

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “CAROL DAVILA”
BUCUREȘTI**

FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ



**REZUMAT
TEZA DE DOCTORAT
ROLUL HTA ÎN EVOLUȚIA
RETINOPATIEI DIABETICE**

Conducător de doctorat

PROF. UNIV. DR. LILIANA MARY VOINEA

Student-doctorand

DR. DANIELA STANA

BUCUREȘTI, 2017

CUPRINS TEZĂ DOCTORAT

MULȚUMIRI.....	pag 4
INTRODUCERE.....	pag 6
LISTA ABREVIERILOR.....	pag 8
PARTEA GENERALĂ.....	pag 10
NOȚIUNI DE ANATOMIE, EMBRIOLOGIE ȘI FIZIOLOGIE A RETINEI.....	pag 11
RETINOPATIA HIPERTENSIVĂ.....	pag 19
HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ-GENERALITĂȚI.....	pag 19
CLASIFICAREA RETINOPATIEI HIPERTENSIVE.....	pag 20
PATOLOGIA RETINOPATIEI HIPERTENSIVE.....	pag 20
RETINOPATIA DIABETICĂ.....	pag 26
DIABETUL ZAHARAT – GENERALITĂȚI.....	pag 26
CLASIFICAREA RETINOPATIEI DIABETICE.....	pag 26
PATOLOGIA RETINOPATIEI DIABETICE	pag 31
IMAGISTICA ÎN AFECȚIUNILE RETINIENE	pag 36
PARTEA SPECIALĂ	pag 41
ROLUL SPECTRAL DOMAIN OCT (SD-OCT) ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU DIABET ZAHARAT TIP 2 NECONTROLAT ȘI HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ.....	pag 42
VARIABILITATEA EDEMULUI MACULAR DIABETIC CORELAT CU RETINOPATIA HIPERTENSIVĂ LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT ȘI HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ.....	pag 67
STUDIUL ZONEI FOVEOLARE AVASCULARE PRIN ANGIOGRAFIE OCT ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 2 CORELAT CU HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ NECONTROLATĂ.....	pag 81
CORELAȚII ÎNTRE HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ȘI EVOLUȚIA RETINOPATIEI DIABETICE LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2.....	pag 90
CONCLUZII.....	pag 99
REFERINȚE.....	pag 101
ARTICOLE PUBLICATE.....	pag 112

INTRODUCERE

Se estimează că incidența diabetului la nivel global va crește dramatic, de la 171 de milioane la 366 milioane în 2030[1, 2]. Frecvența diabetului de tip 1 este mică în raport cu diabetul de tip 2, care reprezintă aproximativ 90% dintre toate cazurile de diabet din lume[3]. Una dintre cauzele majore de orbire în rândul populației active este edemul macular diabetic (EMD), factorii de risc ai acestuia fiind, uneori, dificil de gestionat[2]. Edemul macular diabetic este o îngroșare a retinei centrale, ori a maculei, și se asociază cu pierderea acuității vizuale în timp, la pacienții cu retinopatie diabetică.

În urmă cu 30 de ani, ETDRS -Early Treatment Diabetic Retinopathy Study a concluzionat ca EMD, diagnosticat prin fotografierea stereoscopică a fundului de ochi, duce la pierdere moderată din vedere la unu din patru diagnosticați, în decurs de trei ani[2, 4]. În prezent, cea mai bună recomandare pentru pacienții diabetici este să-și mențină glicemia, indicată de HbA1c, sub control, pe cât posibil mai aproape de limitele normale ($< 6.4\%$). Acest lucru a fost dovedit de Trialul Controlul diabetului și complicațiile, desfășurat între 1983 și 1993, pe diabetici de tip 1, unde consecințele valorilor strânse ale glicemiei s-au manifestat după mai mulți ani. Într-un mod similar, la diabetul de tip 2, Studiul prospectiv pe diabet UK, a demonstrat că menținerea unei glicemii aproape de normal poate proteja semnificativ împotriva progresiei retinopatiei diabetice[2, 5].

Hiperglicemia a fost analizată în multe studii despre retinopatia diabetică, deși este evident că și dislipidemia este un factor de risc și că regularizarea lipidelor sangvine ar trebui considerată ca un mijloc eficient de a opri progresia acestei complicații.[2, 6]

Studiul Hoorn a identificat dislipidemia ca un factor clar de risc adițional la pacienții diabetici. Acest lucru este arătat de trialuri clinice ca FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering în Diabetes) [2, 7, 8] și ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk în Diabetes), care evaluează rolul fenofibratului și, respectiv, simvastatină + fenofibrat[2, 9].

Studiul Prospective Diabetic UK a subliniat importanța tensiunii sangvine ca și cea a hiperglicemiei în retinopatia diabetică[2, 5]. Studii mai recente, ca META-EYE (Meta-Analysis for Eye Disease) au demonstrat prevalența retinopatiei diabetice la cei cu tensiune arterială normală au demonstrat o prevalență de 5.5% a retinopatiei diabetice la persoanele cu tensiune normală, comparativ cu 10.6%, la cele cu hipertensiune ($>140/90$ mmHg sau deja aflate pe medicație antihipertensivă)[10]. S-a stabilit că pacienții diabetici trebuie să evite hipertensiunea sistemică pentru că exacerbează apariția și progresia retinopatiei [2, 11].

Gestionarea corectă a diabetului implică reducerea nivelului trigliceridelor. Hipertrigliceridemia ușoară, observată în mod uzual la tipul 2 de diabet, este legată, probabil, de prezența obezității centrale și a rezistenței la insulină.[11-21].

Hipertensiunea necontrolată s-a dovedit a fi de asemeni un factor de risc pentru dezvoltarea obstrucției de ram venos și hemoragie vitreană la pacienți cu retinopatie diabetică silențioasă . Mulți dintre acești pacienți pot avea hipertensiune ocultă, care nu a fost detectată la examenul clinic standard. Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale pe douăzeci și patru este un test clinic util și potențial de salvare a vederii, care poate detecta hipertensiune necontrolată, în special hipertensiune nocturnă, în acest grup de pacienți. Rezultatele acestui test au implicații importante de tratament care pot ajuta la prevenirea sau minimizarea altor complicații sistemice[22].

Pe de alta parte, mecanismul fiziopatologic al leziunilor microcapilare retiniene în diabet nu este complet elucidat și există studii care înfirmă existența unei diferențe majore între cei cu hipertensiune arterială necorectată și pacienții la care tensiunea arterială este menținută la valori normale[22, 23].

Obiectivul general al lucrării de față constă în a oferi soluții noi pentru identificarea mecanismelor ce stau la baza evoluției uneori fulminante a retinopatiei diabetice la pacientul ce asociază hipertensiune arterială sistemică necontrolată.

Preocuparea de a obține beneficii rapide pentru pacienți, a devenit principalul meu obiectiv în cadrul doctoratului cu stabilirea unor metode paraclinice imagistice cu impact asupra elucidării factorilor de risc în progresia retinopatiei diabetice.

Îngrijirea eficientă a persoanelor cu diabet zaharat trebuie realizată de o echipă multidisciplinară care să includă un medic specialist diabetolog, un medic specialist chirurg (generalist/vascular), un medic de familie și nu în ultimul rând un medic specialist oftalmolog care să poată efectua OCT/OCTA pentru diagnosticul precoce al retinopatiei diabetice (una din cauzele majore de orbire în rândul populației active este edemul macular diabetic).

Este nevoie ca toți partenerii să-și alinieze eforturile pentru implementarea unor ghiduri privind managementul și prevenția retinopatiei diabetice. Scopul final fiind scăderea morbidității, creșterea impactului socio-economic și creșterea suportului pentru îngrijirea pacienților cu retinopatie diabetică.

PARTEA GENERALĂ

ANATOMIA RETINEI

Retina este o membrană fină care tapetează suprafața internă a globului ocular, un țesut neurosenzorial. Este specializată în captarea razelor luminoase și transmiterea informațiilor vizuale către sistemul nervos central. Se caracterizează prin prezența celulelor în alt specializate, fotoreceptori care reacționează la semnalele luminoase. Densitatea acestor celule face ca aspectul retinei să varieze de la centru spre periferie. Vascularizația acesteia este furnizată de un sistem arterial propriu format din artera centrală retiniană și de vecinătatea cu coriocalilarele[24].

Embriologie

Retina, element esențial al viitorului glob ocular, se așează în poziție pe tot parcursul vieții embrionare. [25]. Ea se formează din tubul neural deci are origine ectodermică, apărând între zilele 27-28 de sarcină[26]. Din punct de vedere embriologic, diferențiem două părți ale retinei: epiteliul pigmentar și neuroepiteliul sau retina senzorială[27, 28].

Macroscopic

Membrană senzorială cu rolul de a fi stimulată de razele luminoase, retina formează tunica internă a globului ocular și acoperă toată suprafața acestuia aflată între papilă și ora serrata. Mai departe, se prelungește pe corpul ciliar și iris, dar rudimentar, această parte neavând capacitate fotoreceptoare[29, 30].

Retina este o membrana fină, de culoare roz, transparentă, bine vascularizată. Aderă puternic la cele două zone, papilă și ora serrata, între care tapetează coroida. Prin intermediul stratului ei extern, epiteliul pigmentar, este solidară cu coroida[25, 31, 32]. Apariția unei situații patologice, ca o decolare de retină, nu va separa retina de coroidă ci stratul epiteliului pigmentar de restul retinei, redeschizând spațiul embriologic dintre cele două straturi ale acesteia, intern și extern. Pe partea internă, retina se află în contact cu vitrosul prin intermediul membranei hialoide. La nivelul bazei vitrosului, înainte de ora serrata, retina și vitrosul au aderențe semnificative[31, 33, 34].

Topografia retinei

Retina are două zone mari.

Retina centrală are un diametru de 5-6 mm și este situată la polul posterior al globului ocular, în zona dintre arterele temporale (superioară și inferioară). Cuprinde foveola, fovea și regiunea maculară[32, 35, 36].

Foveola este o depresiune centrală a foveei, situată la două diametre papilare în partea temporală a papilei. Are un diametru de 150 μ m[26].

Macula este o zonă de formă elipsoidală de 1,5 mm lungime și 1 mm înălțime. Conține în centru foveola și clivusul care mărginește depresiunea foveolară. Aspectul său gălbui este dat de un pigment xantofil. Capilarele retiniene se opresc la 200 μ de centrul foveolei, delimitând astfel o arie avasculară centrală (FAZ, Figura 1)) cu diametrul de 400 μ [24, 37].

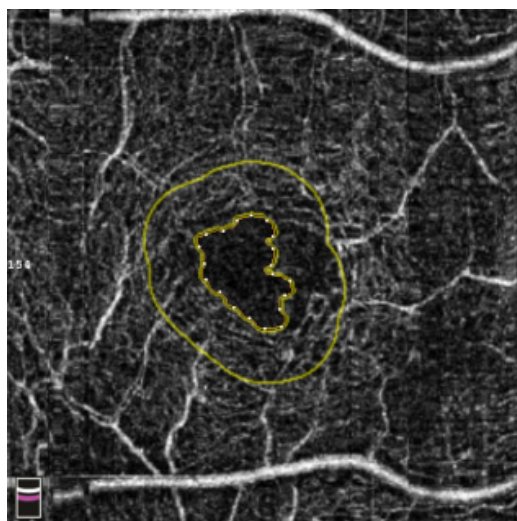


Figura 1. Aspect angio -OCT al regiunii foveolare avasculare (FAZ) la un pacient cu diabet zaharat tip 2 și HTAE

Regiunea maculară este formată din fovee împreună cu regiunile para și peri-foveolară care mărginesc fovea.

Retina periferică, după Duke-Elder, se clasifică în mod clasic în 4 zone [38-40].

- periferia apropiată, în contact cu polul posterior, cuprinde 1,5 mm
- periferia intermediară care măsoară 3 mm
- periferia îndepărtată care se întinde pe 9-10 mm în partea temporală și pe 16 mm în partea nazală
- ora serrata sau periferia extremă are 2, 1 mm temporal și 0, 8 mm nazal.

Grosimea retinei variază în funcție de regiune[25]:

- la nivelul foveolei e foarte subțire ($130\ \mu$);
- la nivelul clivusului se îngroașă mult, $410\ \mu$;
- la periferie, are tendința de a se reduce progresiv dinspre posterior spre anterior, $180\ \mu$ la ecuator și $100\ \mu$ la ora serrata[41, 42].

Histologia și fiziologia retinei

Din punct de vedere histologic, retina umană are 10 straturi. Dinspre interior către exterior (Figura 2):

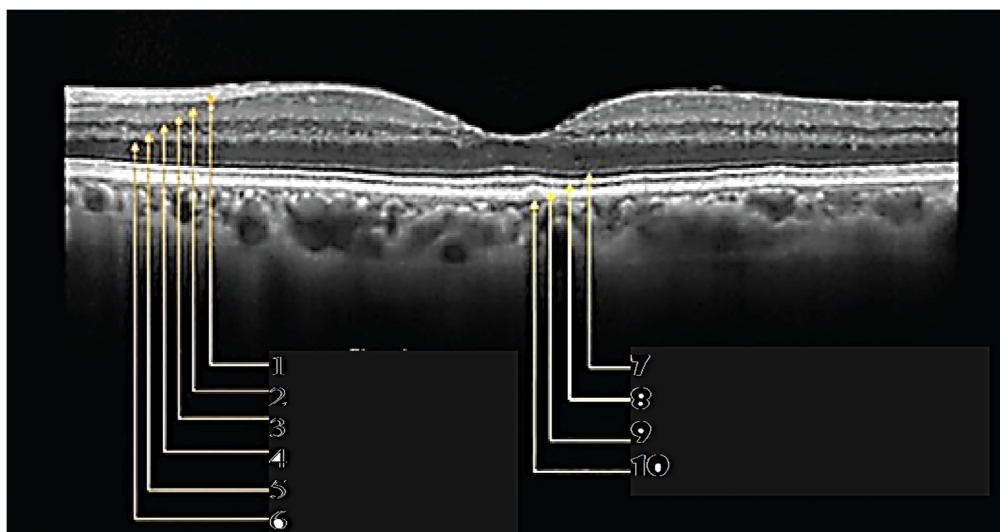


Figura 2. Aspect OCT al maculei (efectuat cu Avanti RTVue XR System, Optovue, Inc., Fremont, CA, USA) modul 3 D Macular Mapping. Stratificarea la nivel macular al straturilor retinei

1. membrana limitantă internă; 2. stratul fibrelor optice; 3. stratul celulelor ganglionare; 4. stratul plexiform intern; 5. stratul nuclear intern; 6. stratul plexiform extern; 7. stratul nuclear extern; 8. membrana limitantă externă; 9. stratul fotoreceptorilor: conuri și bastonașe; 10. epiteliul pigmentar.

Vascularizația retiniană se compune dintr-un sistem dublu[43]:

- coriocapilarele, care vascularizează straturile externe și fotoreceptorii, joacă un rol fundamental în vascularizația foveolară
- un sistem arterial intraretinian format din ramurile arterei centrale retiniene, care asigură aportul sangvin pentru straturile interne. Arterele cilioretiniene își pot aduce și ele aportul.

Vascularizația straturilor externe e asigurată de coriocalilare prin intermediul membranei Bruch. Aceste coriocalilare formează un singur strat de capilare cu un diametru de 12 μ , la nivelul macular, până la 200 μ , la nivelul orei serrata. Asigură ramificații posterior, arterele ciliare scurte, și anterior, arterele recurente ale marelui cerc arterial al irisului.[44] (Tabel 1). Vascularizația straturilor interne este compusă, în principal, de artera centrală a retinei și, accesoriu, de arterele cilioretiniene, inconstante. în mod obișnuit, artera centrală a retinei se divide în două ramuri imediat după emergența din papilă, superioară și inferioară, care se divid la rândul lor, astfel rezultând patru ramuri: două artere temporale, superioară și inferioară, și două artere nazale, superioară și inferioară[45].

Arterele și arteriolele retiniene se ramifică în capilare, continue, fără fenestrații, diferite de coriocalilare[45, 46].

Drenajul venos este asigurat, în principal, de către vena centrală retiniană. Venulele de calibru mic, 1-2 μ , au traiect centripet de la ora serrata la papilă, formând vene de calibru din ce în ce mai mare care se varsă în 4 trunchiuri: venele temporale superioare și inferioare și venele nazale superioare și inferioare. Cele două ramuri superioare formează vena superioară iar ramurile inferioare formează vena inferioară, acestea unindu-se pentru a forma vena retiniană, la nivelul papilei[45, 46].

Astfel format, trunchiul venos central se așează pe flancul temporal al arterei centrale retiniene și împreună cu aceasta intră în nervul optic, ieșind în același timp, câteodată mai devreme, intrând în sinusul cavernos, izolată sau împreună cu vena oftalmică superioară, câteodată în vena oftalmică mijlocie[47].

Tabelul 1. Dimensiunile vaselor retiniene masurate angio-OCT [48]

Vasele retiniene	Dimensiuni
Artera centrala a retinei	0.3 mm
Arteriolele retiniene	<20 μ m
Venulele retiniene	<20 μ m
Capilarele retiniene	<6 μ m
Venulele de calibru mic	1-2 μ

Fiziologia vaselor retiniene

Vasele retiniene formează un sistem vascular înalt diferențiat, ale cărui principale caracteristici sunt impermeabilitatea macromoleculelor (bariera hemato-retiniană internă) și

autoreglarea debitului sanguin. Această barieră se constituie datorită prezenței joncțiunilor strânse între celulele endoteliului capilar. Rețeaua vasculară retiniană este de tip terminal, nu prezintă anastomoze cu alte teritorii[49].

Imagistic, prin Scanning Laser Oftalmoscopie (SLO), putem recunoaște caracteristicile morfologice ale capilarelor perimaculare. Acestea sunt constituite din pericite și celule gliale, care le înconjoară (astrocitele din stratul fibrelor optice și celulele Muller din straturile retiniene mai profunde)[50].

Bariera hemato-retiniană internă are două elemente: bariera internă, aflată între capilarele retiniene și retina neurosenzorială, și bariera externă, aflată la nivelul epiteliului pigmentar retinian, între fotoreceptori și coriocapilare[51].

Ca particularitate, capilarele retiniene sunt formate din celule endoteliale aflate în joncțiune strânsă, fără fenestrații. Același tip de joncțiuni se mai găsesc în bariera hematoencefalică și între celulele Sertoli testiculare[52].

O altă caracteristică importantă a celulelor endoteliale retiniene este raritatea veziculelor de transport citoplasmatic.

Neovasele pre-retiniene și pre-capilare, care apar în anumite vasculopatii ocluzive, nu au BHR, fapt probat de difuziunea importantă a fluoresceinei în vitros, în timpul angiografiei.

Ruptura BHR permite trecerea anormală a constituenților plasmatici spre retină și vitros, reprezentând cauza principală de edem macular cronic. Cauza și mecanismele rupturii BHR sunt puțin cunoscute[53, 54].

Pasajul elementelor plasmaticice se poate realiza între celulele endoteliale, prin joncțiunile intercelulare, transport vezicular sau membrana plasmatică. Glucoza traversează endoteliul capilar retinian datorită unui transportor specific, GLUT 1. Nu s-a demonstrat că dispariția pericitelor sau deteriorarea membranei bazale, care apar precoce în retinopatia diabetică, sunt o cauza a rupturii BHR[55]. Prostaglandina E1 și agoniștii adenozeinei injectați în vitros pot produce ruptura BHR, prin deschiderea joncțiunilor intercelulare. Factorul VEGF are, de asemenea, proprietatea de a rupe BHR[56].

RETINOPATIA HIPERTENSIVĂ

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ -GENERALITĂȚI

Hipertensiunea arterială, boală dar și factor de risc cardiovascular frecvent, afectează structura și funcțiile cardiovasculare, accelerând ateroscleroza. Hipertensiunea este recunoscută ca fiind principala cauză a bolilor cardiovasculare. Numărul celor afectați este în creștere datorită faptului că populația îmbătrânește. La nivel mondial, aproximativ 26 % din populație, adică cca 972 milioane de oameni, au hipertensiune[57], iar prevalența acesteia este în continuă creștere, estimându-se că în 2025, datorită dezvoltării economice, să se ridice la 29%[13].

Hipertensiunea este definită ca o valoare a presiunii sistolice mai mare sau egală cu 140 mm Hg sau a celei diastolice, mai mare sau egală cu 90 mm Hg., sau utilizarea medicației cronice antipertensive.[58, 59] Prevalența hipertensiunii arteriale crește direct proporțional cu înaintarea în vârstă, totodată fiind mai mare la sexul masculin și la menopauză[60].

Hipertensiunea arterială reprezintă principalul factor pentru care pacienții se prezintă la medic acuzând dureri de cap constante, palpitații, vertij, vărsături, confuzie, vedere încețoșată, epistaxis,etc. [55, 61, 62].

Etiologia poate fi primară, idiopatică sau esențială ($\geq 80\%$) și secundară (renală, neurologică, gestațională, medicamentoasă, endocrină, stres indusă, coarctăție de aortă, apnee în somn)[63, 64].

Tensiunea arterială sistemică este dată de produsul dintre debitul cardiac și rezistența periferică[63].

Creșterea rigidității vaselor mari la subiecții vârstnici a fost identificată ca responsabilă de creșterea izolată a valorilor tensiunii arteriale sistolice[65].

Factorii recunoscuți că ar contribui la creșterea tensiunii arteriale sunt predispoziția genetică, obezitate, consumul excesiv de alcool, de sare, sedentarismul, sistemul renină-angiotensină-aldosteron, activitatea simpaticului, disfuncția endotelială, remodelarea și rigiditatea vasculară, substanțele vasoactive, răspunsul scăzut la vasodilatatori[66, 67].

Explorările de laborator recomandate sunt: glicemie à jeun, colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, trigliceride serice, potasemie recoltată fără garou, acid uric seric, creatinina serică, sumar de urină[68].

Alte examinări recomandate sunt: EKG-ul, ecocardiografia simplă și Doppler, RX toracică, proteinuria pe 24 de ore, indicele braț-glezna, toleranță la glucoză, fundul de ochi, monitorizarea Holter, viteza undei de puls[63, 66, 69].

Societatea Europeană de Hipertensiune în 2013, împreună cu Societatea Europeană de Cardiologie recomandă limitarea aportului de sodiu la 5-6 g pe zi, scăderea indicelui de masă corporală la 25 kg/m² și a circumferinței taliei sub 102 pentru bărbați și 88 cm pentru femei.[66, 68]

Tratamentul farmacologic cuprinde diuretice, blocante ale canalelor de calciu, beta-blocante, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, inhibitorii receptorilor pentru angiotensină[21, 68, 70].

CLASIFICAREA HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Clasificarea tensiunii arteriale la toți cei de peste 18 ani, conform Celui de-al VII-lea Comitet Național de Prevenție, Detecție, Evaluarea și Tratament a Hipertensiunii, este următoarea:[68] [70]

- Normală: sistolică < 120 mm Hg, diastolică < 80 mm Hg;
- Prehipertensiune: sistolică 120-139 mm Hg, diastolică 80-89 mm Hg;
- Stadiu 1: sistolică 140-159 mm Hg, diastolică 90-99 mm Hg;
- Stadiu 2: sistolică mai mare sau egală cu 160 mm Hg, diastolică mai mare sau egală cu 100 mm Hg

PATOFIZIOLOGIA RETINOPATIEI HIPERTENSIVE

Relația dintre tensiunea sistemică și incidența leziunilor retiniene de diferite forme (hemoragii, exudate, microanevrisme etc) a fost demonstrată printr-un studiu care, pe lângă măsurarea tensiunii arteriale, a analizat fundul de ochi stereoscopic prin metode standard, demonstrând subțierea/ îngustarea arterio-venoasa retinian[23, 71]

Incidența în 5 ani a retinopatiei și a subțierii arteriolare a fost mai mare la subiecții hipertensivi a căror valori presionale nu erau controlate prin tratament, comparativ cu cei

normotensivi[58]. Astfel, controlul medicamentos al tensiunii arteriale sistemice previne afectarea vasculară retiniană [72, 73].

Odată cu înaintarea în vârstă apar și modificări în structura și funcția vaselor de sânge, respectiv îngroșarea și scăderea flexibilității acestora sau disfuncția endotelială[71, 74].

Fiziologic, vârsta înaintată se asociază cu un proces de remodelare vasculară prin fibrozare și producere de material extracelular. Când aceasta se asociază și cu hipertensiunea, procesul se amplifică[75, 76].

Aceste procese sunt inițiate la nivel molecular, prin creșterea activării și expresiei metaloproteinazelor, a factorului de creștere $\beta 1$ /SMAD[77, 78], modificări în expresia galactinei-3[79], activarea căilor de semnalizare proinflamatoare și profibrotice[80]. De asemenea, se observă și o creștere a agenților vasoactivi (angiotensina II, aldosteron sau endotelina 1)[81-83].

Fenotipul vascular al unui tânăr hipertensiv este asemănător cu al unui vârstnic normotensiv, astfel că boala vasculară dată de hipertensiune este menționată ca timpurie sau prematură[59].

Scăderea elasticității vaselor precede apariția hipertensiunii arteriale. La pacienții care suferă de îmbătrânire prematură, afectarea vasculară precoce conduce la deces de cauză cardiovasculară. Fibrozarea prin creșterea depunerii de collagen și cross-linking-ul acestuia, degenerarea elastinei, necroza laminară medială, calcificarea, duc la scăderea elasticității arteriale[64, 75, 84].

Fibroza apare atât la nivelul vaselor mari cât și la nivelul celor mici, consecințele manifestându-se printr-o slabă perfuzie tisulară.[72] Factorii hipertensivi cunoscuți (SRAA, inflamația, stresul oxidativ, consumul de sare, ereditatea) amplifică afectarea vasculară legată de vârstă.[85] Acest proces poate duce la fibrozare excesivă, câteodată pornind de la nivelul arterelor mici și extinzându-se la țesutul înconjurător, ducând la cicatrizări și afectarea organului țintă[72].

RETINOPATIA DIABETICĂ

DIABETUL ZAHARAT -GENERALITATI

Diabetul zaharat (DZ) este o boală care afectează aproximativ 29 de milioane de oameni sau 9% din populația Statelor Unite și 8.5% din Europa[86], o tulburare metabolică având la bază hiperglicemia cronică, o condiție care duce la patologii diverse care includ complicații micro și macrovasculare, de tipul retinopatiei, neuropatiei, nefropatiei, cardiopatiei ischemice, bolii cerebrovasculare și bolii vasculare periferice.[4] Clasic, DZ are două etiologii, clasificate în tipul 1 și 2. În DZ de tip 1, hiperglicemia este rezultatul direct al distrugerii celulelor beta pancreatice, în timp ce în DZ de tip 2, este rezultatul rezistenței la insulină și, subsecvent, al disfuncției celulelor beta pancreatice[87].

Deși Ghidul Asociației Americane de Diabetologie, pentru diagnosticul DZ de tip 2, solicită o glicemie aleatorie > 200 mg/dl sau o glicemie a jeun > 125 mg/dl, dovezi recente sugerează că organismul suferă schimbări metabolice importante anterior apariției DZ manifest[88].

Retinopatia diabetică (RD) este o cauză importantă de deteriorare a vederii și de orbire printre cei afectați de boală. Mai mult, scăderea vederii ca rezultat al RD are un impact negativ asupra calității vieții pacienților și abilităților acestora de a gestiona cu succes boala[4].

RD se caracterizează printr-o deteriorare progresivă a retinei care, în cele din urmă, duce la orbire. Clinic, orbirea este cauzată de afectarea progresivă a microvascularizației retiniene care duce la ischemie, edem retinian și neovascularizație. Retinopatia se asociază cu ambele tipuri de DZ, fiind cauza principală a orbirii nou apărute la adulții americani[89, 90].

CLASIFICAREA RETINOPATIEI DIABETICE

RD se clasifică în două stadii: neproliferativă (RDNP) și proliferativă (RDP). Clasificarea este determinată de prezența neovascularizației retiniene. RDNP precedă, în mod obișnuit, RDP și se împarte în următoarele stadii: ușoară, moderată, severă și foarte severă. Aceste stadii sunt bazate pe probabilitatea ca retinopatia va putea progresa spre RDP[91, 92].

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) clasifică retinopatia diabetică după aspectul oftalmoscopic al retinei. (Tabelul 2).

Tabelul 2. Clasificarea ETDRS a retinopatiei diabetice [93]

Categorie		Aspect oftalmoscopic/retinofotografic
A	RDNP forma ușoară	Microanevrisme (cel puțin 1)
B	RDNP forma medie	Hemoragii și/sau microanevrisme, prezența exsudatelor moi, dilatații venoase, IRMA prezente
C	RDNP severă	Hemoragii și/sau microanevrisme în toate cadranele, dilatații venoase în două sau mai multe cadrane sau IRMA în cel puțin 1 cadran
D	RDNP foarte severă	Oricare două sau mai multe din criteriile RDNP severe
E	RDP inițială	Prezența neovaselor
F	RDP cu risc înalt	Neovascularizația discului >1/3 până la 1/4 DP cu hemoragii preretiniene/vitreene sau neovascularizație în altă parte cu hemoragii vitreene sau preretiniene.

Clinic, un pacient cu RDNP se prezintă cu anomalii microvasculare precum microanevrisme și hemoragii care afectează macula și retina posterioară. Anomaliile vasculare precum creșterea permeabilității vaselor retiniene și extravazarea seroasă contribuie la pierderea capilarelor și la ischemie subsecventă.[94] RDP este definită de prezența neovascularizației și este divizată în următoarele stadii: incipient, cu risc crescut și neovascularizație severă. [95] Răspunsul la hipoperfuzia retiniană, un mecanism de protecție maladadaptativ, constă în producția locală de factori vasoproliferativi ca factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) și factorul de creștere derivat plachetar (PDGF)[96]. Nivelele crescute de VEGF sunt corelate clasic cu stabilizarea nivelului de transcripție, factorul-1 indus de hipoxie (HIF-1)[97]. Factorii VEGF și PDGF sunt puternic asociați cu Neovascularizația prin inducerea dezvoltării de noi vase, tipic de la discul optic sau vasele retiniene. Această neovascularizație agravează în continuare distrugerea prin contribuția la dezvoltarea hemoragiei preretiniene și vitreene, fibroză, potențială decolare de retină sau orbire. Riscul de RD este în mare parte atribuit HbA1c sau duratei diabetului.[98] Multe studii au raportat că un bun control al glicemiei reduce progresia retinopatiei. Oricum, RD se poate dezvolta în ciuda unui control glicemic intensiv, subliniind că alți factori sunt implicați în fiziopatologia acesteia.[99] În plus, la pacienții cu DZ tip 1, controlul metabolic măsurat prin HbA1c și durata bolii sunt responsabili doar pentru 11% din riscul de retinopatie, lăsând 89%

altor factori. Aceste date sugerează că, pe lângă hiperglicemia cronică și durata diabetului, alți factori metabolici pot contribui la riscul total al progresiei RD.[100]

PATOFIZIOLOGIA RETINOPATIEI DIABETICE ASOCIATA HIPERTENSIUNII ARTERIALE

În afară de binecunoscutele căi biochimice care se asociază cu hiperglicemia cronică, nu s-au mai demonstrat altele care să fie importante în dezvoltarea sau progresia retinopatiei diabetice. În această afecțiune apare lezarea celulelor endoteliale, pierderea pericitelor și ruperea barierei hemato-retiniană, în special datorate hiperglicemiei cronice[101]. Aceste alterări ale microvascularizației duc la dereglarea perfuziei retiniene, astfel ochii cu retinopatie diabetică fiind și mai expuși la leziunile date de hipertensiune. Zona cea mai afectată este zona maculară, în care arcadele vasculare înconjurătoare suferă microinfarctizări cu lărgirea subsecventă a zonei FAZ (zona foveolară avasculară)[102].

Deși mecanismul exact al patogenezei leziunilor cauzate de hipertensiune în cadrul retinopatiei diabetice nu e pe deplin cunoscut, a fost presupus că o tensiune sistemică mai ridicată poate vătăma endoteliul capilarelor retiniene[103]. 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 benefic în dezvoltarea și progresia retinopatiei diabetice, reducând lezarea celulelor endoteliale, a vaselor și a țesuturilor înconjurătoare datorită hiperperfuziei[104].

Spre deosebire de controlul glicemic, rolul lipidelor în patogeneza retinopatiei diabetice este mai puțin clar. Nu există un parametru din profilul lipidic care să fie strict asociat cu incidența sau progresia retinopatiei diabetice. Totuși, s-a observat că nivelul sangvin al colesterolului total, al LDL colesterol și al trigliceridelor se asociază cu prezența exudatelor dure, deoarece exudatele retiniene sunt deseori datorate scurgerii de lipide din capilarele retiniene anormale, lucru susținut și de rezultatele noastre[2, 22, 105].

Trialuri randomizate recente sugerează că tratamentul dislipidemiei poate preveni dezvoltarea retinopatiei diabetice. Studiul ACCORD a arătat un efect benefic al tratamentului cu fenofibrati la pacienții care luau de asemenea simvastatină[106], în timp ce studiul FIELD, a arătat o reducere a progresiei retinopatiei diabetice[8].

De asemenea, studiul Steno-2 a arătat o reducere semnificativă a progresiei retinopatiei diabetice la pacienții tratați cu statine și/ sau fibrați administrați intensiv față de terapia standard.[107] Mai nou, studiul VADT a arătat o posibilă interacțiune între controlul glicemic intensiv și parametri îmbunătățiți ai profilului lipidic în cadrul reevaluărilor ulterioare, unde o reducere a progresiei retinopatiei diabetice a fost observată numai la cei care și-au controlat glicemia foarte bine și odată cu aceasta au controlat și profilul lipidic. Concluzia este că medicația hipocolesterolemiantă are un efect aditiv în controlul afecțiunii decât numai ținerea sub control a tensiunii arteriale, a glicemiei sau aplicarea tratamentului laser[108].

Rigiditatea aortică este privită ca un marker al factorilor de risc cumulativi dependenți de vascularizație. Totuși, rigiditatea aortică nu a fost demonstrată ca fiind un factor de predicție independent în dezvoltarea sau progresia retinopatiei diabetice, lucru ce diferă de neuropatia diabetică periferică[109]. Aceasta poate sugera că deși au aceiași determinanți, pot exista diferențe în ceea ce privește mecanismul fiziopatologic.

Deși nivele mai mari ale HbA_{1c} și tensiunii arteriale au fost predictive atât pentru neuropatia periferică cât și pentru dezvoltarea sau progresia retinopatiei diabetice, durata diabetului a fost asociată puternic cu dezvoltarea sau progresia retinopatiei diabetice dar nu și cu progresia neuropatiei. Durata diabetului a mai fost asociată și cu creșterea incidenței rigidității aortice și tocmai acest lucru, includerea acestuia în modelele multivariabile, i-a scăzut importanța în ceea ce privește dezvoltarea și progresia retinopatiei diabetice[110].

IMAGISTICA ÎN AFECȚIUNILE RETINIENE

Principala metoda de investigare, urmărire, evaluare sau screening a retinopatiei diabetice rămâne examinarea prin oftalmoscopie directă sau indirectă [111]. Urmărirea evolutivă însă presupune documentarea modificărilor la nivelul fundului de ochi pentru comparații ulterioare prin metode imagistice complementare, dintre care cele mai noi sunt retinofotografia wide-field și angio - tomografia în coerenta optică (OCTA)[111].

RETINOFOTOGRAFIA

Fotografierea color a fundului de ochi este cea mai utilă în managementul retinopatiei diabetice. Inițial fotografierea a fost realizată pe filme foto, metodele moderne implicând retinofotografia digitală pe care se pot realiza prelucrări speciale, magnificarea imaginii precum și posibilitatea comparării imaginilor succesive pentru monitorizarea evoluției în timp. În 2014 Asociația Americană de Diabetologie recomandă retinofotografia ca metodă de screening a retinopatiei diabetice , însă nu ca substituent al examinării oftalmologice clasice , care constituie încă golden-standardul, ci doar adjuvant[111]. Există mai multe tipuri de retinofotografie: standard, wide-field și stereoscopică[112].

ANGIOGRAFIA CU FLUORESCeinĂ

A fost introdusă inițial în practica oftalmologică în 1967 de către Gass ca o nouă metodă utilă în evaluarea vascularizației retiniene, metodă utilă în diagnosticul retinopatiei diabetice atât cea neproliferativă cât și proliferativă.[111, 113] Angiofluorografia presupune injectarea intravenosă de soluție apoasă sterilă de fluoresceină 5 %. Majoritatea fluoresceinei (80%) circulă legată de proteinele din sânge iar când este excitată cu lumina albastră de ~480 nm emite (are fluorescență) în lungimea de undă galben-verde de 525nm. Când se efectuează retinofotografia, lumina albă ce trece prin filtru de excitație albastru, determină absorbția acesteia de către moleculele de fluoresceină nelegate din arterele și venele retiniene ce vor emite lumină cu o lungime de undă mai mare în spectrul galben-verde care este preluată de cameră , fiind singura lungime de undă înregistrată.[114, 115] în retinopatia diabetică angiofluorografia poate arăta microanevrisme, zone de ischemie, IRMA sau neovascularizație retiniană.(Figura 6) Extravazarea fluoresceinei în diferiți timpi de investigație arată întreruperea barierei retiniene, utilă în diagnosticul edemului macular[116]. Metoda are însă

indicații limitate deoarece nu face parte din criteriile ETDRS privind prezența edemului macular clinic semnificativ care este un diagnostic bazat pe biomicroscopia fundului de ochi.

ULTRASONOGRAFIA (ecografia) este utilă când vizualizarea directă a structurilor intraoculare este imposibilă sau dificilă (ex. edem palpebral sever, opacități corneene, hifema, hipopion, cataractă densă, opacități vitreene). Ultrasonografia este o tehnică bazată pe aplicația undelor de ultrasunet (unde mecanice cu frecvență superioară, transmise longitudinal, pe care urechea umană nu le poate percepe) cu o frecvență superioară de 20.000 cicluri/secundă. Unda de șoc provoacă la nivelul particulelor incidente o vibrație a cărei mișcare este paralelă cu direcția de propagare a undei incidente, particulele vor oscila astfel la o frecvență determinată (unda reflectată) până când reajung la poziția inițială de echilibru. Pe măsură ce unda reflectată se întoarce înapoi către sonda de emisie se înregistrează sub forma unui semnal electric care este tradus ulterior către un monitor în imagine[117].

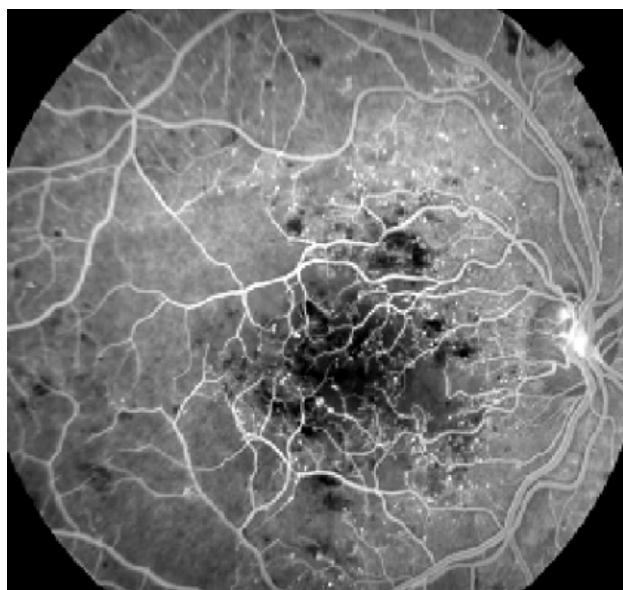


Figura 6. Angiofluorografie retiniană – fotografia standard pe 30 grade a retinei cu substanță de contrast arată zone de ischemie retiniană la un pacient cu retinopatie diabetică.

Patologia retiniană evidențiată prin examen ecografic este limitată, indicând această metodă ca o metodă de bază în examenul oftalmologic complet dacă există opacități ale mediilor care împiedică vizualizarea corectă a detaliilor polului posterior, prin ecografie vizualizându-se:

- Decolare de retină- Zvornicanin și colab menționează o rată a succesului în diagnosticul și urmărirea postoperatorie a decolărilor de retină de 82.2% până la 97.3%[118]

- Hemoragii vitreene, decolarea posterioară de vitros, exsudate vitreene – sensibilitate între 96.2% și 100% declarată de Parchand și colab[119].

TOMOGRAFIA ÎN COERENȚĂ OPTICĂ

Este o modalitate imagistică de evaluare a morfologiei retiniene la rezoluție microscopică. Debutul erei OCT a fost în 1996, de atunci progresia software a instrumentelor OCT a devenit din ce în ce mai performantă, făcând din această metodă principala modalitate de cuantificare a edemului macular iar incidența crescândă a terapiei anti-VEGF a făcut ca OCTul să devină pionul principal în managementul și urmărirea pacienților cu edem macular diabetic[120].

Principiul OCT ului este cel al emiterii rezultantei interacțiunii cu țesuturile a unei lumini ce este reflectată de țesuturile țintă, analog sunetului utilizat în ecografie. Prin trecerea unei surse luminoase prin maculă se pot obține numeroase scanări liniare în modul A ce se combină și formează o imagine liniară, asemanătoare imaginii în modul B a ecografiei, lumina reflectată fiind măsurată indirect prin interferometrie de coerenta joasă[121]. Generațiile vechi de OCT aveau spațialitate de circa 10 microni, însă prin folosirea unor surse luminoase cu lungime de undă mai mare s-au putut atinge rezoluții axiale de circa 3 microni[122]. Rezoluția transversală este însă limitată la 10-15 microni datorită aberațiilor ochiului uman. Time Domain OCT (TD-OCT) a fost prima variantă de OCT ce folosea o oglindă de referință mișcată continuu pentru a detecta semnalul OCT, actual se folosește Spectral Domain -OCT (SD-OCT) în care există un braț de referință staționar, permițând achiziția mult mai rapidă a imaginilor[120, 121, 123].

Calculul grosimii retiniene se face de către software-ul aparatului OCT care determină în mod automat straturile retiniene, generând hărți ale retinei ce pot fi măsurate comparativ cu baza de date normativă a programului, permițând urmărirea în timp a evoluției și monitorizarea tratamentului. OCT ul poate pune în evidență și alte anomalii ale retinopatiei diabetice ca exsudatele dure din stratul plexiform extern, vizualizate ca zone de hiperreflectivitate , poate detecta lichidul intra și subretinian, vizualizat ca spații cu hiporefectivitate, poate detecta chiar edemul macular subclinic.[124] OCTul poate demonstra pierderea sau distrucția altor straturi retiniene, ca stratul celulelor fotoreceptoare sau a fibrelor nervoase , ceea ce ajută la diagnosticul diferențial al scăderii de vedere la pacientul diabetic.

Este util și în diagnosticul interfeței vitreoretiniene, a membranelor epiretiniene și a tracțiunilor vitreomaculare[122, 125, 126].

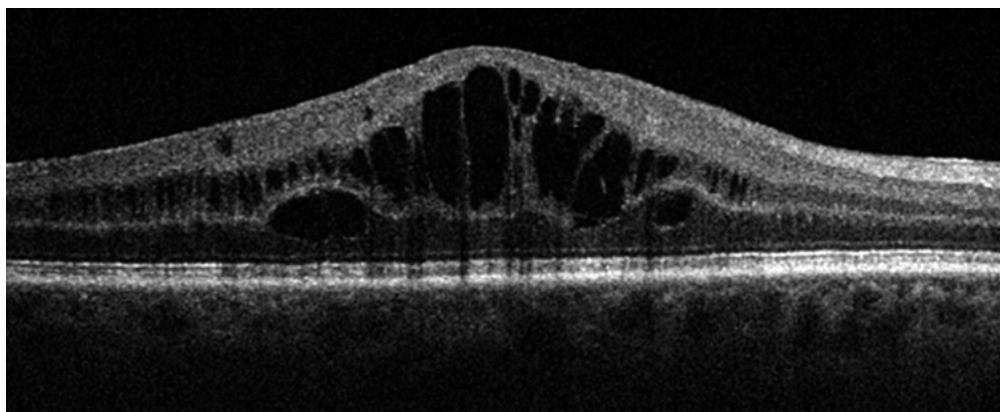


Figura 7. Imagine SD -OCT Avanti RTVue .Tomografie în coerență optică a maculei la pacient cu DZ tip 2 și edem macular

ANGIOGRAFIA OCT (OCTA)

Angiografia OCT permite vizualizarea vascularizației retiniene fără injectarea de substanță de contrast. Permite determinarea zonelor de ischemie și a anomaliilor vasculare, diferențiind astfel superior SD-OCT sau angiofluorografiei edemul macular subclinic[127]. În plus scanările se fac cu viteză mare (70,000 A-scans/sec) și oferă imagistică OCTA de înaltă densitate, asigurând astfel o îmbunătățire semnificativă a rezoluției și vizualizării periferice a vaselor de sânge din ochi. Principiul angiografiei OCT constă în faptul că sângele în mișcare poate fi distins din fundalul static prin compararea cadrelor video secvențiale pentru a determina mișcarea. Contrastul de mișcare este folosit similar în angiografia OCT pentru a deosebi fluxul din interiorul vasului față de țesut care este static[128, 129].

AngioVueHD, tehnologie lansată astăzi de către Optovue®, oferă scanări OCTA cu 73% mai multe puncte de analiză și îmbunătățește astfel rezoluția imaginii cu aproximativ 33%, permițând evaluarea în detaliu a vascularizației fine pentru eventuale modificări ale acesteia în privința depistării precoce a alterărilor în retinopatia diabetică[130, 131]. Conform N. Weheed, Profesor de oftalmologie la Școala Medicală Tufts, alături de directorul Centrului de citire a imaginilor Boston, densitatea îmbunătățită a AngioVueHD asigură o rezoluție înaltă asemănătoare cu cea a scanărilor 3x3 mm (dimensiunea folosită anterior pentru cea mai bună calitate a imaginii), dar într-un format mai mare, 6x6 mm. Ca rezultat, avem o rezoluție mult mai mare a imaginii pentru câmpul vizual de 6x6 mm, permițând o mai bună evaluare a

patologiilor caracterizate prin leziuni mari sau oblice. Imaginile OCTA ale plexului capilar superficial, plexului capilar profund, retinei exterioare și coriocapilarei pot fi afișate pentru evaluare și ajustate de către medic sau tehnician pentru o vizualizare optimă a zonei dorite în dimensiune 3D[132, 133].

AngioAnalytics îmbunătățește sistemul de imagistică AngioVue creând o hartă vizuală a fluxului sanguin retinian, furnizând date obiective cu privire la regiunile de flux sau non-flux[133, 134] :

- Zona fluxului: o regiune conturată de utilizator care oferă o suprafață totală bine definită și suprafața vaselor integrate în regiunea de interes. (Disponibil numai pentru straturile retinei externe și coroidale.)

- Zona non-flux: zona din jurul unui punct selectat de către utilizator a cărei limitele exterioare sunt definite de marginea vaselor, pentru a identifica zonele lipsite de flux.(Disponibil numai pentru straturile superioare și de adâncime ale retinei). Este utilă în identificarea zonelor de ischemie.[134]

- Densitatea vaselor sanguine: cartografierea care furnizează densitatea fluxului identificabil pentru întreaga zonă scanată, împărțită în 9 pătrate sau o hartă modificată de tip ETDRS (Disponibil numai pentru stratul superior de retină; nu sunt disponibile valori pentru retină)[135].

Studiile realizate de Freiberg și colab. arată că circumferința zonei avasculare foveolare (FAZ) este mai mare la pacienții cu diabet comparativ cu subiecții normali[102]. Într-un studiu realizat de Spade și colab. se prezintă măsurătorile FAZ la angiofluorografie și angio OCT ca fiind similare[135, 136].

PARTEA SPECIALĂ

ROLUL SPECTRAL DOMAIN OCT (SD-OCT) ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU DIABET ZAHARAT TIP 2 NECONTROLAT ȘI HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ESENȚIALĂ

Patogeneza retinopatiei diabetice este multifactorială, numeroase căi legate de existența hiperglicemiei au fost implicate în producerea și progresia acestei afecțiuni. Toate celulele retiniene sunt afectate de diabetul zaharat și, având în vedere complexitatea acestei boli și a țesuturilor afectate, este puțin probabil ca un singur proces să fie responsabil de fiziopatologia retiniană. Dislipidemia este considerată factor trigger în înrăutățirea afecțiunii iar tratamentul acesteia devine o parte din tratamentul normal al diabetului. Oricum, stabilirea mecanismelor cauzatoare și a condițiilor asociate rămân obiective pentru cercetare, mijloacele de urmărire a impactului pe retină și ale țesuturilor oculare fiind la fel de importante.

Obiectivul studiului: Acest studiu retrospectiv analizează progresia edemului macular diabetic la pacienții cu dislipidemie datorată controlului slab al glicemiei și tensiunii sangvine, măsurând volumul macular total și grosimea, cu ajutorul computerului tomograf în coerență optică(SD-OCT).

Rezultate: Pacienții au fost împărțiți în două grupuri: A, cu valori stabile (variația < 10 % față de cele de referință) ale glicemiei, tensiunii sangvine și profilului lipidic, și B, care a avut o variație mai mare 20% (considerat primul examen) Grupurile au fost selectate să se asemene în ceea ce privește variabilele sex și vârsta.

Pentru lotul A, cu tensiunea arterială medie de 180/100 mm hg, glicemia >160 mg/ml, HbA1c >7%, colesterol total >220 mg/dl, VMT de referință a fost 10.28 mm³, grosimea maculară centrală de 346.5667 (+/-16.7787) microni, iar la 3 luni VMT a fost 10.9 mm³ și grosimea centrală maculară, 353.5667 (+/-18.4292) microni.

Discuții: Cel mai utilizat sistem de cuantificare al studiilor clinice și epidemiologice, referitor la retinopatia diabetică, este ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) care se bazează pe un număr de leziuni microvasculare detectabile fotografic ca indicatori în progresia bolii. Nivelele retinopatiei diabetice non-proliferative se caracterizează prin numărul și severitatea microanevrismelelor, a hemoragiilor în punct și pată, a petelor ca bumbacul

(infarcte ale stratului de fibre nervoase), anomalii venoase (întrețări și rigidizări) și anormalități microvasculare intraretiniene), care sunt șunturi vasculare de calibru mare în cadrul regiunilor neperfuzate. Retinopatia diabetică proliferativă implică formarea de noi vase de sânge și se clasifică, în funcție de extinderea, de localizarea acestora la nivelul discului optic sau în altă parte a fundului și prezența sau absența hemoragiei viteene. Microanevrismele sunt marca leziunilor retinopatiei diabetice. Oftalmoscopic, microanevrismele pot să apară ca pete de culoare roșu închis sau albă pe fundul de ochi, unde angiografia cu fluoresceină relevă microanevrismele perfuzate ca pete discrete hiperfluorescente.

În studiul nostru, pentru lotul A, care a fost caracterizat de valori mai puțin crescute ale parametrilor biochimici (LDL colesterol, colesterol total, glicemie, Hb glicozilata, trigliceride) și ale tensiunii arteriale, cu variații mai mici în timp, deși a crescut media grosimii maculare, nu a existat o creștere semnificativ statistică a edemului macular diabetic pe perioada de urmarire (la o lună și respectiv 3 luni). În schimb, în lotul B, caracterizat prin valori foarte dezechilibrate ale parametrilor biochimici menționați precum și a tensiunii arteriale, a existat o creștere semnificativ statistică a edemului macular diabetic în perioada de urmarire

Gradul de afectare prin edem macular diabetic și variabilitatea acestuia raportată la aderența la tratament, tensiunea sangvină și controlul dislipidemiei sunt parametri care trebuie observați, iar OCT-ul reprezintă mijlocul prin care se obține această informație. Variabilitatea parametrilor în aceste grupuri necontrolate a relevat creșterea EMD în 3 luni de urmărire, iar OCT-ul ar trebui considerat un instrument normal în monitorizarea pacienților cu diabet necontrolat. Diabetologii ar trebui să trimită pacienții cu diabet necontrolat verificări mai dese care să includă examinare OCT, de asemenea cu scopul de a găsi o schemă terapeutică optimă care să controleze boala.

Concluzii:

Pacienții cu valori dezechilibrate ale tensiunii arteriale și a parametrilor biochimici, cu variații semnificative (peste 20% între măsuratori, prezintă un risc semnificativ statistic de accentuare a edemului macular diabetic în absența tratamentului). Aceste valori dezechilibrate trebuie să constituie un criteriu de urmarire lunar a edemului macular diabetic prin OCT macular și pentru tratament.

Managementul de durată al retinopatiei la populația diabetică aflat într-o continuă creștere implică reglarea cu precizie a glicemiei, a profilului lipidic și vasotensiv, mai eficient împreună cu medicația care ameliorează multe anormalități biochimice și metabolice.

VARIABILITATEA EDEMULUI MACULAR DIABETIC CORELAT CU RETINOPATIA HIPERTESIVĂ LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT ȘI HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ESENȚIALĂ

Variațiile glicemice la pacientul cu diabet zaharat presupun modificări clinice uneori semnificative ca: scăderea acuității vizuale, modificarea indicelui refractiv al cristalinului și scăderea sensibilității la contrast explicate prin creșterea permeabilității capilarelor la nivelul maculei. Elementele de gravitate sunt aduse de către variabilitatea tensiunii arteriale și controlul slab al glicemiei pe parcursul zilei astfel încât edemul macular progresează cu înrăutățirea parametrilor.

Obiectivul studiului : Acest studiu retrospectiv analizează progresia edemului macular diabetic la pacienții cu hipertensiune arterială datorată controlului slab al glicemiei și tensiunii arteriale pe parcursul zilei corelată cu scăderea sensibilității la contrast, măsurând volumul macular total și grosimea maculară centrală, cu ajutorul computerului tomograf în coerență optică.

Rezultate

În studiu au fost incluși 24 de femei (53.33%) și 21 de bărbați (46.66%). Vârsta medie a fost de 72.8 ani. Pentru fiecare ochi care a intrat în studiu, la fiecare dintre orele la care s-au efectuat măsurători, a fost urmărită valoarea grosimii maculare în subcâmpul central, în subcâmpurile perifoveolare (superior, inferior, nazal, temporal) și în subcâmpurile parafoveolare (superior, inferior, nazal, temporal).

Măsurătorile s-au efectuat la orele indicate, cu o diferență maximă de 30 de minute.

S-a definit îngroșarea retiniana ca diferența dintre grosimea retiniana obținută la ora 9:00 și cea normală, de 202 microni. S-a urmărit și diferența relativă, care a fost proporția dintre grosimea retiniana la ora 15:00 și cea de la ora 9:00 și respectiv îngroșarea retiniana. Modificarea medie absolută și relativă a fost calculată cu un interval de încredere de 95%, ținând cont de corelarea dintre ochi la subiecții incluși în studiu. S-a calculat proporția de ochi cu modificări ale grosimii retiniene centrale de peste 25% între orele 9:00 și 15:00 sau între orele 9:00 și 18:00, considerată semnificativă statistic.

Glicemia medie la ora 9:00 a fost de 171.4444 ($\pm$ 14.1814) mg/dl, interval de încredere de 95%. La ora 12:00 valoarea medie a fost de 182.3543 mg. Tensiunea arterială medie la ora 9:00 a fost de 158.4444 ($\pm$ 5.1542) mm Hg. La ora 12:00 a fost de 163.2333 ($\pm$ 6.1773) mm

Hg , la ora 15:00 a fost de 161.3222(+/-5.8233) mm Hg iar la ora 18:00 a fost de 160.0666 (+/-5.9561) mm Hg./dl, la ora 15:00 a fost de 175.3322 mg/dl iar la ora 18:00 a fost de 170.4333 mg/dl. Intre valorile tensiunii arteriale si ale glicemiei la ora 9:00 a existat o diferenta semnificativa statistic. ($p = 0.044425$). Aceasta asociere s-a mentinut si la orele 15:00 ($p = 0.041275$ si 18:00 ($p = 0.042745$, nu inasa si la ora 12:00. In continuare s-au analizat comparativ grosimile maculare centrale la orele 9:00, 12:00, 15:00 si 18:00, la pacienții care au îndeplinit condițiile de intrare in studiu. In urma efectuării testului ANOVA, s-au obținut diferențe semnificative statistic între grosimea maculară centrală la ora 9:00 si ora 15:00, precum si intre orele 12:00 si 15:00. Nu s-au obținut diferențe semnificative statistic intre orele 9:00 si 12:00 si nici intre ora 18:00 si celelalte ore.

Concluzii:

Glicemia medie la ora 9:00 a fost de 171.4444 (+/-14.1814) mg/dl, interval de incredere de 95%. La ora 12:00 valoarea medie a fost de 182.3543 mg/dl, la ora 15:00 a fost de 175.3322 mg/dl iar la ora 18:00 a fost de 170.4333 mg/dl.

Tensiunea arteriala medie la ora 9:00 a fost de 158.4444 (+/-5.1542) mm Hg. La ora 12:00 a fost de 163.2333 (+/-6.1773) mm Hg , la ora 15:00 a fost de 161.3222(+/-5.8233) mm Hg iar la ora 18:00 a fost de 160.0666 (+/-5.9561) mm Hg. Intre valorile tensiunii arteriale si ale glicemiei la ora 9:00 a existat o diferenta semnificativa statistic. ($p = 0.044425$). Aceasta asociere s-a mentinut si la orele 15:00 ($p = 0.041275$ si 18:00 ($p = 0.042745$, nu inasa si la ora 12:00.

Si intre valoarea glicemiei la ora 9:00 si valorile grosimii maculare centrale a existat o diferenta semnificativa statistica puternica($p < 0.0001$) .La analiza comparativă a grosimii maculare centrale la orele 9:00, 12:00, 15:00 si 18:00, în urma efectuării testului ANOVA, s-au obtinut diferente semnificative statistic intre grosimea maculara centrala la ora 9:00 si ora 15:00, precum si intre orele 12:00 si 15:00. Nu s-au obtinut diferente semnificative statistic intre orele 9:00 si 12:00 si nici intre ora 18:00 si celelalte ore.

S-a obtinut o corelatie semnificativ statistica puternica intre testul Pelli Robson si grosimea centrala maculara, la fiecare dintre intervalele orare mentionate .

STUDIUL ZONEI FOVEOLARE AVASCULARE PRIN ANGIOGRAFIE OCT ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 2 CORELAT CU HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ

În evoluția diabetului zaharat examinarea retinei constituie un element obligatoriu, dar stadii incipiente ale diabetului nu beneficiază pe deplin de pe urma imagisticii clasice, de aceea în ultimele publicații ale ultimului an s-a raportat că modificările microvasculare din diabet pot fi detectate precoce cu ajutorul angiografiei OCT (OCTA). Datele din literatură necesită însă studii suplimentare angiografice cu privire la riscul de progresie al retinopatiei diabetice bazat pe prezența comorbidităților, respectiv a hipertensiunii arteriale.

Obiectivul studiului. scopul studiului a fost de a găsi corelații privind modificări ale zonei foveolare avasculare (FAZ) prin angiografie OCT (OCTA) la pacienții cu diabet zaharat și hipertensiune arterială esențială.

Rezultate. Pacienții au fost împărțiți conform criteriilor ETDRS în grupul A cu retinopatie diabetică neproliferativă formă ușoară (16 ochi) și medie (10 ochi) și grupul B cu retinopatie diabetică neproliferativă formă severă (15 ochi) sau retinopatie diabetică proliferativă (11 ochi). La prezentare TA medie în grupul A a fost de 150/75 mm Hg și în grupul B de 160/85 mm Hg. Analiza cantitativă a FAZ în grupul B a fost de $0,479 \text{ mm}^2 \pm 0,053 \text{ mm}^2$ și respectiv de $0,257 \text{ mm}^2 \pm 0,043 \text{ mm}^2$ în grupul A. Analiza calitativă a FAZ a decelat numeroase modificări subclinice nedetectate la SD-OCT sau retinofotografia standard (microanevrisme și leakage, neovascularizație, IRMA) care au determinat includerea pacienților cu aspect agravant al retinopatiei diabetice la OCTA într-o clasă “cu risc ridicat” de progresie a retinopatiei.

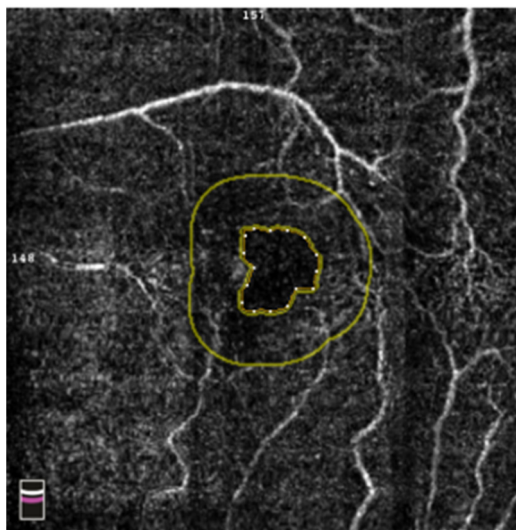


Figura 9. Imagine OCTA Avanti RT Vue (Optovue, USA) a zonei foveolare avasculare la un pacient cu retinopatie diabetică neproliferativă formă ușoară la care nu se observă lărgirea zonei foveolare avasculare (FAZ 0.171 mm^2).

Discutii:

Măsurătorile FAZ la populația normală realizate de Samara și colab. au remarcat o variabilitate în populație de $0.266 \text{ mm}^2 \pm 0.097 \text{ mm}^2$ și a constatat că mărimea acestora este invers proporțional corelată cu volumul cubului macular și grosimea maculară. [137].

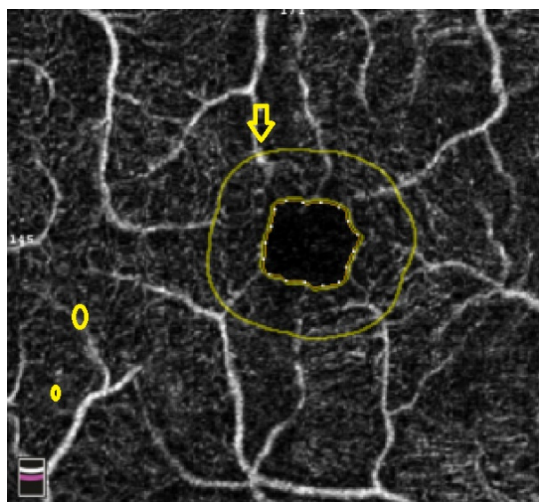


Figura 10. Imagine OCTA Avanti RTVue a zonei foveolare avasculare a unui pacient cu DZ tip 2 necontrolat, OD retinopatie diabetică neproliferativă forma medie și HTA severă. Se observă lărgirea zonei foveolare avasculare (FAZ $0,257 \text{ mm}^2$), microanevrisme (cerc galben) și IRMA (oval galben) precum și dilatații venoase.

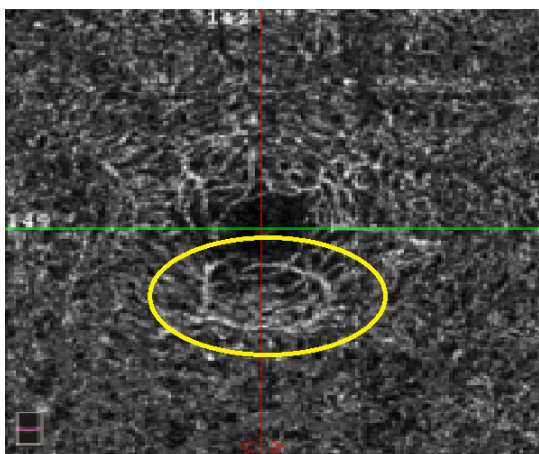


Figura 11. Imagine OCTA Avanti RTVue a stratului vascular profund a aceluiași pacient care conform criteriilor ETDRS prezenta OS retinopatie diabetică neproliferativă

Scăderea perfuziei tisulare din diabetul zaharat nu poate fi decelabilă în stadiile incipiente ale diabetului. De Carlo și colab au realizat un studiu OCTA pe 61 de ochi la pacienți cu diabet zaharat dar fără retinopatie diabetică clinic decelabilă în care au raportat prezența unor cazuri cu modificări microvasculare pe OCTA care s-au corelat cu lărgirea FAZ la $0,348 \text{ mm}^2$ față de control. Takase și colab au raportat variații ale FAZ semnificative statistic comparativ cu controlul ce consta în pacienți fara diabet zaharat, iar ceea ce a atras atenția suplimentar a fost faptul că lărgirea FAZ la pacienții cu diabet era prezentă indiferent de prezența retinopatiei diabetice clinice așa cum este descrisă în clasificarea ETDRS[135].

Concluzii

Masurarea zonei foveolare avasculare prin angio OCT decelează precoce modificări maculei care preced determinările clasice prin retinofotografie și SD OCT. Pacienții cu retinopatie diabetică neproliferativă formă ușoară și medie asociate cu hipertensiunea arterială au prezentat o lărgire minimă a FAZ dar au prezentat tendința încadrării într-o clasă superioară de gravitate, în ciuda aspectului clinic relativ normal conform clasificării ETDRS. Pacienții cu retinopatie diabetică neproliferativă formă severă sau retinopatie proliferativă asociate cu hipertensiune arterială au prezentat valori mai mari ale FAZ iar analiza calitativă a relevat zone mari de non- perfuzie asociate cu neovascularizație nedecelată prin SD OCT.

CORELAȚII ÎNTRE HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ȘI EVOLUȚIA RETINOPATIEI DIABETICE LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2

Obiectivul studiului. Retinopatia diabetică este o complicație bine-cunoscută a diabetului zaharat, fiind o cauză majoră de pierdere a vederii în întreaga lume. Scopul studiului a fost de a găsi corelații între hipertensiunea arterială și evoluția retinopatiei diabetice la pacienții cu DZ tip 2.

Rezultate. Acest studiu a inclus 24 de pacienți care prezentau diabet zaharat de tip II și hipertensiune arterială. Durata medie de evoluție a DZ a fost de 7,8 ani.

Pacienții au fost împărțiți în două loturi:

- lotul A a inclus 15 pacienți, a căror tensiunea arterială medie a fost considerată controlată (tensiunea sistolica medie = 142.6 ± 9.2 mm Hg, tensiunea diastolica medie = 81.3 ± 7.4 mm Hg)
- lotul B a inclus 9 pacienți, la care tensiunea arterială medie a fost considerată subcontrolată (tensiunea sistolica medie = 163.6 ± 11.1 mm Hg, tensiunea diastolica medie = 88.2 ± 7.7 mm Hg)

În lotul A au existat 6 pacienți de sex masculin și 9 de sex feminin. Majoritatea pacienților au fost în categoria 70-80 de ani (40%) și respectiv 60-70 de ani (33,33%).

5 dintre pacienți au prezentat edem macular diabetic clinic semnificativ la examenul inițial, care s-a menținut și la examenul final, iar un pacient a dezvoltat edem macular în timpul perioadei de studiu. Grosimea centrală medie a retinei măsurată prin tomografie în coerență optică (OCT, Zeiss, Macular Thickness), a crescut pe perioada urmăririi de la 295 microni la 314 microni.

În ceea ce privește progresia retinopatiei diabetice, aceasta a fost înregistrată la 4 dintre pacienți:

- pacienta H.O. a progresat de la retinopatie diabetică neproliferativă ușoară la retinopatie diabetică neproliferativă moderată;

- pacientul F.B. a rămas la retinopatie diabetică neproliferativă severă, dar a asociat în plus edem macular diabetic clinic semnificativ, absent la examinarea inițială

- pacientul G.D. a progresat de la retinopatie diabetică neproliferativă ușoară la retinopatie diabetică neproliferativă moderată;

În lotul B au existat 9 pacienți, dintre care 5 de sex masculin și 4 de sex feminin. Majoritatea pacienților au fost în categoriile de 70- 80 (44.44%) de ani și respectiv 60 - 70 de ani (44.44%).

Pe perioada urmăririi, grosimea centrală medie a retinei a avut o creștere de la 315 microni la 334 microni. Progresia retinopatiei diabetice a fost înregistrată pentru 4 pacienți (44%):

- pacientul C.S. a progresat de la retinopatie diabetică neproliferativă moderată la retinopatie diabetică neproliferativă formă severă. De asemenea, acest pacient nu prezentat edem macular diabetic la examinarea inițială, iar ulterior, la vizita IV, a asociat și edem macular diabetic;

- pacienta A.P. a progresat de la retinopatie diabetică neproliferativă moderată la retinopatie diabetica neproliferativă severă;

- pacientul A.A. a progresat de la retinopatie diabetică proliferativă cu factor de risc în alt la retinopatie diabetică proliferativă cu fotocoagulare panretiniană (aceasta a fost incompletă la momentul terminării studiului, pacientul fiind programat pentru sedințe ulterioare)

- pacienta B.T. a progresat de la retinopatie diabetică absentă la retinopatie diabetică neproliferativă formă ușoară;

Comparație în tre loturile A și B

În lotul A proporția de pacienți (la vizita inițială) cu retinopatie diabetică absentă sau neproliferativă a fost mai mare decât la pacienții din lotul B (47% vs 22%, $p = 0.052995019518117$). Asadar prezenta unei TA subcontrolate terapeutic se asociaza semnificativ statistic cu prezența retinopatiei și cu forme mai grave de afectare retiniană la pacienții cu DZ tip II. Se poate observa că, pacienții din lotul B au prezentat o tendință mai ridicată de a înregistra o evoluție a retinopatiei diabetice (în lotul B, 55,55% dintre pacienți

au înregistrat o progresie, iar din lotul A, doar 26,66%). Însă din punct de vedere statistic, dimensiunile mici ale celor două loturi luate în considerație nu permit concluzii cu semnificație statistică.

Discuții

Repartiția pe sexe a pacienților cu progresie în lotul prezentului studiu a fost omogenă (50%, respectiv 50%) în ambele loturi de studiu, așa încât sexul nu poate fi considerat un factor de risc pentru evoluția modificărilor microvasculare retiniene.

Media de vârstă a pacienților cu progresie a fost de 58,25 ani pentru lotul A și respectiv de 64,25%, mai scăzută decât media generală a vârstei în cele două loturi (60,73 pentru lotul A, respectiv 66,88 ani pentru lotul B). O explicație ar putea fi caracterul multifactorial al fiziopatologiei retinopatiei diabetice, factori hormonal, stresul (la o populație activă profesional) putând fi implicați, alături de valorile tensionale în alterarea microcirculației retiniene.

Pe perioada urmăririi, grosimea centrală medie a retinei a avut o creștere de la 315 microni la 334 microni la pacienții cu tensiune arterială subcontrolată, iar progresia retinopatiei diabetice a fost înregistrată pentru 44% din pacienți.

Concluzii

Hipertensiunea arterială incomplet controlată terapeutic poate afecta microvascularizația retiniană, cu impact asupra progresiei retinopatiei diabetice și cu forme mai grave de afectare retiniană la pacienții cu DZ tip II. Controlul riguros al TA cu menținerea permanentă a valorii TA sistolice sub 140 mmHg ar trebui să facă parte din ghidul de management al pacientului diabetic în scopul prevenirii complicațiilor oftalmologice cu risc major de pierdere a vederii.

CONCLUZII FINALE

- In studiul nostru privind influența parametrilor biochimici asupra edemului macular diabetic măsurat prin SD-OCT am concluzionat că , pentru lotul A, care a fost caracterizat de valori mai puțin crescute ale parametrilor biochimici (LDL colesterol, colesterol total, glicemie, Hb glicozilată, trigliceride) și ale tensiunii arteriale, cu variații mai mici în timp, desi a crescut media grosimii maculare, nu a existat o creștere semnificativ statistică a edemului macular diabetic pe perioada de urmărire (la o lună și respectiv 3 luni). În schimb, în lotul B, caracterizat prin valori foarte dezechilibrate ale parametrilor biochimici menționați precum și a tensiunii arteriale, a existat o creștere semnificativ statistică a edemului macular diabetic în perioada de urmarire. ***Nivelele ridicate de colesterol total și LDL colesterol precum și valorile mari ale tensiunii arteriale la pacienți cu retinopatie diabetică se corelează astfel cu o creștere a grosimii maculare centrale la un interval de 3 luni de la măsurătoarea inițială.*** Gradul de afectare prin edem macular diabetic și variabilitatea acestuia raportată la aderența la tratament, tensiunea sangvină și controlul dislipidemiei sunt parametri care trebuie observați , iar OCT-ul reprezintă mijlocul prin care se obține această informație. Variabilitatea parametrilor în aceste grupuri necontrolate a relevat creșterea EMD în 3 luni de urmărire, iar OCT-ul ar trebui considerat un instrument normal în monitorizarea pacienților cu diabet necontrolat. Diabetologii ar trebui să trimită pacienții cu diabet necontrolat verificări mai dese care să includă examinare OCT, de asemenea cu scopul de a găsi o schemă terapeutică optimă care să controleze boala.
- In studiul variabilității grosimii maculare centrale s-au găsit corelații între valorile tensiunii arteriale si ale glicemiei la ora 9:00 pentru care a existat o diferență semnificativă statistic. ($p = 0.044425$). Aceasta asociere s-a menținut si la orele 15:00 și 18:00 corelate cu grosimea maculară centrală care crește ca urmare a modificărilor glicemice de pe parcursul zilei. ***Putem concluziona că hipertensiunea necontrolată și valorile glicemice mari diurne duc la modificări ale grosimii maculare centrale semnificative, însoțite clinic de scăderea sensibilității la contrast, ceea ce duce la scăderea calității vieții pacienților.***
- Din studiul zonei foveolare avasculare am concluzionat că pacienții cu retinopatie diabetică neproliferativă formă ușoară și medie asociate cu hipertensiunea arterială au prezentat o lărgire minimă a FAZ dar au prezentat tendința încadrării într-o clasă

superioară de gravitate, în ciuda aspectului clinic relativ normal conform clasificării ETDRS. Pacienții cu retinopatie diabetică neproliferativă formă severă sau retinopatie proliferativă asociate cu hipertensiune arterială au prezentat valori mai mari ale FAZ iar analiza calitativă a relevat zone mari de non-perfuzie asociate cu neovascularizație nedecelată prin SD OCT. *Astfel, hipertensiune arterială esențială asociată atât formelor ușoare de retinopatie diabetică cât și formelor severe produce modificări semnificative la nivelul FAZ cu mărirea ariei foveolare avsculare și prezența zonelor de non-perfuzie nedecelabile clinic. OCTA poate fi considerat un instrument util în urmărirea pacienților cu factori de risc suplimentari, ca hipertensiunea arterială, dislipidemii, etc. prin evaluarea corectă a modificărilor zonei foveolare.*

- Evaluarea grosimii maculare centrale și a evoluției retinopatiei diabetice asociată cu hipertensiune arterială pe o perioadă de 6 luni a relevat că pe perioada urmăririi, grosimea centrală medie a retinei a avut o creștere de la 315 micrometri la 334 micrometri la pacienții cu tensiune arterială subcontrolată, iar progresia retinopatiei diabetice a fost înregistrată pentru 44% din pacienți. *Putem concluziona astfel că hipertensiunea arterială esențială necontrolată duce la agravarea retinopatiei diabetice indiferent de stadiul evolutiv la peste o treime din pacienții cu această patologie.*
- *Limitele studiului au fost date de numărul relativ redus de pacienți, sunt necesare studii pe cohorte mari, dar avantajele principale au fost date de urmărirea unor parametri multipli, urmărirea suplimentară a variabilității sensibilității la contrast corelată cu grosimea centrală maculară măsurată prin SD-OCT constituind o noutate spre deosebire de restul studiilor efectuate în acest domeniu. Se dorește aprofundarea acestui studiu în viitor, eventual în cadrul unei lucrări post doctorale.*
- *Hipertensiunea arterială esențială reprezintă un factor agravant în evoluția retinopatiei diabetice indiferent de stadiul acesteia demonstrat atât la nivel subclinic prin studiul zonei FAZ, a grosimii maculare centrale și a modificărilor de structură maculară precum și la nivel clinic prin scăderea precoce a sensibilității la contrast și progresia la 3 luni, respectiv 6 luni a retinopatiei diabetice către o clasă superioară cu risc crescut de cecitate.*
- *Urmărirea pacienților cu DZ, dislipidemie și HTAE necesită o abordare multidisciplinară între specialități (medicină internă, diabetolog, oftalmolog și cardiolog).*
- *Elaborarea unui protocol de urmărire a pacientului cu diabet zaharat trebuie să includă atât examenul SD-OCT al regiunii maculare și OCTA a regiunii FAZ*

(ambele metode fiind neinvazive, mai mult, angio OCT nu necesită substanță de contrast spre deosebire de angiofluorografie, sunt rapide și pun diagnosticul precoce) inclusiv în centrele de diabet, iar urmărirea și tratamentul comorbidităților asociate să reprezinte principala preocupare având în vedere scăderea calității vieții și riscul de orbire.

BIBLIOGRAFIE

1. Wild, S.H., et al., *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030: response to Rathman and Giani*. Diabetes care, 2004. **27**(10): p. 2569-2569.
2. Stana, D., et al., *The role of Spectral Domain Optical Coherence Tomography in monitoring uncontrolled hypertensive type 2 diabetic patients*. Journal of Medicine and Life, 2014. **7**(Spec Iss 4): p. 65-67.
3. Lam, D.W. and D. LeRoith, *The worldwide diabetes epidemic*. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity, 2012. **19**(2): p. 93-96.
4. Nathan, D.M. and D.E.R. Group, *The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview*. Diabetes care, 2014. **37**(1): p. 9-16.
5. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38*. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ, 1998. **317**(7160): p. 703-13.
6. Yu, Y. and T.J. Lyons, *A lethal tetrad in diabetes: hyperglycemia, dyslipidemia, oxidative stress, and endothelial dysfunction*. Am J Med Sci, 2005. **330**(5): p. 227-32.
7. van Leiden, H.A., et al., *Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the hoorn study*. Diabetes Care, 2002. **25**(8): p. 1320-5.
8. Keech, A., et al., *Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial*. Lancet, 2005. **366**(9500): p. 1849-61.
9. Ismail-Beigi, F., et al., *Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial*. Lancet, 2010. **376**(9739): p. 419-30.
10. Yau, J.W., et al., *Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy*. Diabetes Care, 2012. **35**(3): p. 556-64.
11. Chaturvedi, N., et al., *Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*. Lancet, 1998. **351**(9095): p. 28-31.
12. Halcox, J. and A. Misra, *Type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, and mixed dyslipidemia: how similar, how different, and how to treat?* Metab Syndr Relat Disord, 2015. **13**(1): p. 1-21.
13. Gundogan, K., et al., *Prevalence of metabolic syndrome in the Mediterranean region of Turkey: evaluation of hypertension, diabetes mellitus, obesity, and dyslipidemia*. Metab Syndr Relat Disord, 2009. **7**(5): p. 427-34.
14. Ginsberg, H.N. and P.R. MacCallum, *The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: Part I. Increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus*. J Cardiometab Syndr, 2009. **4**(2): p. 113-9.
15. Ginsberg, H.N. and P.R. Maccallum, *The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: II. Therapeutic management of atherogenic dyslipidemia*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2009. **11**(9): p. 520-7.

16. Falko, J.M., et al., *Cardiovascular disease risk of type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: focus on aggressive management of dyslipidemia*. Curr Diabetes Rev, 2005. **1**(2): p. 127-35.
17. Davidson, M., *A review of the current status of the management of mixed dyslipidemia associated with diabetes mellitus and metabolic syndrome*. Am J Cardiol, 2008. **102**(12A): p. 19L-27L.
18. Cottrell, D.A., B.J. Marshall, and J.M. Falko, *Therapeutic approaches to dyslipidemia in diabetes mellitus and metabolic syndrome*. Curr Opin Cardiol, 2003. **18**(4): p. 301-8.
19. Cannon, C.P., *Mixed dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease: clinical implications*. Am J Cardiol, 2008. **102**(12A): p. 5L-9L.
20. Brunzell, J.D. and A.F. Ayyobi, *Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus*. Am J Med, 2003. **115 Suppl 8A**: p. 24S-28S.
21. Bestermann, W., et al., *Addressing the global cardiovascular risk of hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome in the southeastern United States, part II: treatment recommendations for management of the global cardiovascular risk of hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome*. Am J Med Sci, 2005. **329**(6): p. 292-305.
22. D. Stana, A.M.D., E Ungureanu, *CORRELATIONS BETWEEN ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETIC RETINOPATHY in PATIENTS WITH TYPE II DIABETES*. REVISTA MEDICALA ROMANA – Revista Asociatiei Medicale Romane, 2017. **Vol. LXIV**(V 2).
23. Arend, O., M. Ruffer, and A. Remky, *Macular circulation in patients with diabetes mellitus with and without arterial hypertension*. Br J Ophthalmol, 2000. **84**(12): p. 1392-6.
24. Nesper, P.L., et al., *Quantifying Microvascular Abnormalities With Increasing Severity of Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017. **58**(6): p. Bio307-bio315.
25. Stanke, J.J. and A.J. Fischer, *Embryonic retinal cells and support to mature retinal neurons*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010. **51**(4): p. 2208-18.
26. Cagan, R.L. and T.A. Reh, *Preface. Aspects of eye development: advances over the past twenty years*. Curr Top Dev Biol, 2010. **93**: p. xi-xii.
27. Cogan, D.G., *DEVELOPMENT AND SENESCENCE OF THE HUMAN RETINAL VASCULATURE*. Trans Ophthalmol Soc U K, 1963. **83**: p. 465-89.
28. Economopoulou, M., et al., *Expression, localization, and function of junctional adhesion molecule-C (JAM-C) in human retinal pigment epithelium*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009. **50**(3): p. 1454-63.
29. Candal, E., et al., *Morphogenesis in the retina of a slow-developing teleost: emergence of the GABAergic system in relation to cell proliferation and differentiation*. Brain Res, 2008. **1194**: p. 21-7.
30. Halfter, W., I. Diamantis, and D. Monard, *Migratory behavior of cells on embryonic retina basal lamina*. Dev Biol, 1988. **130**(1): p. 259-75.
31. *Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group*. Ophthalmology, 1987. **94**(7): p. 761-74.
32. Wheway, G., et al., *An siRNA-based functional genomics screen for the identification of regulators of ciliogenesis and ciliopathy genes*. Nat Cell Biol, 2015. **17**(8): p. 1074-1087.
33. Hartnett, M.E., *Studies on the pathogenesis of avascular retina and neovascularization into the vitreous in peripheral severe retinopathy of prematurity (an american ophthalmological society thesis)*. Trans Am Ophthalmol Soc, 2010. **108**: p. 96-119.

34. Heimann, K., *[Development of blood vessels in the macular-choroidal zone]*. Klin Monbl Augenheilkd, 1970. **157**(5): p. 636-42.
35. Rencova, E., *[Angiopathy and the eye]*. Vnitr Lek, 2010. **56**(4): p. 333-9.
36. Snodgrass, M.B., *Anomalous development of retinal vessels*. Br J Ophthalmol, 1956. **40**(12): p. 754-5.
37. Kumar, J.P., *Retinal determination the beginning of eye development*. Curr Top Dev Biol, 2010. **93**: p. 1-28.
38. Duke-Elder, S., *The relation between peripheral retinal cysts and dialyses*. Br J Ophthalmol, 1949. **33**(6): p. 388.
39. Duke-Elder, S. and J.H. Dobree, *The formation of avascular connective-tissue bands in proliferative diabetic retinopathy*. Bibl Ophthalmol, 1968. **76**: p. 133-8.
40. Duke-Elder, W.S. and N.T. Shimkin, *THE STRUCTURE OF THE RETINA*. Br J Ophthalmol, 1926. **10**(9): p. 508-12.
41. Corajevic, N., M. Larsen, and C. Ronnback, *Thickness mapping of individual retinal layers and sectors by Spectralis SD-OCT in Autosomal Dominant Optic Atrophy*. Acta Ophthalmol, 2017.
42. De Clerck, E.E.B., et al., *Macular thinning in prediabetes or type 2 diabetes without diabetic retinopathy: the Maastricht Study*. Acta Ophthalmol, 2017.
43. Newman, E. and A. Reichenbach, *The Müller cell: a functional element of the retina*. Trends in neurosciences, 1996. **19**(8): p. 307-312.
44. Curcio, C.A. and K.A. Allen, *Topography of ganglion cells in human retina*. Journal of comparative Neurology, 1990. **300**(1): p. 5-25.
45. Lee, H.S., et al., *Epigallocatechin-3-gallate inhibits ocular neovascularization and vascular permeability in human retinal pigment epithelial and human retinal microvascular endothelial cells via suppression of MMP-9 and VEGF activation*. Molecules, 2014. **19**(8): p. 12150-12172.
46. Adamis, A., et al., *Synthesis and secretion of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human retinal pigment epithelial cells*. Biochemical and biophysical research communications, 1993. **193**(2): p. 631-638.
47. Liu, Z., O.P. Kocaoglu, and D.T. Miller, *3D Imaging of Retinal Pigment Epithelial Cells in the Living Human Retina* 3D Imaging of RPE Cells in Living Human Retina. Investigative ophthalmology & visual science, 2016. **57**(9): p. OCT533-OCT543.
48. Saleh, M., et al., *Quantitative analysis of photoreceptor layer reflectivity on en-face optical coherence tomography as an estimator of cone density*. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2017: p. 1-8.
49. Ito, S.-i., et al., *Association between external limiting membrane status and visual acuity in diabetic macular oedema*. British Journal of Ophthalmology, 2013. **97**(2): p. 228-232.
50. Schuman, A.D., et al., *The Thickness of the Outer Nuclear and Henle Fiber Layers in Patients with Photoreceptor Abnormalities Measured Using Optical Coherence Tomography*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2015. **56**(7): p. 5973-5973.
51. Sun, J.K., et al., *Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema*. JAMA ophthalmology, 2014. **132**(11): p. 1309-1316.
52. Tong, K.K., et al., *Directional optical coherence tomography reveals reliable outer nuclear layer measurements*. Optometry and Vision Science, 2016. **93**(7): p. 714-719.
53. Spaide, R.F. and C.A. Curcio, *Evaluation of segmentation of the superficial and deep vascular layers of the retina by optical coherence tomography angiography instruments in normal eyes*. JAMA ophthalmology, 2017. **135**(3): p. 259-262.

54. Pekel, E., et al., *Assessment of optic disc and ganglion cell layer in diabetes mellitus type 2*. Medicine, 2017. **96**(29).
55. Blumenthal, E.Z., et al., *Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography*. Ophthalmology, 2000. **107**(12): p. 2278-2282.
56. Chihara, E., et al., *Retinal nerve fiber layer defect as an early manifestation of diabetic retinopathy*. Ophthalmology, 1993. **100**(8): p. 1147-1151.
57. Joussen, A.M., et al., *A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy*. The FASEB journal, 2004. **18**(12): p. 1450-1452.
58. Saint-Geniez, M. and P.A. D'amore, *Development and pathology of the hyaloid, choroidal and retinal vasculature*. International Journal of Developmental Biology, 2004. **48**(8-9): p. 1045-1058.
59. Lutty, G.A. and D.S. McLeod, *A new technique for visualization of the human retinal vasculature*. Archives of Ophthalmology, 1992. **110**(2): p. 267-276.
60. Agemy, S.A., et al., *Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients*. Retina, 2015. **35**(11): p. 2353-2363.
61. Yu, J., et al., *Macular Perfusion in Healthy Chinese: An Optical Coherence Tomography Angiogram Study* Macular Perfusion in Healthy Chinese by Angio-OCT. Investigative ophthalmology & visual science, 2015. **56**(5): p. 3212-3217.
62. Huang, D., et al., *Optical coherence tomography angiography using the Optovue device, in OCT Angiography in Retinal and Macular Diseases*. 2016, Karger Publishers. p. 6-12.
63. Kristjansdottir, J.V., et al., *Retinal Oximetry With a Scanning Laser Ophthalmoscope* Measuring Oxygen Saturation Using an SLO. Investigative ophthalmology & visual science, 2014. **55**(5): p. 3120-3126.
64. Felberer, F., et al., *Imaging of retinal vasculature using adaptive optics SLO/OCT*. Biomedical optics express, 2015. **6**(4): p. 1407-1418.
65. Cunha-Vaz, J., R. Bernardes, and C. Lobo, *Blood-retinal barrier*. European journal of ophthalmology, 2011. **21**: p. S3-9.
66. Cunha-Vaz, J., *The blood-retinal barriers*. Documenta ophthalmologica, 1976. **41**(2): p. 287-327.
67. Daneman, R. and A. Prat, *The blood-brain barrier*. Cold Spring Harbor perspectives in biology, 2015. **7**(1): p. a020412.
68. Shin, E.S., C.M. Sorenson, and N. Sheibani, *Diabetes and retinal vascular dysfunction*. Journal of ophthalmic & vision research, 2014. **9**(3): p. 362.
69. Hammes, H.-P., et al., *Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy*. Diabetes, 2002. **51**(10): p. 3107-3112.
70. Asahi, M.G., C. Chou, and R.P. Gallemore, *Acute macular edema following intracorporeal prostaglandin injection for erectile dysfunction*. International medical case reports journal, 2015. **8**: p. 141.
71. Padwal, R.S., et al., *Epidemiology of hypertension in Canada: an update*. Canadian Journal of Cardiology, 2016. **32**(5): p. 687-694.
72. Kario, K., *Diagnosis of true uncontrolled hypertension using both home and ambulatory blood pressure monitoring*. Journal of human hypertension, 2014. **28**(3): p. 176-179.
73. Yano, Y., et al., *Isolated systolic hypertension in young and middle-aged adults and 31-year risk for cardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study*. Journal of the American College of Cardiology, 2015. **65**(4): p. 327-335.
74. Coylewright, M., J.F. Reckelhoff, and P. Ouyang, *Menopause and hypertension*. Hypertension, 2008. **51**(4): p. 952-959.

75. Hamilton, M., E. Thompson, and T. Wisniewski, *The role of blood-pressure control in preventing complications of hypertension*. The Lancet, 1964. **283**(7327): p. 235-238.
76. Staessen, J.A., et al., *Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials*. The Lancet, 2000. **355**(9207): p. 865-872.
77. Ledingham, J., *The etiology of hypertension*. The Practitioner, 1971. **207**(237): p. 5-19.
78. Beevers, G., G.Y. Lip, and E. O'Brien, *The pathophysiology of hypertension*. Bmj, 2001. **322**(7291): p. 912-916.
79. Nadella, V. and S. Howell, *Hypertension: pathophysiology and perioperative implications*. Bja Education, 2015. **15**(6): p. 275-279.
80. Landsberg, L., et al., *Obesity-related hypertension: Pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment—A position paper of the The Obesity Society and the American Society of Hypertension*. Obesity, 2013. **21**(1): p. 8-24.
81. Martinez, M.C. and M.d.R.D. de Oliveira, *Fatores de risco para hipertensão arterial e diabetes melito em trabalhadores de empresa metalúrgica e siderúrgica Risk factors for hypertension and diabetes mellitus in metallurgic and siderurgic company's workers*. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2006. **87**(4): p. 471-479.
82. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. Blood pressure, 2013. **22**(4): p. 193-278.
83. Pagana, K.D. and T.J. Pagana, *Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests-E-Book*. 2013: Elsevier Health Sciences.
84. James, P.A., et al., *2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)*. Jama, 2014. **311**(5): p. 507-520.
85. Rau, H. and T. Elbert, *Psychophysiology of arterial baroreceptors and the etiology of hypertension*. Biological psychology, 2001. **57**(1): p. 179-201.
86. Karaca, M., et al., *The association between endothelial dysfunction and hypertensive retinopathy in essential hypertension*. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 2014. **20**: p. 78.
87. Klein, R., B.E. Klein, and S.E. Moss, *The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature: the Beaver Dam Eye Study*. Transactions of the American Ophthalmological Society, 1997. **95**: p. 329-350.
88. Harjasouliha, A., V. Raiji, and J.M.G. Gonzalez, *Review of hypertensive retinopathy*. Disease-a-Month, 2017. **63**(3): p. 63-69.
89. Sun, C., et al., *Retinal vascular caliber: systemic, environmental, and genetic associations*. Survey of ophthalmology, 2009. **54**(1): p. 74-95.
90. Harvey, A., et al., *Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications*. Canadian Journal of Cardiology, 2016. **32**(5): p. 659-668.
91. Wang, Z., et al., *Application of optical coherence tomography and contrast sensitivity test for observing fundus changes of patients with pregnancy-induced hypertension syndrome*. Medicine, 2015. **94**(44).
92. Zhao, M., et al., *Suppression of TGF- β 1/Smad signaling pathway by sesamin contributes to the attenuation of myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats*. PloS one, 2015. **10**(3): p. e0121312.
93. Potz, B.A., M.R. Abid, and F.W. Sellke, *Role of calpain in pathogenesis of human disease processes*. Journal of nature and science, 2016. **2**(9).

94. Chu, F., et al., *The Correlation of Serum Galectin-3 Level with the Staging of Chronic Kidney Disease Coexistent with Diabetes Mellitus and with Hypertension*. J Urol Ren Dis: JURD-145, 2017.
95. Aguilar, D., et al., *Galectin-3 is Associated With Adverse Cardiovascular Outcomes in Asymptomatic Individuals in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. 2016, Am Heart Assoc.
96. Shi, Y., et al., *Angiotensin-(1-7) prevents systemic hypertension, attenuates oxidative stress and tubulointerstitial fibrosis, and normalizes renal angiotensin-converting enzyme 2 and Mas receptor expression in diabetic mice*. Clinical Science, 2015. **128**(10): p. 649-663.
97. Bobkova, I.N., et al., *Podocyte injury in diabetes mellitus*. Diabetes mellitus, 2014. **17**(3): p. 39-50.
98. Cheng, H. and R. C Harris, *Renal endothelial dysfunction in diabetic nephropathy*. Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Cardiovascular & Hematological Disorders), 2014. **14**(1): p. 22-33.
99. DeMarco, V.G., A.R. Aroor, and J.R. Sowers, *The pathophysiology of hypertension in patients with obesity*. Nature Reviews Endocrinology, 2014. **10**(6): p. 364-376.
100. Russo, C., et al., *Anti-oxidant status and lipid peroxidation in patients with essential hypertension*. Journal of hypertension, 1998. **16**(9): p. 1267-1271.
101. Ramirez, A., et al., *PS 05-59 Pulse Wave Velocity and Carotid Intima Medial Thickness: Age and Arterial Hypertension Related Alterations*. Journal of Hypertension, 2016. **34**: p. e157.
102. Ben-Shlomo, Y., et al., *Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects*. Journal of the American College of Cardiology, 2014. **63**(7): p. 636-646.
103. Ahn, S.J., S.J. Woo, and K.H. Park, *Retinal and Choroidal Changes With Severe Hypertension and Their Association With Visual Outcome* Retinal & Choroidal Change in Severe Hypertension. Investigative ophthalmology & visual science, 2014. **55**(12): p. 7775-7785.
104. 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.
105. Ritt, M., E. Agabiti-Rosei, and R.E. Schmieder, *RETINAL CHANGES in HYPERTENSION*. Profiling Hackers: The Science of Criminal Profiling as Applied to the World of Hacking, 2008. **49**: p. 229.
106. Hubbard, L.D., et al., *Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study*. Ophthalmology, 1999. **106**(12): p. 2269-2280.
107. Wong, T.Y. and P. Mitchell, *Hypertensive retinopathy*. New England Journal of Medicine, 2004. **351**(22): p. 2310-2317.
108. Wong, T. and P. Mitchell, *The eye in hypertension*. The Lancet, 2007. **369**(9559): p. 425-435.
109. Regatieri, C.V., et al., *Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy analyzed by spectral-domain optical coherence tomography*. Retina (Philadelphia, Pa.), 2012. **32**(3): p. 563.
110. Akay, F., et al., *Choroidal thickness in systemic arterial hypertension*. European journal of ophthalmology, 2016. **26**(2): p. 152-157.
111. Ritt, M., et al., *Analysis of retinal arteriolar structure in never-treated patients with essential hypertension*. J Hypertens, 2008. **26**(7): p. 1427-34.
112. Pelaes, L., et al., *EVALUATION OF CHOROIDAL THICKNESS USING OCT METHOD, in PATIENTS WITH SYSTEMIC ARTERIAL HYPERTENSION*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2014. **55**(13): p. 3351-3351.

113. Abbassi, S., S. Thinda, and L.S. Morse, *Hypertensive retinopathy, choroidopathy, and optic neuropathy*. JAMA ophthalmology, 2015. **133**(10): p. e151494-e151494.
114. Akay, F., et al., *Retinal structural changes in systemic arterial hypertension: an OCT study*. European journal of ophthalmology, 2016. **26**(5): p. 436-441.
115. Steinegger, K., C. Bergin, and Y. Guex-Crosier, *Malignant hypertension: clinical manifestations of 7 cases*. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 2015. **232**(04): p. 590-592.
116. Sacconi, R., et al., *The Expanded Spectrum of Perifoveal Exudative Vascular Anomalous Complex*. American Journal of Ophthalmology, 2017.
117. Hayreh, S.S., *Arterial Hypertension and the Eye*, in *Ocular Vascular Occlusive Disorders*. 2015, Springer. p. 549-619.
118. Kishi, S., M.O. Tso, and S.S. Hayreh, *Fundus lesions in malignant hypertension: I. A pathologic study of experimental hypertensive choroidopathy*. Archives of Ophthalmology, 1985. **103**(8): p. 1189-1197.
119. Polonia, J., et al., *[op. Id. 03] Nighttime Blood Pressure Is The Major Determinant Factor Of Both Macrovascular And Microvascular Lesions in A Cohort Of Type 2 Diabetic And Non-diabetic Hypertensive Patients*. Journal of hypertension, 2016. **34**: p. e12.
120. Ng, S.L., et al., *PM242 Pulse Wave Velocity Changes in Controlled Versus Uncontrolled Hypertensive Patients-An East Coast Malaysian Study*. Global Heart, 2014. **9**(1): p. e111.
121. Aissopou, E.K., et al., *The Keith–Wagener–Barker and Mitchell–Wong grading systems for hypertensive retinopathy: association with target organ damage in individuals below 55 years*. Journal of hypertension, 2015. **33**(11): p. 2303-2309.
122. Denniston, A. and P. Murray, *Oxford handbook of ophthalmology*. 2014: OUP Oxford.
123. Michelson, G., M. Langhans, and M. Groh, *Clinical investigation of the combination of a scanning laser ophthalmoscope and laser Doppler flowmeter*. German journal of ophthalmology, 1995. **4**(6): p. 342-349.
124. Yongue, B.G., et al., *Brain and liver angiotensinogen messenger RNA in genetic hypertensive and normotensive rats*. Hypertension, 1991. **17**(4): p. 485-491.
125. Dohi, Y., et al., *Endothelin stimulated by angiotensin II augments contractility of spontaneously hypertensive rat resistance arteries*. Hypertension, 1992. **19**(2): p. 131-137.
126. Zhang, J., et al., *Enhanced hemodynamic responses to angiotensin II in diabetes are associated with increased expression and activity of AT1 receptors in the afferent arteriole*. Physiological Genomics, 2017. **49**(10): p. 531-540.
127. Tamayo, T., et al., *Diabetes in Europe: an update*. Diabetes Res Clin Pract, 2014. **103**(2): p. 206-17.
128. Kerner, W. and J. Brückel, *Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus*. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 2014. **122**(07): p. 384-386.
129. Association, A.D., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes care, 2014. **37**(Supplement 1): p. S81-S90.
130. Inzucchi, S.E., et al., *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetes care, 2015. **38**(1): p. 140-149.
131. Congdon, N., et al., *Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States*. Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960), 2004. **122**(4): p. 477-485.
132. Chew, E.Y., et al., *Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22*. Archives of ophthalmology, 1996. **114**(9): p. 1079-1084.

133. Thomas, N., et al., *A novel approach to diabetes classification: using the Type 1 diabetes genetic risk score (t1d-grs) in 150,000 adults shows Type 1 diabetes presents as often between 30 and 60 years as before 30 years*. Diabetic Medicine, 2016. **33**: p. 75.
134. Group, E.T.D.R.S.R., *Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification: ETDRS report number 10*. Ophthalmology, 1991. **98**(5): p. 786-806.
135. Tarr, J.M., et al., *Pathophysiology of diabetic retinopathy*. ISRN ophthalmology, 2013. **2013**.
136. Funatsu, H. and H. Yamashita, *Pathophysiology of diabetic retinopathy*. Drug News Perspect, 2002. **15**(10): p. 633-639.
137. Stewart, M.W., *Pathophysiology of diabetic retinopathy*, in *Diabetic Retinopathy*. 2010, Springer. p. 1-30.
138. Treins, C., et al., *Insulin stimulates hypoxia-inducible factor 1 through a phosphatidylinositol 3-kinase/target of rapamycin-dependent signaling pathway*. Journal of Biological Chemistry, 2002. **277**(31): p. 27975-27981.
139. Zhang, S.X., et al., *Pigment epithelium-derived factor downregulates vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and inhibits VEGF-VEGF receptor 2 binding in diabetic retinopathy*. Journal of molecular endocrinology, 2006. **37**(1): p. 1-12.
140. Turner, R.C., et al., *Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49)*. Jama, 1999. **281**(21): p. 2005-2012.
141. Control, D. and C. Trial, *Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes*. The New England journal of medicine, 2005. **353**(25): p. 2643.
142. Wilkinson, C.P., et al., *Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales*. Ophthalmology, 2003. **110**(9): p. 1677-82.
143. Cardoso, C.R.L., et al., *Predictors of Development and Progression of Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes: Importance of Blood Pressure Parameters*. Scientific Reports, 2017. **7**: p. 4867.
144. Rofagha, S., et al., *Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP)*. Ophthalmology, 2013. **120**(11): p. 2292-2299.
145. Souza, L.J.d., et al., *Prevalence of dyslipidemia and risk factors in Campos dos Goytacazes, in the Brazilian state of Rio de Janeiro*. Arquivos brasileiros de cardiologia, 2003. **81**(3): p. 257-264.
146. Paillole, C., et al., *Physical properties of the aorta in normotensive insulin-dependent diabetic subjects. Study using Doppler echocardiography*. Archives des maladies du coeur et des vaisseaux, 1989. **82**(7): p. 1185-1189.
147. Cruickshank, K., et al., *Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance*. Circulation, 2002. **106**(16): p. 2085-2090.
148. Smith, A., et al., *Aortic pulse wave velocity and albuminuria in patients with type 2 diabetes*. Journal of the American Society of Nephrology, 2005. **16**(4): p. 1069-1075.
149. Vlachopoulos, C., K. Aznaouridis, and C. Stefanadis, *Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis*. Journal of the American College of Cardiology, 2010. **55**(13): p. 1318-1327.
150. Lurbe, E., et al., *Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes*. New England Journal of Medicine, 2002. **347**(11): p. 797-805.
151. Cooper-DeHoff, R.M., et al., *Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease*. Jama, 2010. **304**(1): p. 61-68.

152. Zoungas, S., et al., *Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes*. New England Journal of Medicine, 2014. **371**(15): p. 1392-1406.
153. Bliziotis, I.A., A. Destounis, and G.S. Stergiou, *Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis*. Journal of hypertension, 2012. **30**(7): p. 1289-1299.
154. Xie, X., et al., *Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis*. The Lancet, 2016. **387**(10017): p. 435-443.
155. Cryer, P., *Hypoglycemia in diabetes: pathophysiology, prevalence, and prevention*. 2016: American Diabetes Association.
156. Stitt, A.W., et al., *The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy*. Progress in retinal and eye research, 2016. **51**: p. 156-186.
157. Freiberg, F.J., et al., *Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy*. Graefes's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2016. **254**(6): p. 1051-1058.
158. Sacks, F.M., et al., *Association Between Plasma Triglycerides and High-Density Lipoprotein Cholesterol and Microvascular Kidney Disease and Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus*. Circulation, 2014. **129**(9): p. 999-1008.
159. Ahsan, H., *Diabetic retinopathy—biomolecules and multiple pathophysiology*. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 2015. **9**(1): p. 51-54.
160. Jindal, K., et al., *Microalbuminuria and Other Risk Factors in Diabetic Retinopathy*. 2014, RRJoM.
161. Chew, E.Y., et al., *The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study*. Ophthalmology, 2014. **121**(12): p. 2443-2451.
162. Oellgaard, J., et al. *Intensified Multifactorial Intervention in Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Reduces End Stage Renal Disease and Mortality: 21 Years Follow-Up of the Steno-2 Study*. in *ASN Kidney week 2016*. 2016.
163. Azad, N., et al., *Association of blood glucose control and pancreatic reserve with diabetic retinopathy in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)*. Diabetologia, 2014. **57**(6): p. 1124-1131.
164. Liu, J.J., et al., *High normal albuminuria is independently associated with aortic stiffness in patients with type 2 diabetes*. Diabetic Medicine, 2014. **31**(10): p. 1199-1204.
165. Safar, M.E. and H. Smulyan, *Hypertensive Cardiovascular Risk: Pulsatile Hemodynamics, Gender, and Therapeutic Implications*. American Journal of Hypertension, 2017.
166. Salz, D.A. and A.J. Witkin, *Imaging in diabetic retinopathy*. Middle East Afr J Ophthalmol, 2015. **22**(2): p. 145-50.
167. Bursell, S.-E., et al., *Stereo nonmydriatic digital-video color retinal imaging compared with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study seven standard field 35-mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy*. Ophthalmology, 2001. **108**(3): p. 572-585.
168. Wessel, M.M., et al., *Ultra-wide-field angiography improves the detection and classification of diabetic retinopathy*. Retina, 2012. **32**(4): p. 785-791.
169. Witmer, M.T. and S. Kiss, *Wide-field imaging of the retina*. Survey of ophthalmology, 2013. **58**(2): p. 143-154.
170. Strøm, C., et al., *Diabetic macular edema assessed with optical coherence tomography and stereo fundus photography*. Investigative ophthalmology & visual science, 2002. **43**(1): p. 241-245.

171. Feder, R.S., et al., *Comprehensive adult medical eye evaluation Preferred Practice Pattern® guidelines*. Ophthalmology, 2016. **123**(1): p. P209-P236.
172. Williams, G.A., et al., *Single-field fundus photography for diabetic retinopathy screening: a report by the American Academy of Ophthalmology*. Ophthalmology, 2004. **111**(5): p. 1055-62.
173. Gass, J.D., et al., *A combined technique of fluorescein funduscopy and angiography of the eye*. Arch Ophthalmol, 1967. **78**(4): p. 455-61.
174. Florescu, M., A. STANILA, and V. Rusu, *ANGIOFLUOROGRAPHY AND TOMOGRAPHY in THE OPTICAL COHERENCE in THE MANAGEMENT OF THE DIABETIC MACULOPATHY*. ANUL XVI Nr. 4, Decembrie 2011, 2011: p. 198.
175. Jingi, A.M., et al., *Epidemiology and treatment outcomes of diabetic retinopathy in a diabetic population from Cameroon*. BMC ophthalmology, 2014. **14**(1): p. 19.
176. Dorchy, H., et al., *LEAKAGE OF FLUORESCEIN: FIRST SIGN OF JUVENILE DIABETIC RETINOPATHY: Role of Diabetic Control and of Duration of Diabetes*. Acta Paediatrica, 1979. **68**(S277): p. 47-53.
177. Reddy, S., A. Hu, and S.D. Schwartz, *Ultra Wide Field Fluorescein Angiography Guided Targeted Retinal Photocoagulation (TRP)*. Semin Ophthalmol, 2009. **24**(1): p. 9-14.
178. Fineschi, V., et al., *Fatal anaphylactic shock during a fluorescein angiography*. Forensic Sci Int, 1999. **100**(1-2): p. 137-42.
179. Neetens, A. and C. Koppen, *Neurorétinopathie maculaire*. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 1991. **198**(05): p. 377-381.
180. Tomi, A. and I. Marin, *Angiofluorographic aspects in age-related macular degeneration*. Journal of medicine and life, 2014. **7**(Spec Iss 4): p. 4.
181. Dumitrache, M., M. Anîtescu, and B. Carstocea, *Laser treatment in diabetic retinopathy*. Oftalmologia (Bucharest, Romania: 1990), 1995. **39**(2): p. 159-169.
182. Nischal, K., et al., *Clinicopathological correlation of congenital corneal opacification using ultrasound biomicroscopy*. British journal of ophthalmology, 2002. **86**(1): p. 62-69.
183. Parchand, S., R. Singh, and S. Bhalekar. *Reliability of ocular ultrasonography findings for pre-surgical evaluation in various vitreo-retinal disorders*. in *Seminars in ophthalmology*. 2014. Taylor & Francis.
184. Zvornicanin, J., et al., *Significance of ultrasonography in evaluation of vitreo-retinal pathologies*. Medical Archives, 2012. **66**(5): p. 318.
185. Huang, D., et al., *Optical coherence tomography*. Science, 1991. **254**(5035): p. 1178-81.
186. Yaqoob, Z., J. Wu, and C. Yang, *Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy*. Biotechniques, 2005. **39**(6).
187. Drexler, W., et al., *Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography*. Nat Med, 2001. **7**(4): p. 502-7.
188. Gabriele, M.L., et al., *Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011. **52**(5): p. 2425-36.
189. Cunha-Vaz, J. and G. Coscas, *Diagnosis of macular edema*. Ophthalmologica, 2010. **224 Suppl 1**: p. 2-7.
190. Wojtkowski, M., et al., *Ophthalmic imaging by spectral optical coherence tomography*. Am J Ophthalmol, 2004. **138**(3): p. 412-9.
191. Sikorski, B.L., et al., *The diagnostic function of OCT in diabetic maculopathy*. Mediators Inflamm, 2013. **2013**: p. 434560.
192. Spaide, R.F., H. Koizumi, and M.C. Pozonni, *Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography*. American journal of ophthalmology, 2008. **146**(4): p. 496-500.

193. Grossi, A., et al., [LB. 02.17] *OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY AND ARTERIAL HYPERTENSION: A ROLE in IDENTIFYING EARLY VASCULAR DAMAGE?* Journal of Hypertension, 2017. **35**: p. e256.
194. Ishibazawa, A., et al., *Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study*. American Journal of Ophthalmology, 2015. **160**(1): p. 35-44.e1.
195. Jia, Y., et al., *Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow*. Biomedical optics express, 2012. **3**(12): p. 3127-3137.
196. Matsunaga, D., et al., *OCT angiography in healthy human subjects*. Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina, 2014. **45**(6): p. 510-515.
197. Miller, A., et al., *OCT angiography evaluation of peripapillary vessel density in eyes treated with plaque radiotherapy for uveal melanoma*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2017. **58**(8): p. 1650-1650.
198. Bonnin, S., et al., *New insight into the macular deep vascular plexus imaged by optical coherence tomography angiography*. Retina, 2015. **35**(11): p. 2347-2352.
199. Zhu, J., et al., *Can OCT Angiography Be Made a Quantitative Blood Measurement Tool?* Applied Sciences, 2017. **7**(7): p. 687.
200. Chalam, K.V. and K. Sambhav, *Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Diseases*. Journal of Ophthalmic & Vision Research, 2016. **11**(1): p. 84-92.
201. Takase, N., et al., *Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography*. Retina, 2015. **35**(11): p. 2377-2383.
202. Spaide, R.F., J.M. Klancnik, and M.J. Cooney, *Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography*. JAMA ophthalmology, 2015. **133**(1): p. 45-50.
203. Lazăr., „Bazele Marketingului”. Editura Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2001.
204. Labăr, „SPSS pentru științele educației”. 2008.
205. P, R., *Metodele și statisticile experimentale în științele umane: Editura Polirom;*. 2004.
206. Samara, W.A., et al., *CORRELATION OF FOVEAL AVASCULAR ZONE SIZE WITH FOVEAL MORPHOLOGY in NORMAL EYES USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY*. Retina, 2015. **35**(11): p. 2188-95.