșează creșterea permeabilității vasculare și grade variabile de închidere capilară având ca rezultat edemul macular și ischemia (29). Studiile recente sugerează că neurodegenerarea joacă un rol important în patogeneza RD (30). Unele studii au arătat că pierderea neuronală poate să apară înaintea semnelor vizibile de modificări vasculare. Studiile pe animale au arătat că, în stadiile incipiente ale retinopatiei poate fi observată apoptoza neuronală, pierderea corpului celulelor ganglionare și reactivarea glială (31, 32). Interacțiunea dintre reglarea fluxului sanguin și activitatea neuronală este considerată a fi implicată în mecanismul fiziopatologic al RD și este descrisă ca un complex neurovascular (33, 34).

7.2 Ipoteze de studiu

Folosind SD-OCT (Cirrus HD-OCT, model 400, Carl Zeiss Meditec) am măsurat diametrele vasculare retiniene, grosimea maculară retiniană și am elaborat următoarele ipoteze de studiu:

- Hipertensiunea arterială și diabetul zaharat influențează grosimea retiniană la pacienții fără semne de retinopatie hipertensivă respectiv diabetică?
- Parametrii demografici influențează grosimea maculară retiniană?
- Modificările diametrelor vasculare se pot corela cu grosimea maculară?
- Poate OCT-ul să devină o metodă de diagnosticare a modificărilor retiniene ce preced apariția semnelor de retinopatie diabetică sau hipertensivă?
- Pot fi descrise modificări ce preced retinopatia?

7.3 Material și metodă

Acest studiu prospectiv a inclus 94 de persoane cu vârsta cuprinsă între 30 și 85 de ani, examinate în cadrul secției de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București. Studiul a fost condus după un protocol bine stabilit în perioada ianuarie – mai 2017. Criteriile de includere și excludere au fost similare cu studiul prezentat anterior.

Examenul clinic general a urmărit aceiași parametri, respectiv: vârsta, IMC, HbA1c, TAS, TAD, pulsul. Examenul oftalmologic a inclus măsurarea acuității vizuale cu cea mai bună corecție și măsurarea tensiunii intraoculare. După dilatarea adecvată a pupilei cu tropicamidă 1% am efectuat examenul biomicroscopic al polului anterior și posterior. Ulterior

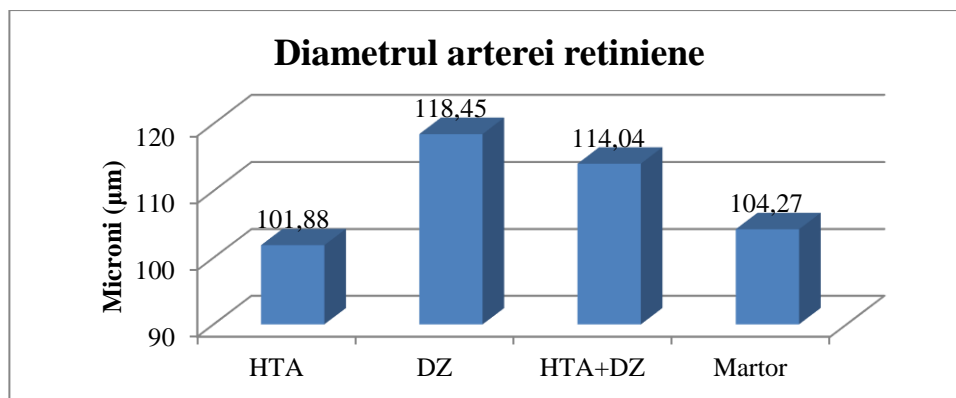
am realizat fotografiile stereoscopice de pol posterior, am măsurat diametrele vasculare și grosimea maculară folosind OCT.

Protocolul OCT pentru "grosimea maculară" a fost folosit pentru a cuantifica modificările structurale ale retinei. Acest protocol de scanare constă în șase scanări radiale de 6 mm lungime, distanțate la 30° și centrate pe fovee. Retina scanată a fost împărțită în trei domenii definite în conformitate cu studiul „Tratamentul Precoce al Retinopatiei Diabetice” (ETDRS). Aceste zone sunt: 1. fovea, cercul central cu un diametru de 1 mm; 2. zona parafoveală, un inel concentric centrat pe fovee, care are diametrul interior de 1 mm și diametrul exterior de 3 mm; 3. zona perifoveală, cu diametrul interior de 3 mm și diametrul exterior de 6 mm (35). Zonele interioare și exterioare sunt împărțite în patru cadrane: superior, nazal, temporal și inferior. Grosimea maculară a fost definită ca valoarea medie a tuturor scanărilor din fiecare cadran retinian.

7.4 Rezultatele studiului

Au fost incluși în studiu 94 de subiecți cu sau fără patologie sistemică, de rasă caucaziană, împărțiți în 4 loturi: 27 pacienți în Lotul 1 HTA, 24 pacienți în Lotul 2 DZ, 21 pacienți în Lotul 3 HTA+DZ și 22 martori sănătoși în Lotul 4. Vârsta medie a fost $58,83 \pm 10,65$ ani. Caracteristicile demografice s-au încadrat în aceleași limite cu studiul anterior.

Diametrul arterei retiniene temporale inferioare a fost mai mic în lotul de pacienți hipertensivi și mai mare în loturile cu diabet zaharat, comparativ cu lotul martor. Valorile sunt prezentate în graficul 7.15. Diametrul arterial retinian este influențat de valoarea TAS și a HbA1c. Diametrul venei temporale inferioare este mai mare în toate loturile de pacienți comparativ cu lotul martor și este influențată de valoarea HbA1c la diabetici.



Graficul 7.15: Valoarea medie a diametrului arterial retinian pentru fiecare lot de pacienți.

Am măsurat grosimea maculară în cele 9 cadrane ETDRS (valorile sunt prezentate în tabelul 7.1). Grosimea maculară este semnificativ mai mică în regiunea foveală dar nu și în restul cadranelor retiniane, la pacienții cu afecțiune sistemică comparativ cu lotul martor, cu valoarea $p < 0,05$. Grosimea maculară centrală se corelează pozitiv cu valoarea TAS și a diametrului arterial retinian și negativ cu valoarea pulsului, HbA1c, diametrul venos retinian și RAV. (tabelele 7.2 și 7.3).

Tabelul 7.1: Grosimea retiniană medie și deviația standard pentru fiecare regiune maculară conform ETDRS. * valoarea $p < 0,05$ pentru fiecare lot comparativ cu lotul martor.

	Lotul 1 (HTA) μm, medie ± SD	Lotul 2 (DZ) μm, medie ± SD	Lotul 3 (HTA+DZ) μm, medie ± SD	Lotul 4 (martor) μm, medie ± SD
Foveea (regiunea centrală ETDRS: R1)	247,52 ± 23,41*	245,38 ± 25,74*	245,05 ± 23,54*	258,27 ± 11,19
Cercul intern (regiunea parafoveală ETDRS)				
Superior (R2)	320,19 ± 19,28	315,67 ± 22,34	323,57 ± 16,22	320,95 ± 16,15
Nasal (R3)	319,37 ± 12,2	317,29 ± 20,46	320,62 ± 18,36	321,27 ± 16,45
Inferior (R4)	314,81 ± 12,7	312,25 ± 17,26	321,24 ± 26,61	316,95 ± 15,49
Temporal (R5)	305,22 ± 17,24	304,25 ± 20,73	321,43 ± 42,50	305,91 ± 16,39
Cercul extern (regiunea perifoveală ETDRS)				
Superior (R6)	282,15 ± 15,52	277,00 ± 21,45	279,67 ± 14,63	279,09 ± 15,31
Nasal (R7)	295,52 ± 12,91	290,67 ± 18,53	294,19 ± 15,19	296,27 ± 17,44
Inferior (R8)	266,44 ± 11,95	267,92 ± 17,79	271,76 ± 24,73	271,73 ± 12,60
Temporal (R9)	261,81 ± 12,74	261,38 ± 20,58	272,76 ± 31,41	261,36 ± 12,46

Tabelul 7.2: Modele de regresie liniară pentru explicarea grosimii maculare de pe OCT central în cazul pacienților din Lotul 1 (HTA). * $p < 0,05$

Variabila	Coefficient	Eroarea standard	t	Prob.
Regiunea centrală R1	580.9814	132.9945	4.368462	0.0002
TA_sistolica	0.295252	0.154868	1.906475	0.0692*
Puls	-0.749702	0.321108	-2.334733	0.0286*
HbA1c	-56.54471	22.59291	-2.502764	0.0199*

Tabelul 7.3: Modelul de regresie al grosimii maculare în funcție de diametrul vascular pentru Lotul 1. * $p < 0,05$

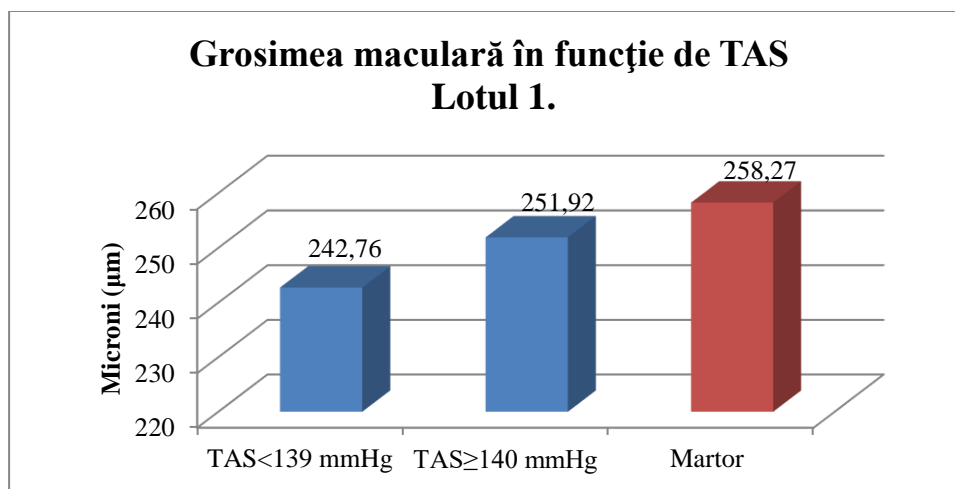
Coefficients ^a					
Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
(Constant)	1724.017	731.532		2.357	.027
1 Diametru_arteră	15.519	7.222	6.856	2.149	.042*
Diametru_venă	-10.403	5.118	-4.729	-2.033	.050*
Raport arteră/venă	-2196.285	1027.753	-6.692	-2.137	.043*

a. Dependent Variable: Regiunea centrală R1

În Lotul 1 cu HTA există diferențe între grupul cu TAS controlată și cel cu Tas necontrolată, în ceea ce privește diametrul arterial și grosimea maculară în cele 3 regiuni. (Tabelul 7.5 și graficul 7.21).

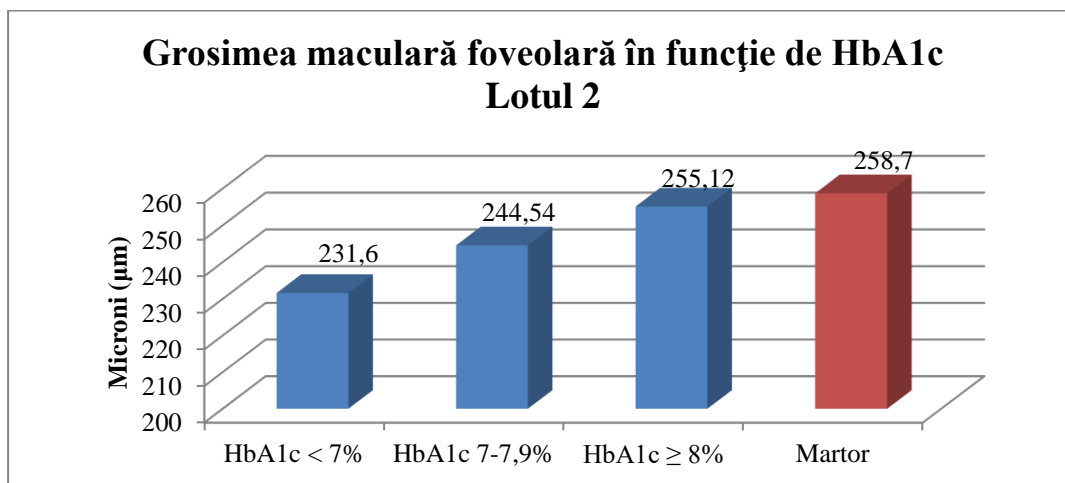
Tabelul 7.5: Grosimea retiniană medie și deviația standard din fiecare regiune maculară în funcție de controlul TAS pentru Lotul 1. * Diferența semnificativă statistic între grupuri cu $p < 0,05$. D.a. diametrul arterial.

Valoarea TAS	Foveal	Valoarea P	Parafoveal	Valoarea P	Perifoveal	Valoarea P
	μm , medie \pm SD		μm , medie \pm SD		μm , medie \pm SD	
$<139 \text{ mmHg}$ d.a. 107,23 μm	242,76 \pm 18,74	0,002*	311,44 \pm 15,54	<0,001*	276,92 \pm 18,58	<0,001*
$\geq 140 \text{ mmHg}$ d.a. 96,92 μm	251,92 \pm 26,99		318,1 \pm 16,3		276,07 \pm 19,1	



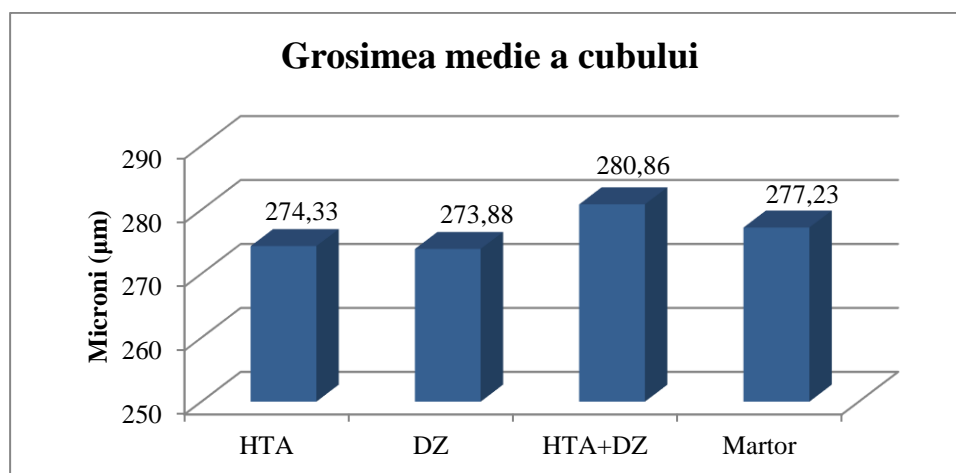
Graficul 7.21: Variația grosimii maculare centrale în funcție de controlul TAS pentru Lotul 1.

La diabetici grosimea maculară centrală este influențată de valoarea HbA1c (graficul 7.22)

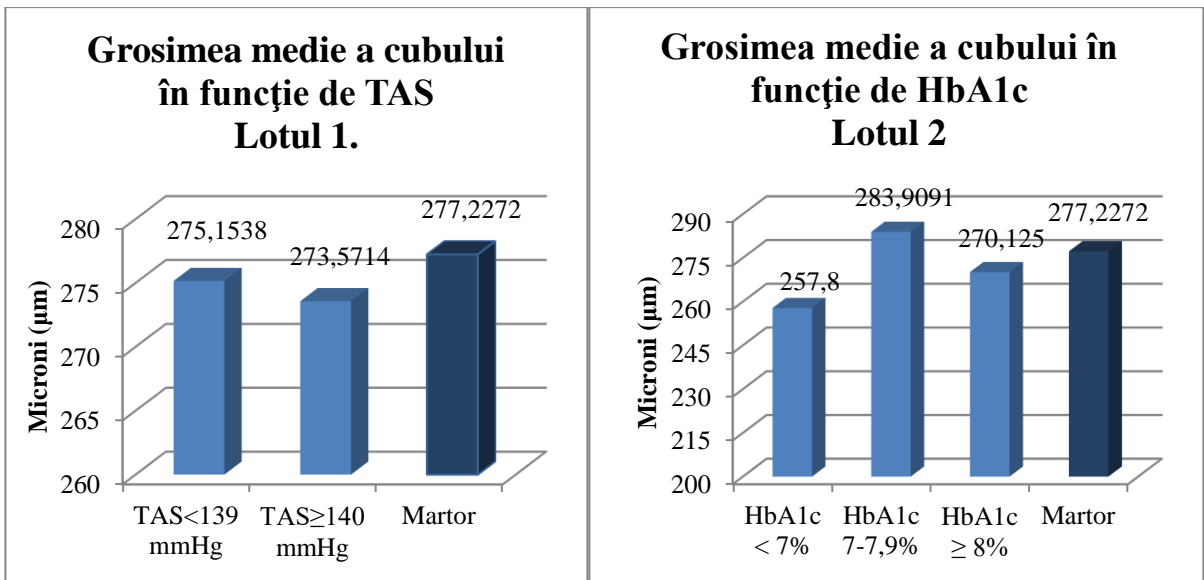


Graficul 7.22: Variația grosimii maculare în funcție de controlul glicemiei pentru Lotul 2.

Grosimea medie a cubului macular este mai mică în cazul pacienților cu hipertensiune arterială și a celor cu diabet zaharat comparativ cu lotul martor; grosimea medie a cubului este mai mare în cazul lotului cu patologie asociată HTA+DZ comparativ cu lotul martor, dar fără semnificație statistică (graficul 7.24). Grosimea medie a cubului macular este influențată de valoarea TAS la hipertensivi și de valoarea HbA1c la diabetici (tabelele 7.25 și 7.26).



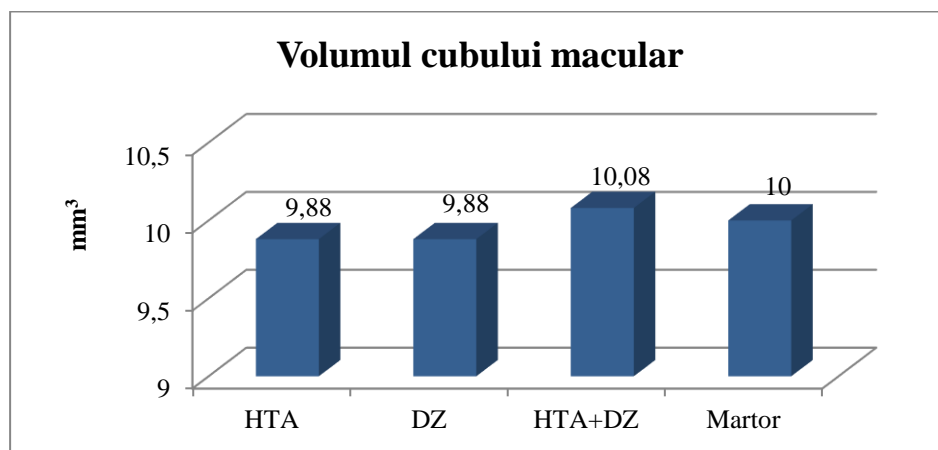
Graficul 7.24: Grosimea medie a cubului macular pentru fiecare lot de pacienți



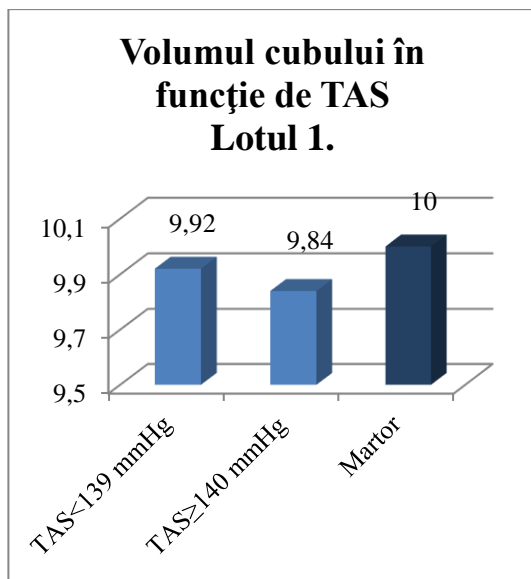
Graficul 7.25: Variația grosimii cubului macular în funcție de valoarea TAS pentru Lotul 1.

Graficul 7.26: Variația grosimii cubului macular în funcție de valoarea HbA1c pentru Lotul 2.

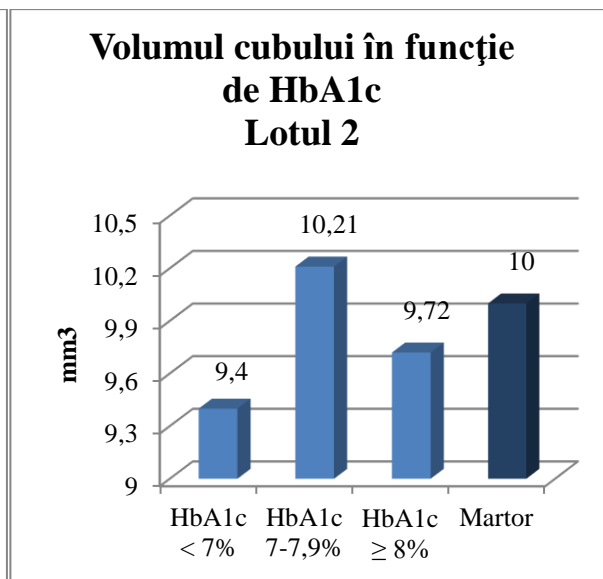
Volumul cubului macular este mai mic la pacienții cu hipertensiune arterială și la cei cu diabet zaharat comparativ cu lotul martor. La pacienții cu patologie asociată, HTA+DZ volumul cubului macular este mai mare decât la indivizii sănătoși. Valorile nu au semnificație statistică (graficul 7.27). Volumul cubului macular este influențat de valoarea TAS la hipertensivi și de valoarea HbA1c la diabetici (tabelele 7.25 și 7.26).



Graficul 7.27: Volumul cubului macular pentru fiecare lot de pacienți.



Graficul 7.28: Variația volumului cubului macular în funcție de valoarea TAS pentru Lotul 1.



Graficul 7.29: Variația volumului cubului macular în funcție de HbA1c pentru Lotul 2.

8. Concluzii și contribuții personale

8.1 Concluzii generale

1. Diametrul vascular retinian este influențat de indicele de masă corporală, astfel diametrul arterial retinian se corelează negativ cu IMC la hipertensivi, iar diametrul venos retinian se corelează pozitiv cu IMC la martori. Pacienții supraponderali și obezi au risc de arterioscleroză asociată cu dilatare venoasă.
2. Greutatea corporală crescută, exprimată prin indicele de masă corporală, reprezintă o problemă importantă de sănătate publică. Jumătate din participanții la studiu au fost supraponderali și o treime au prezentat obezitate.
3. Pacienții cu diabet zaharat sau cei cu patologie combinată au avut un IMC mai mare decât cei sănătoși. Această concluzie susține ipoteza conform căreia obezitatea este implicată în fiziopatologia diabetului.
4. Vârsta medie a fost mai mare la pacienții cu patologie sistemică comparativ cu cei sănătoși. Pacienții vârstnici au probabilitate mai mare de a avea o patologie sistemică asociată prin cumularea factorilor de risc.

5. Diametrele vasculare retiniene se corelează cu vârsta pacienților, astfel: la bărbați diametrul arterial retinian scade cu vârsta iar la femei crește până în decada a 7-a apoi scade; diametrul venos retinian crește cu vârsta, iar din decada a 7-a începe să scadă.

6. Valoarea medie a tensiunii arteriale sistolice este mai mare la pacienții hipertensivi și crește dacă pacientul are și diabet zaharat.

7. La hipertensivi diametrul arterial retinian se corelează liniar și negativ cu valoarea tensiunii arteriale. La pacienții cu TAS necontrolată, cu valori >140 mmHg diametrul arteriolar scade semnificativ, comparativ cu cei cu TAS <140 mmHg sau cei sănătoși.

8. Controlul valorilor glicemice exprimat prin valoarea HbA1c este mai slab la pacienții diabetici și scade în cazul în care pacientul asociază și valori tensionale crescute.

9. La diabetici diametrul vascular retinian se corelează liniar și pozitiv cu valoarea HbA1c. Pacienții diabetici cu valori glicemice ridicate (HbA1c $>8\%$), au atât diametrul arteriolar cât și cel venular retinian crescut semnificativ comparativ cu cei cu HbA1c $<7\%$.

10. În lotul de pacienți cu patologie asociată HTA+DZ, diametrul venos retinian se corelează negativ cu IMC și pozitiv cu HbA1c, TAS și TAD.

11. Raportul arteră/venă se corelează liniar și negativ cu TAS, TAD și vârsta.

12. Nu există diferențe semnificative statistic între valorile diametrelor vasculare la femei și bărbați.

13. Diametrul arterial retinian se corelează liniar, pozitiv și cu intensitate mare cu diametrul venos și cu raportul arteră/venă.

14. Grosimea retinei în cadranul central macular (foveal) este semnificativ mai scăzută la pacienții cu patologie sistemică decât la martori. În restul cadranelor maculare nu există diferențe semnificative.

15. La hipertensivi grosimea foveală se corelează cu TAS, pulsul, HbA1c, diametrul arteriolar și diametrul venular. Grosimea maculară centrală scade dacă diametrul arterial retinian scade și diametrul venos retinian crește.

16. Grosimea maculară din cadranele parafoveale și perifoveale se corelează negativ cu pulsul la pacienții diabetici.

17. Nu există diferențe între loturi în ceea ce privește grosimea medie a cubului macular și volumul cubului macular. Volumul cubului și grosimea medie a cubului scad odată cu creșterea vârstei și cresc cu creșterea TAS.

18. La hipertensivi, controlul TAS influențează grosimea maculară. Astfel, pacienții cu TAS >140 mmHg au diametrul arterial retinian, volumul cubului și grosimea medie a cubului mai scăzute decât cei cu valori tensionale în limite normale. Grosimea maculară foveală la cei cu TAS >140 mmHg este sub valorile martorilor dar mai mari decât la cei cu TAS <140 mmHg.

19. La diabetici, valoarea hemoglobinei glicozilate se corelează cu grosimea maculară. Pacienții cu HbA1c < 7% au grosimea maculară centrală, grosimea medie a cubului și volumul cubului semnificativ mai mici decât lotul de control. La cei cu control glicemic slab (HbA1c >8%) vasele retiniene sunt dilatate și grosimea maculară centrală, volumul cubului și grosimea medie a cubului macular sunt crescute dar la valori mai mici decât la martori.

20. OCT-ul poate fi ușor folosit pentru a măsura calibrul vascular retinian și reprezintă o alternativă la clasificarea retinopatiei hipertensive ce folosește imaginea de fund de ochi. De asemenea, măsurarea diametrului vascular retinian este utilă în cazul pacienților diabetici.

21. De asemenea, OCT-ul prin analiza structurilor retiniene din punct de cantitativ, oferă date importante despre modificările grosimii maculare la pacienții cu hipertensiune arterială și diabet zaharat, ce apar în stadiile inițiale în care nu există modificări obiectivabile oftalmoscopic.

22. Depistarea modificărilor vasculare și structurale retiniene la pacienții cu HTA și DZ poate orienta clinicianul către o conduită terapeutică adecvată și specifică fiecărui pacient.

8.2 Contribuții personale

Majoritatea autorilor au pus accent pe modificările vasculare ce apar la pacienții hipertensivi și pe modificările calitative ce apar în cadrul retinopatiei diabetice. Prin această lucrare de doctorat am reușit să demonstrez că există o serie de modificări în structura retinei și în ceea ce privește aspectul vaselor retiniene la pacienții hipertensivi și diabetici, ce apar înaintea semnelor de retinopatie.

Următoarele considerente au contribuit la originalitatea prezentei lucrări:

- Urmărirea și obiectivarea modificărilor vasculare retiniene ce apar la pacienții cu diabet zaharat înainte de semnele clinice evidente de retinopatie diabetică,
- Urmărirea și evidențierea modificărilor în structura și grosimea maculară ce apar la pacienții hipertensivi și la cei diabetici înainte de semnele obiective caracteristice retinopatiei hipertensive respectiv diabetice,

– Demonstrarea utilității și avantajelor folosirii OCT ca metodă de screening a modificărilor vasculare și structurale retiniene din stadiile asimptomatice ale retinopatiei, nu doar pentru diagnostic și urmărirea eficacității tratamentului în stadiile avansate,

– Atragerea atenției asupra importanței unei bune colaborări între diferite specialități medicale și asupra utilității examenului oftalmologic la toți pacienții nou diagnosticați cu HTA sau DZ și eventual introducerea în practica medicală a unei fișe de monitorizare a pacientului hipertensiv sau diabetic,

– În România nu există studii care să evidențieze modificările vasculare retiniene ce apar la pacienții diabetici și nici studii privind grosimea maculară la pacienții hipertensivi sau diabetici fără retinopatie.

Rezultatele obținute ne pot orienta către studii viitoare precum:

– Studii pe loturi mai mari de pacienți sănătoși care să evidențieze corelațiile dintre calibrul vascular retinian și factorii demografici precum: vârstă, sex, IMC, tensiune arterială, glicemie, dislipidemie, fumat, consum de alcool și medicamente administrate. Eventual evidențierea modului prin care aspectul vaselor retiniene poate prezice riscul de apariție al hipertensiunii arteriale sau diabet la pacienții sănătoși.

– Studii viitoare pe pacienți hipertensivi care să evidențieze modificările stratului coriocapilar și influența hipertensiunii arteriale asupra circulației coroidiene.

– Elaborarea unor protocoale de cercetare care să măsoare grosimea individuală a fiecărui strat retinian la pacienții cu diabet zaharat și grosimea stratului de fibre nervoase la nivelul discului optic pentru a localiza sediul leziunilor ce apar în stadiile incipiente ale bolii.

Bibliografie selectivă

(selectate din cadrul celor 315 note bibliografice ale tezei)

1. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. 1999.
2. Dorobantu M, Tautu OF, Dimulescu D, Sinescu C, Gusbeth-Tatomir P, Arsenescu-Georgescu C, et al. Perspectives on hypertension's prevalence, treatment and control in a high cardiovascular risk East European country: data from the SEPHAR III survey. *Journal of hypertension*. 2018;36(3):690-700. Epub 2017/10/17.
3. W.H.O. Global report on Diabetes. 2016.
4. Federatia-Asociatiilor-Diabeticilor-din-Romania. 2016.
5. O'Connor PM, Zucker CL, Dowling JE. Regulation of dopamine release from interplexiform cell processes in the outer plexiform layer of the carp retina. *Journal of neurochemistry*. 1987;49(3):916-20. Epub 1987/09/01.
6. Sharma RK, Ehinger B.E.J, . Development and structure of the retina. Kaufman P.L, Alm A, (eds) *Adler's Physiology of the eye*, 10th edn, Mosby, St. Louis. 2003.
7. FitzGerald M.J.T FM. *Human embryology*. London: W.B. Saunders Company; 1994.
8. Sterling P. Deciphering the retina's wiring diagram. *nature neuroscience*. 1999;2(10):851-3.
9. Hogan MJ AJ, Wedell JE. *Histology of the human eye*: Philadelphia: WB Saunders; 1971.
10. Spitznas M. Anatomical features of the human macula. *Current diagnosis and management of chorioretinal diseases*, 279.1977.
11. *Ophthalmology AAO. Fundamentals and Principles of Ophthalmology, Ocular Development* 2011. 113-64 p.
12. Oyster C. Blood supply and drainage (Chapter 6). In: Oyster, C. (ed.) *The Human Eye – Structure and Function*,: Sinauer Associates, Sunderland, Massachusetts; 1999.
13. Cunha-Vaz JG. The blood-retinal barriers. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 1976;41(2):287-327. Epub 1976/10/15.
14. Quillen A. D BBA. *Clinical Retina*: American Medical Association; 2002.
15. Rizzoni D, Palombo C, Porteri E, Muiesan ML, Kozakova M, La Canna G, et al. Relationships between coronary flow vasodilator capacity and small artery remodelling in hypertensive patients. *Journal of hypertension*. 2003;21(3):625-31. Epub 2003/03/18.
16. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *Journal of hypertension*. 2001;19(5):921-30. Epub 2001/06/08.
17. Sun C, Wang JJ, Mackey DA, Wong TY. Retinal vascular caliber: systemic, environmental, and genetic associations. *Surv Ophthalmol*. 2009;54(1):74-95. Epub 2009/01/28.
18. Stana D, Iancu R, Leasu C, Popescu V, Dumitrescu A, Gradinaru S. The role of Spectral Domain Optical Coherence Tomography in monitoring uncontrolled hypertensive type 2 diabetic patients. *Journal of medicine and life*. 2014;7 Spec No. 4:65-7. Epub 2014/01/01.

19. Dumitrescu AG, Istrate SL, Iancu RC, Guta OM, Ciuluvica R, Voinea L. Retinal changes in diabetic patients without diabetic retinopathy. *Romanian journal of ophthalmology*. 2017;61(4):249-55. Epub 2018/03/09.
20. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia*. 2000;2(1-2):9-25. Epub 2000/08/10.
21. Voineagu V, Titan E, Ghita S, Boboc C, Todose D. *Statistica. Baze teoretice si aplicatii. Economica, Bucuresti*. 2007.
22. Groebner DF, Shannon PW, Fry PC, Smith KD. *Business statistics: Pearson Education*; 2008.
23. Suzuki Y. Direct measurement of retinal vessel diameter: comparison with microdensitometric methods based on fundus photographs. *Survey of ophthalmology*. 1995;39 Suppl 1:S57-65. Epub 1995/05/01.
24. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wang Q. Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(1):92-8. Epub 1994/01/01.
25. Klein R, Klein BE, Moss SE. The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature: the Beaver Dam Eye Study. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1997;95:329-48; discussion 48-50. Epub 1997/01/01.
26. Dumitrescu AG, Voinea L, Badarau IA, Paun VA, Schowe M, Ciuluvica R. Update on retinal vascular caliber. *Romanian journal of ophthalmology*. 2017;61(3):171-80. Epub 2018/02/17.
27. Leishman R. The eye in general vascular disease: hypertension and arteriosclerosis. *The British journal of ophthalmology*. 1957;41(11):641-701. Epub 1957/11/01.
28. Klein R, Myers CE, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Wong TY, et al. Relationship of blood pressure and other factors to serial retinal arteriolar diameter measurements over time: the beaver dam eye study. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(8):1019-27. Epub 2012/08/16.
29. Gabbay KH. Hyperglycemia, polyol metabolism, and complications of diabetes mellitus. *Annual review of medicine*. 1975;26:521-36. Epub 1975/01/01.
30. Simo R. Neurodegeneration as an early event in diabetic retinopathy. *Endocrinologia y nutricion : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion*. 2011;58(5):211-3. Epub 2011/05/03.
31. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *The Journal of clinical investigation*. 1998;102(4):783-91. Epub 1998/08/26.
32. Park SH, Park JW, Park SJ, Kim KY, Chung JW, Chun MH, et al. Apoptotic death of photoreceptors in the streptozotocin-induced diabetic rat retina. *Diabetologia*. 2003;46(9):1260-8. Epub 2003/08/05.
33. Simo R, Hernandez C. Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(1):23-33. Epub 2013/11/05.
34. Stefanescu AM, Gradinaru SL, Tugui A, Ciuluvica R. [Headache--from an ophthalmic point of view]. *Oftalmologia*. 2011;55(3):30-7. Epub 2011/01/01. Cefaleea--abordare din punct de vedere oftalmologic.
35. Zhang Y, Huang H, Wei S, Gong Y, Li H, Dai Y, et al. Characterization of macular thickness changes in Leber's hereditary optic neuropathy by optical coherence tomography. *BMC Ophthalmol*. 2014;14:105. Epub 2014/09/03.

