

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.721.6:617.785:616.379-008.64

CHIȘCA VERONICA

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

SPECIALITATEA 321.17 – OFTALMOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2023

Teza a fost elaborată la Catedra de Oftalmologie a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Conducător științific:

Corduneanu Angela, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Consultant științific:

Groppa Stanislav, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al AȘM

Referenți oficiali:

Dumbrăveanu Lilia, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Railean Gheorghe, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

Componentă Consiliul Științific Specializat:

Cușnir Valeriu, președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Șcerbatiuc Cristina, secretar științific, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Bendelic Eugeniu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Smolova Lidia, doctor în științe medicale

Odainic Olesea, doctor în științe medicale

Susținerea tezei va avea loc la 18 decembrie 2023, ora 14:00, în ședința Consiliului Științific Specializat D 50.321.17-01 Oftalmologie, din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, MD-2004).

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la biblioteca IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova și pe pagina web a ANACEC.

Rezumatul a fost expediat la _____2023.

Secretar științific al Consiliului științific specializat,

Șcerbatiuc Cristina, dr.șt. med., conf. univ., _____

Conducător științific,

Corduneanu Angela, dr. șt. med., conf. univ., _____

Consultant științific,

Groppa Stanislav, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
academician al AȘM. _____

Autor

Chișca Veronica _____

CUPRINS

Repere conceptuale ale cercetării	3
Conținutul tezei	8
1. ACTUALITĂȚI ÎN DOMENIUL NEUROOFTALMOLOGIEI LA PACIENTII CU RETINOPATIE DIABETICĂ	8
2. MATERIALE ȘI METODE DE STUDIU	8
3. CARACTERISTICA CLINICĂ A PACIENȚILOR DIN LOTURILE STUDIATE... 10	
3.1. Caracteristica generală a grupului de studiu.....	10
3.2. Identificarea spectrului complicațiilor neurooftalmologice la pacienții cu diabet zaharat cu diferit grad de retinopatie diabetică	14
3.3. Studiarea parametrilor Doppler-Duplex a vaselor intra-extracraniene, inclusiv ai arterei oftalmice la pacienții cu retinopatie diabetică.....	16
3.4. Caracteristica examenului electrofiziologic prin potențiale evocate vizuale la pacienții cu retinopatie diabetică.....	18
4. CALITATEA VIETII A PACIENȚILOR CU DIABET ZAHARAT.....	20
4.1. Cercetarea calității vieții folosind chestionarul „SF-36 health survey test” la pacienții cu retinopatie diabetică.....	20
4.2. Rolul tratamentului cu sulodexid a pacienților cu retinopatie diabetică.....	23
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE.....	25
Bibliografie	28
Lista publicațiilor autorului la tema tezei.....	29
Lista abrevierilor	32
Adnotare	33
Annotation.....	34
Аннотация	35

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Diabetul zaharat (DZ) reprezintă o epidemie la nivel mondial cu o morbiditate semnificativă [1]. Numărul de bolnavi diabetici pe globul pământesc este aproximativ 415 mln., cifră ce este în continuă creștere.

Prevalența diabetului zaharat în Republica Moldova pentru anul 2015 este de 90392 persoane cu DZ [2].

Retinopatia diabetică (RD) este una din cauzele principale ale pierderii de vedere la populația adultă aptă de muncă. Pacienții cu stadii severe de RD au o calitate mai slabă a vieții și un nivel redus de bunăstare fizică, emoțională și socială [1].

Retinopatia diabetică este de acum recunoscută ca fiind o problemă de sănătate publică globală. Incidența retinopatiei diabetice este de așteptat să crească la niveluri alarmante în următorii ani. Factorii de risc majori pentru dezvoltarea retinopatiei diabetice includ durata DZ, severitatea hiperglicemiei, hipertensiunea și dislipidemia [3]. Odată ce este prezentă retinopatia diabetică ce pune în pericol vederea, evoluția ei este rapidă și complicațiile sunt imprevizibile. La douăzeci de ani după diagnostic, aproape toate persoanele cu DZ tip 1 și 60% dintre persoanele cu DZ tip 2 vor avea o anumită formă de retinopatie diabetică [4].

Aproximativ o treime dintre persoanele cu diabet au retinopatie diabetică, iar o treime dintre cei cu retinopatie diabetică pot avea retinopatie diabetică care poate pune în pericol vederea, definită drept retinopatie proliferativă sau edem macular semnificativ clinic [5].

Pe baza studiilor și metaanalizelor anterioare pe scară largă, retinopatia diabetică a fost recunoscută drept una dintre cele mai frecvente și importante cauze ale insuficienței vizuale și orbirii din lume [6-8].

Retinopatia diabetică este cauza principală a pierderii vederii la adulții cu vârsta cuprinsă între 20-74 ani și rămâne una dintre principalele cauze ale deficienței vizuale la nivel mondial [9, 10].

Deși deficiența microcirculatorie este semnul clasic al retinopatiei diabetice, există dovezi emergente care sugerează că neurodegenerarea retinei este un eveniment timpuriu în patogeneza retinopatiei diabetice [11, 12, 13].

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

Obiectivele lucrării:

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

Materiale și metode de cercetare: A fost efectuat un studiu de cohortă care a inclus 216 pacienți, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2. În studiul dat au fost incluși pacienți diabetici internați în perioada iunie 2016 - decembrie 2021 în cadrul secției de Oftalmologie a IMSP Institutul de Medicină Urgentă, vizitele ulterioare au fost realizate în mod programat în cadrul aceleiași secții. S-au efectuat investigații paraclinice, cu examinarea parametrilor Doppler-Duplex a vaselor extracraniene, inclusiv artera oftalmică, de asemenea, a fost evaluat rolul examenului prin PEV în depistarea precoce și monitorizarea RD, s-a evaluat și calitatea vieții pacienților cu retinopatie diabetică pentru a argumenta tratamentul cu sulodexid la pacientul cu retinopatie diabetică. S-a apreciat spectrul și frecvența complicațiilor neurooftalmologice la pacienții diabetici, pentru a identifica determinantele de dezvoltare și progresie a complicațiilor neurooftalmologice în diabetul zaharat ce permit implementarea în practică a unor tactici de conduită a pacienților diabetici, scopul principal fiind fortificarea profilaxiei complicațiilor și stabilirea precoce a diagnosticului oftalmologic în funcție de tipul RD. Baza de date a rezultatelor primare a fost creată în componenta EXCEL a suitei Microsoft Office.

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

Din indicatori statistici descriptivi cantitativi au fost calculați: valoarea media, deviația standard, mediana, intervalul intercuartilic. Pentru determinarea diferențelor semnificative dintre valorile tendinței centrale s-a utilizat criteriul t-Student. Studiul interacțiunii dintre parametrii cantitativi s-a efectuat prin calculul coeficientului de corelație Pearson (r). Pentru analiza rezultatelor studiului de cohortă au fost calculate următorii indicatori: riscul relativ (RR), semnificația statistică a rezultatelor pentru 95,0% s-a determinat prin mărimea intervalului de încredere ($I\hat{I}95$). Deasemenea a fost calculat coeficientul Cronbach alfa, fiind

cel mai cunoscut coeficient utilizat în statistică, fiind un indicator al preciziei de măsurare a unui test al consistenței interne și fidelității unui instrument psihologic.

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

Problema științifică soluționată în teză rezidă în aprecierea spectrului și frecvenței complicațiilor neurooftalmologice la pacienții diabetici, în identificarea determinantelor de dezvoltare și progresie a complicațiilor neurooftalmologice în diabetul zaharat ce permit implementarea în practică a unor tactici de conduită a pacienților diabetici. Rezultatele obținute aprofundează cunoștințele specialistului privind caracterul și aspectul modificărilor traseului PEV la pacienții cu divers grad de RD și dinamica acestuia ca urmare a tratamentului administrat. Examenul ultrasonografic al arterelor carotide a permis evidențierea afectării severe a axului carotidian omolateral cu RD.

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

Valoarea aplicativă a lucrării:

- Fortificarea profilaxiei complicațiilor și stabilirea precoce a diagnosticului oftalmologic în funcție de tipul retinopatiei diabetice.
- S-au obținut date importante în privința corelației retinopatiei diabetice cu patologia neurologică.
- Rata înaltă a factorilor de risc în prezentul studiu, impune necesitatea screeningului obligatoriu la pacienții cu retinopatie diabetică.
- Acest studiu a permis obținerea unor date noi în privința utilității unor investigații precum eco-Doppler și PEV la pacienții cu retinopatie diabetică.

- A fost stabilită eficiența terapeutică a tratamentului cu sulodexid în retinopatia diabetică.
- Contribuții la fortificarea instruirii oftalmologilor, neurologilor și endocrinologilor în problemele abordării retinopatiei diabetice.
- S-a elaborat un algoritm de conduită a pacientului diabetic.

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

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

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

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

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

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

îmbunătățirea funcțiilor vizuale, a sensibilității la contrast, a contribuit la facilitarea neurotransmiterii oculare (traseul PEV).

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

Aprobarea rezultatelor. Rezultatele cercetării au fost prezentate, discutate și aprobate la mai multe foruri științifice naționale și internaționale: Studiul modificărilor potențialelor evocate vizuale la pacienții cu retinopatie diabetică (RAO. Iași, România, 2017); Modificările vasculare carotidiene la pacienții cu retinopatie diabetică (RAO, Iași, România, 2018); Diabetic retinopathy and carotid artery disease (*Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, Chișinău, 2020); Quality of life in patients with diabetic retinopathy using „SF - 36 health survey test” (*Black Sea Ophthalmological Society Congress*, Chișinău, 2021); Manifestările imagistice în evaluarea afectării oculare în cadrul hipertensiunii intracraniene a adultului (RAO. Iași, România, 2022).

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

Publicații la tema tezei. Materialele studiului au fost reflectate în 24 lucrări științifice, inclusiv articole în reviste științifice internaționale cotate ISI și SCOPUS – 3, articole științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu de *categoria B* - 2, *categoria C* – 3, teze în lucrările conferințelor științifice internaționale – 4, teze în lucrările conferințelor științifice naționale – 10, postere – 2, precum și certificate de inovator - 4 și acte de implementare - 3.

Sumarul compartimentelor tezei. Teza constă din următoarele compartimente: introducere, 4 capitole, fiecare capitol prezentând sinteza rezultatelor, teza finalizează prin concluzii generale și recomandări, bibliografia constă din 356 titluri, teza are 121 pagini de text de bază, 29 tabele, 16 figuri.

CONȚINUTUL TEZEI

1. ACTUALITĂȚI ÎN DOMENIUL NEUROOFTALMOLOGIEI LA PACIENȚII CU RETINOPATIE DIABETICĂ.

Acest capitol cuprinde o sinteză a datelor din literatură cu referire la realizările și publicațiile din domeniul retinopatiei diabetice, semnificația socială a retinopatiei diabetice și a complicațiilor neurooftalmologice. Sunt prezentate date epidemiologice ale diabetului zaharat și retinopatiei diabetice, determinantele complicațiilor neurooftalmologice la pacienții cu retinopatie diabetică, este demonstrată corelația dintre diabetul zaharat și manifestările oftalmologice. Un subcapitol aparte este dedicat evaluării ultrasonografice a arterelor carotide la pacienții cu retinopatie diabetică. Este abordată importanța investigației prin potențiale evocate al acestei categorii de pacienți. Deasemenea este cuantificată calitatea vieții la pacienții diabetici cu retinopatie diabetică. Revista literaturii de domeniu denotă faptul că diabetul zaharat reprezintă o problemă mondială, deoarece prevalența diabetului zaharat [DZ] a crescut în ultimii ani și se preconizează că va crește semnificativ în următorii 30 ani [1]. DZ este una dintre cele mai alarmante provocări de sănătate publică cu care ne confruntăm în secolul al XXI-lea [2], iar retinopatia diabetică (RD) este o cauză majoră de afectare a vederii la nivel global.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

Caracteristica generală a metodologiei de cercetare

S-a efectuat un studiu de cohortă care a inclus 2 loturi de pacienți: lotul de studiu L1 care a cuprins 108 pacienți cu divers grad de retinopatie diabetică, iar lotul de control L0 a fost reprezentat de 108 pacienți cu DZ, dar fără manifestări clinice oftalmologice de RD. Am divizat grupul de pacienți cu RD în 2 subgrupe: subgrupul de studiu 1A a inclus pacienții cu RDP (128 ochi) și cu RDN forma severă (19 ochi), în total subgrupul 1A a cuprins 147 ochi, iar subgrupul 1B a inclus pacienții cu RDNP forma incipientă și medie, respectiv 37 și 32 ochi, în total 69 ochi. Această separare în subgrupe s-a efectuat din considerentul gravității modificărilor determinate la nivel retinian.

Toți pacienții au fost supuși următoarelor examinări:

- **chestionarea** : a fost elaborat un chestionar care a fost completat de fiecare participant și care a cuprins date personale (nume, prenume, vârstă, gen, reședința), acuze la internare, factori de risc vasculari (gradul activității fizice, tipul alimentației, tabagismul, alcoolismul), date anamnestice precum durata DZ, tipul diabetului, medicația administrată (insulină, antidiabetice orale, antihipertensive); istoricul bolilor sistemice; istoricul semnelor și simptomelor oculare,

afecțiuni oculare asociate. În scopul evaluării stării de sănătate a pacienților a fost utilizat chestionarul generic Medical Outcomes Study (SF-36),

- **clinic antropometric** (talie, masa corporală, indicele masei corporale), valorile TA,

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

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

- de **laborator**: analizele de laborator au fost efectuate în Laboratorul Clinic al IMSP Institutul de Medicină Urgentă și a cuprins: analiza generală a sângelui, metabolismul lipidic (colesterol total, HDL-colesterol, trigliceridele, LDL-colesterol), metabolismul glucidic (glicemia a jeun, hemoglobina glicozilată).

Metode **instrumentale**: toți pacienții au fost examinați prin PEV, în incinta IMSP Institutul de Medicină Urgentă. Toți pacienții au fost supuși examenului imagistic prin metoda ultrasonografică în regim B și color al vaselor carotidiene, prin intermediul regimului Doppler a fost studiată viteza vaselor extracraniane, inclusiv artera oftalmică.

Criteriile de includere în cercetare au fost:

- Pacienți cu DZ și RD în lotul de cercetare și pacienți cu DZ, dar fără RD în lotul de control,
- Vârsta adultă mai mare de 18 ani, Acordul informat în formă scrisă al pacientului,
- Pacienți care sunt în stare să înțeleagă și răspundă la întrebările puse,
- Respectarea regimului vizitelor.

Criterii de excludere a pacienților din studiu:

- Lipsa acordului informat al pacientului,
- Patologia mentală,
- Patologii sistemice asociate (reumatismul, Boala Behcet, Lupus, artrita reumatoidă, anevrisme cerebrale, cancerul),
- Vârsta mai mică de 18 ani,
- Patologii oftalmologice asociate (DMLV, glaucom primar, anomalii oculare, patologii inflamatorii),
- Gravitatea, alăptarea.

Analiza statistică a datelor. Baza de date a rezultatelor primare a fost creată în programul statistic EXCEL. Analiza statistică a datelor s-a efectuat cu ajutorul programei SPSS 22.0 (SPSS Inc). Au fost aplicați indicatori pentru statistica descriptivă calitativă pentru semnificația

rezultatelor cu intervalul de încredere de 95.0%. Testul χ^2 (chi pătrat) al lui Pearson a fost utilizat pentru a măsura potrivirea dintre date categoriale. Din indicatorii statistice descriptive cantitative au fost calculați: valoarea media, deviația standard, intervalul intercuartil. Pentru determinarea diferențelor semnificative dintre valori tendinței centrale s-a utilizat criteriul t-Student. Studiul interacțiunii dintre parametrii cantitativi s-a efectuat prin calculul coeficientului de corelație Pearson (r). Coeficientul Cronbach alfa a fost utilizat ca un indicator al preciziei de măsurare a unui test, al consistenței interne și fidelității unui instrument psihologic. Pentru analiza rezultatelor studiului de cohortă au fost calculate următorii indicatori: riscul relativ (RR), semnificația statistică a rezultatelor pentru 95,0% s-a determinat prin mărimea intervalului de încredere ($\hat{I}95$). Unele rezultate ale cercetării au fost prezentate prin intermediul diferitor tipuri de tabele, grafice și diagrame.

3. CARACTERISTICA CLINICĂ A PACIENȚILOR DIN LOTURILE STUDIATE

3.1. Caracteristica generală a grupului de studiu.

Acest capitol prezintă o caracteristică detaliată a lotului general de studiu și compară cele 2 grupe de studiu conform datelor demografice, modului de viață, antecedente patologice și ereditare, este efectuată o caracteristică clinică a rezultatelor investigațiilor paraclinice.

Ca urmare a analizei efectuate, am obținut următoarele date: vârsta medie a participanților lotului L1 a fost $60,33 \pm 10,54$ ani, vârsta medie a participanților din lotul L0 a constituit $66,6 \pm 5,7$ ani. Cea mai mare parte din pacienții incluși în studiu aveau vârstă cuprinsă între 61-70 ani (50% în grupul de studiu vs 57,4% în grupul de control) și vârstă cuprinsă între 51-60 ani (36,11%) în grupul cu RD vs. 14,8% în grupul fără RD. Cea mai mică frecvență a bolii a fost întâlnită la pacienții din grupa de vârstă de până la 50 ani (8,3%) și peste 71 ani (5,5%), în grupa cu RD, comparativ cu grupa fără RD, în care grupa de vârstă de până la 50 ani a fost de 3,7%, iar de peste 71 ani a constituit 24,07%.

Conform indicilor demografici, participanții din cadrul acestei cercetări s-au repartizat în modul ce urmează: din numărul total a grupului de studiu, bărbați au fost 45 (41,67%), aceștia având vârsta medie de $58,57 \pm 9,63$ ani, iar femei au fost 63 (58,33%), vârsta medie a femeilor fiind $61,7 \pm 8,19$ ani; nu s-a constatat o diferență semnificativă statistic între vârstele femeilor și a bărbaților ($p=0.0717$). În grupul de control femeile au constituit 57,4% ($n=62$), vârsta medie fiind $67,7 \pm 7,75$ ani, iar bărbați au fost 46 (42,6%), cu vârsta medie $65,08 \pm 7,7$ ani; nu s-a constatat o diferență semnificativă statistic între vârstele femeilor și a bărbaților din grupul fără RD ($p=0.083$), dar comparând vârstele femeilor și bărbaților din cele 2 grupuri de studiu, s-a constatat prezența unei diferențe semnificative statistic ($p<0.01$ pentru femei, respectiv, $p=0,0006$

pentru bărbați). Cercetarea datelor antropometrice a pacienților din studiu a constatat următoarele valori: valoarea medie a IMC $29,75 \pm 5,36$ kg/m² în grupul de pacienți cu RD și $28,82 \pm 5,6$ kg/m² în grupul de pacienți fără RD. Nu s-a detectat nicio diferență semnificativă statistic între cele 2 loturi de studii ($p=0,11$). În ambele grupe au predominat pacienții supraponderali.

Tabelul 3.1. Caracteristica lotului de studiu, conform factorilor comportamentali de risc vasculari și antecedentelor patologice

Parametrul	Lotul de cercetare, n ₁ =108		Lotul de control, n ₀ =108		95%ÎÎ, chi-patrat, gl=1, P
	Abs.	%	Abs.	%	
Caracterul de alimentație					
Vegetariană	1	0,90	2	1,85	-3.3800% până 5.6583%, 0.358, P=0.5498
Lacto-vegetariană	0	0	1	0,90	-2.5974% până 5.0497%, 0.994, P=0.3189
Consum sporit de grăsimi animaliere	25	23,1	18	16,66	-4.2258% până 17.043%, 1.416, P=0.2341
Consum sporit de proteine animaliere	26	24,1	29	26,85	-8.803% până 14.269%, 0.219, P=0.6399
Echilibrat	56	51,8	58	53,70	-11.278% până 14.889%, 0.074, P=0.7859
Tabagism					
Fumători	3	2,77	8	7,40	-1.5899% până 11.4106% 2.387, P=0.1223
Nefumători	105	97,2	100	92,60	-1.589% până 11.410%, 2.387, P=0.1223
Consumul de alcool					
Nu consumă	55	50,9	36	33,33	4.4695% până 29.9759%, 6.859, P=0.0088
Consum ocazional	43	39,8	50	46,29	-6.6239% până 19.294%, 0.923, P=0.3366
Consum moderat	7	6,48	12	11,11	-3.1906% până 12.653%, 1.436, P=0.2307
Abuz de alcool	1	0,9	10	9,2	2.4646% până 15.2780%, 7.722, P=0.0055

Din cei 216 ochi ai lotului de studiu, 78 (36%) prezentau modificări neurooftalmologice (no), dar în ceea ce privește numărul de pacienți, 50 (46%) de pacienți din cei 108 ai grupului de studiu prezentau modificări neurooftalmologice la unul sau ambii ochi. În categoria de pacienți cu complicații neurooftalmologice, am detectat următoarele: IMC a fost $29,9 \pm 4,51$ kg/m², și în acest subgroup au predominat pacienții supraponderalii.

Examenul neurologic și cardiologic

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

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

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

Rezultatele examinării funcțiilor oculare

La toți pacienții a fost examinată acuitatea vizuală cu corecție în departare și în apropiere. Media AV în apropiere la lotul de studiu este de 0,46 și la lotul de control de 0,7, s-a constatat o diferență semnificativă statistic ($p < 0,0001$) în privința acestor variabile. Ceea ce ține de acuitatea vizuală la distanță, la lotul de studiu a fost 0,37 vs. lotul de control la care acuitatea vizuala a fost 0,59 ($p < 0,001$).

Din cei 216 ochi ai lotului de studiu 128 (59,26%) ochi prezentau retinopatie diabetică proliferativă, 19 (8,8%) ochi – retinopatie diabetică neproliferativă forma severă, 37 (17,12%) ochi - retinopatie diabetică neproliferativă forma moderată și 32 ochi (14,82%) - retinopatie diabetică neproliferativă forma incipientă (tab. 3.3).

Tabelul 3.2. Rezultatele examenului acuității vizuale

Parametrul/Indicatori		Lotul de cercetare, n ₁ =108	Lotul de control, n ₀ =108	95% ÎI, t-statistic, P
AV la apropiere	Media	0,46	0,70	0.1501 până 0.3299, 5.264, P<0.0001
	DS	0,33	0,34	
	Mediana	0,4	0,8	
	IIQ	0,3 - 0,6	0,5 -0,9	
AV la distanță	Media	0,37	0,59	0.1270 până 0.3130, 4.662, P<0.0001
	DS	0,31	0,38	
	Mediana	0,3	0,5	
	IIQ	0,1 – 0,6	0,3 – 0,7	

Examenul oftalmologic la nivel de 216 ochi ai grupului de studiu a evidențiat următoarele: edem ML 44,4% (n=96), fibroza premaculară sau membrana epiretiniană 23,14% (n=50), membrane gliale 13,88% (n=30), decolare de retină tracționată 9,25% (n=20), hemoftalm 0,92% (n=2).

Tabelul 3.3. Repartizarea pacienților în funcție de gradul retinopatiei diabetice

Lotul de studiu	nr. ochi (%)
Retinopatie diabetică proliferativă	128 (59,26%)
Retinopatie neproliferativă severă	19 (8,8%)
Retinopatie neproliferativă moderată	37 (17,12%)
Retinopatie neproliferativă incipientă	32 (14,82%)

Rezultatele examenului biochimic

În cadrul celor 2 grupe de studiu s-au decelat valori semnificativ majorate ale glicemiei și beta-lipoproteinelor la lotul de control, deși valorile medii nu au depășit limitele normei, iar valorile HDL-col au fost semnificativ statistic scăzute (tabel 3.4).

S-a cercetat gradul de compensare, astfel în grupul de studiu am obținut următoarele date: 25,9% (n=28) pacienți au prezentat DZ compensat, 62% (n=67) pacienți au prezentat DZ subcompensat și 12,04% (n=13) pacienți au prezentat DZ decompensat, iar în grupul de control: 19,44% (n=21) pacienți au prezentat diabet DZ compensat, 64,81% (n=70) pacienți au prezentat DZ subcompensat și 15,75% (n=17) cu DZ decompensat, este de remarcă că nu a existat vreo diferență semnificativă statistic între numărul de pacienți subcompensați și decompensați, deși

durata medie a DZ în grupul de bază a fost de 2 ori mai mare ($14,14 \pm 7,06$ ani vs $7,66 \pm 5,41$ ani).

Tabelul 3.4. Rezultatele examenului de laborator în cele 2 grupe de studiu.

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

Majoritatea pacienților din grupul de studiu administrau tratament cu insulină-44 (40,7%) (durata medie $10,1 \pm 7,65$ ani) sau tratament combinat 31 (28,7%) (durata medie $3,7 \pm 3,9$ ani), în grupul de control majoritatea pacienților administrau ADO-84 bolnavi (77,7%).

3.2. Identificarea spectrului complicațiilor neurooftalmologice la pacienții cu DZ cu diferit grad de RD.

La pacienții lotului de studiu am analizat datele ce țin de diagnosticul neurooftalmologic, s-a constatat rubeoză la 54 ochi (25%), NOIA ischemică la 7 ochi (3,24%), sindrom ischemic ocular la 8 ochi (3,7%), sechelele trombozei VCR la 4 ochi (1,85%), iar sechelele trombozei de ram a VCR la 1 ochi, (0,46%), atrofie parțială a nervului optic la 4 ochi (1,85%), glaucom secundar neovascular 27 ochi (12,5%). Deasemenea, 51 ochi făceau parte din grupul pacienților 1A (RDP și RDNP forma severă), ceea ce reprezintă 34,7% din pacienții acestui subgroup, iar 27 (40,9%) din subgroupul 1B (RDNP forma medie și RDNP forma incipientă), iar 36% din ochii pacienților grupului de studiu prezentau modificări neurooftalmologice.

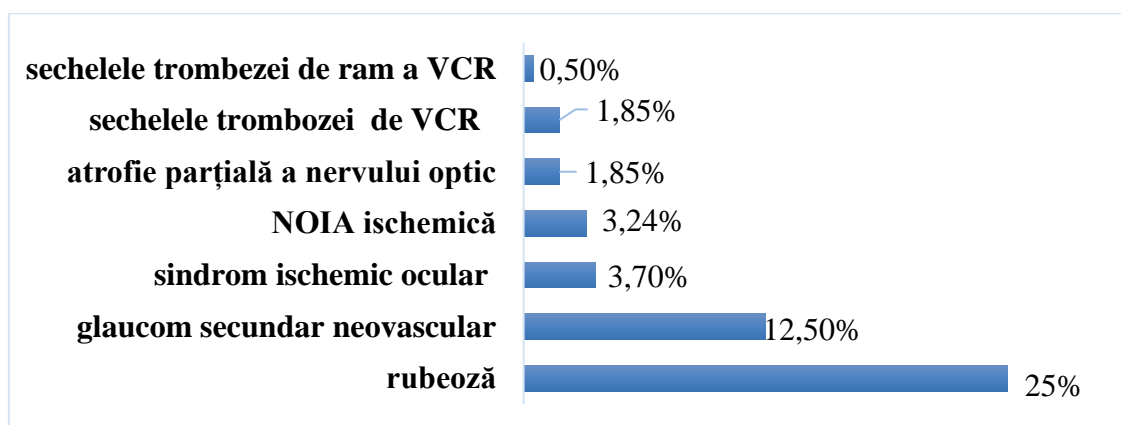


Fig. 3.1. Complicațiile neurooftalmologice depistate la nivel de ochii cercetați ai lotului de

studiu (n=216)

Analiza riscului de apariție a complicațiilor la pacienții din lotul de cercetare demonstrează că pacienții cu complicații neurooftalmologice și RDP și RDNP forma severă au un risc semnificativ elevat de a dezvolta pe parcursul vieții rubeoză, sindrom ischemic ocular, glaucomul secundar neovascular.

Tabelul 3.5. Riscul de apariție a complicațiilor neurooftalmologice în lotul de cercetare în funcție de stadiul retinopatiei diabetice

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

Sensibilitatea la contrast a fost posibil de examinat la 206 ochi ai lotului de studiu. Sensibilitatea la contrast 25%-100% au prezentat 36 ochi (16,66%), la 10%-15% au prezentat 88 ochi (40,7%), la 5%-3,5%-48 ochi (22,22%), iar sensibilitatea la contrast 1%-1,25% au prezentat 34 ochi (15,7%). De asemenea, a fost cercetată sensibilitatea la contrast la pacienții cu diagnostic no (78 ochi). Este de evidențiat că pacienții grupului de studiu au prezentat o diminuare semnificativă a sensibilității la contrast în comparație cu grupul de control, indiferent din ce subgrup făceau parte, 1A sau 1B, același fenomen s-a determinat și la pacienții cu complicații neurooftalmologice. Majoritatea pacienților din grupul de studiu prezentau o sensibilitatea la contrast 10%-15%, astfel 43,5% pacienți din subgrupul 1A și 36,4% pacienți din subgrupul 1B vs 14,35% pacienți din grupul de control. În grupul de control majoritatea pacienților au prezentat o sensibilitatea la contrast 1%-1,25%, rata acestora fiind de aproape 45%. Din categoria pacienților cu complicații neurooftalmologice mai mult de jumătate din pacienți (51,28%) au prezentat o sensibilitatea la contrast de 10%-15%, fiind urmați după frecvență de pacienții cu o sensibilitate la contrast de 25%-100%, rata acestora constituind 20,5%, cu o frecvență egală s-a constatat o sensibilitate la contrast de 1%-1,25% și 5%-3,5%.

Tabelul 3.6. Rezultatele examenului de laborator în cele 2 subgrupe de studiu cu complicații neurooftalmologice și fără complicații neurooftalmologice

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

Datele tabelului 3.6 ne prezintă faptul că în grupul de pacienți cu RD și complicații neurooftalmologice și cel fără de complicații neurooftalmologice, se atestă o deviație spre mărirea parametrilor tuturor indicilor biochimici, dar nu s-a decelat vreo diferență semnificativă statistic între cele două grupe de studiu.

3.3. Cercetarea modificărilor vasculare în cele 2 loturi de studiu.

Analiza datelor obținute ca urmare a examinării pacienților prin ecografia Doppler-Duplex pe întreg lotul de pacienți diabetici evidențiază valori medii ale datelor geometrice ale vaselor extracraniene în limite considerate patologice. Valoarea medie a complexului intimă-medie (CIM) la pacienții lotului de studiu a constituit $1,01 \pm 0,43$ mm, iar ale diametrului arterei carotide comune $8,76 \pm 0,8$ mm, pe când la pacienții lotului de control valoarea media CIM a fost $0,8 \pm 0,17$ mm, iar a diametrului ACC a fost $9,3 \pm 1,7$ mm. Valorile medii ale CIM la lotul de studiu au fost semnificativ elevate comparativ cu lotul de control. La pacienții cu complicații neurooftalmologice, valorile medii au fost $0,86 \pm 0,26$ mm, fără vreo diferență semnificativă statistic față de pacienții lotului de bază.

Plăci ateromatoase în grupul pacienților cu RD s-au determinat la nivel de 112 (51,8%) artere carotide din cele 216 artere carotide examinate, s-au constatat stenoze până la 50% la nivel de 95 artere carotide (43,9%), stenoză între 50-70% la 12 (5,6%) artere carotide, iar stenoză peste 70% - la 5 (2,3%) artere carotide.

La grupul pacienților fără RD s-au constatat prezența plăcilor ateromatoase la nivel de 66 (30,6%) axa carotidiană, dintre care la 57 (26,4%) cu stenoză până la 50%, cu stenoză între 50-70% la 8 (3,7%) și de peste 70% la un singur participant la studiu (0,5%). CIM la pacienții cu plăci ateromatoase din grupul L0 a constituit $0,83 \pm 1,4$ mm, nu s-a constatat nicio diferență statistică între valorile medii ale CIM din subgrupul pacienților cu plăci ateromatoase și fără RD care suferă de DZ și valorile medii ale CIM în lotul total de pacienți ce suferă de DZ. La 51,85%

(n=112) din participanții lotului de studiu prezentau modificări ateromatoase la nivel de segment extracranian al arterelor carotide vs 30,6% (n=66) din grupul de control. Frecvența plăcilor aterosclerotice la pacienții cu diagnostic neurooftalmologic a fost de 56%.

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

În subgrupul 1A vârsta medie a fost de $59,8 \pm 8,7$ ani, valorile medii ale diametrului ACC au fost de $7,9 \pm 0,72$ mm, iar ale CIM $1,04 \pm 0,46$ mm. În subgrupul 1 B vârsta medie a constituit $61,3 \pm 9,16$ ani, valorile medii ale diametrului ACC au fost de $8,07 \pm 0,8$ mm, iar ale CIM $0,93 \pm 0,32$ mm, deci s-a observat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește valorile medii ale CIM și diametrului ACC ($p=0,048$, respectiv $p=0,03$), iar ceea ce ține de vârsta celor 2 subgrupe, o diferență semnificativă statistic nu s-a constatat. Valorile cele mai înalte CIM și cea mai înaltă frecvență a plăcilor ateromatoase s-au constatat la grupul de pacienți depistați cu complicații neurooftalmologice și cu RDP.

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

S-a constatat prezența unei corelații între valorile CIM și colesterolul total, precum și valorile trigliceridelor în ambele subgrupuri de studiu.

S-a studiat corelația dintre valorile CIM și indicatorii metabolici (tab. 3.5), astfel gradul retinopatiei diabetice este în legătură cu frecvența plăcilor ateromatoase la nivelul arterelor carotide, de aceeași parte cu ochiul afectat. Deci pacienții cu forme avansate de RD asociază plăci aterosclerotice la nivel de artere carotide în peste jumătate de cazuri (62,6%), pe când pacienții diabetici care nu prezintă modificări caracteristice RD asociază plăci în 29,6%.

Tabel 3.7. Corelatia indicatorilor biochimici cu valorile CIM ale celor 2 subgrupuri de studiu

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

Au fost supuși cercetării parametrii velocimetrice la nivel de arteră oftalmică și în grupul de pacienți cu complicații neurooftalmologice, astfel s-au determinat valori medii de 35,7±6,4 cm/s. Se observă o diminuare semnificativă între parametrii velocimetrice la grupul cu complicații neurooftalmologice și grupul de control ($p < 0,001$), comparând acești parametri la grupul de studiu total și subgrupul cu complicații no, nu s-a constatat vreo diferență semnificativă statistic ($p = 0,3$).

Tab. 3.8. Indicia velocimetrice în artera oftalmică (cm/s)

	Viteza sistolică în artera oftalmică (cm/s)
Lot control	50,2±16,2
Lot de studiu	38,5±9,6
P	<0,001
Lot cu complicații no	35,7±6,4
Lot fara complicatii no	<u>40,1±7,12</u>
p	0,3

S-a determinat o diminuare semnificativă a fluxului sanguin la nivel de arteră oftalmică la grupul de pacienți cu RD (38,5±9,6 cm/s vs 50,2±16,2 cm/s la grupul de control), aceste modificări, posibil, se datorează unei creșteri a rezistenței ca urmare a neovascularizării și a reducerii alimentării cu sânge a globului ocular.

3.4. Cercetarea traseului potențialelor evocate vizuale în grupurile de studiu

Studiul efectuat a cuprins 214 ochi, din cei 216, deoarece la 2 ochi efectuarea PEV nu a fost fezabilă din cauza hemoftalmului total, din care cauză nu au fost incluși în studiu. Valorile medii detectate pe durata examenului PEV la lotul de bază pentru latența undei P100 a fost

125,4±17,4 ms, pentru N75 - 85,7±13,8 ms, pentru N135 - 151,1±21,3 ms, pentru amplituda P100 - 12,5±10,6 ms, iar la lotul de control valorile medii au fost pentru latența undei P100 a fost 114,7±20,6 ms, pentru N75 - 83,3±13,8 ms, pentru N135 - 145,2±19,3 ms, iar pentru amplituda P100 - 12,1±6,4 ms. S-a determinat o creștere semnificativă a latenței undei P100 în ambele subgrupe de pacienți cu RD (p=0,001, respectiv p<0,001) comparativ cu grupul de control, pe când amplituda P100 a fost semnificativ redusă doar pentru subgrupul 1A. S-a observat o prelungire a amplitudinii N75 (p=0,004), P100 și N135 (p<0,01) la pacienții L1 vs L0.

Tabelul 3.9. Traseul PEV grupele de cercetare

	Lot de studiu (214 ochi) (media±DS)	Lot control (216 ochi) (media±DS)	P
Latența undei P100 (ms)	125,5±12,8	114,7±18,8	<0,01
Amplituda undei P100 (ms)	12,5±6,9	12,9±6,4	0,16
Latența undei N75 (ms)	87,4±13,2	78,5±11,5	0,004
Latența undei N135 (ms)	152,1±20,1	148,4±87,6	0,007

Tabelul 3.10. Compararea traseului PEV în cele 2 grupe de cercetare: grupul cu RD fără complicații neurooftalmologice și grupul cu RD și complicații neurooftalmologice

	Lot de studiu cu complicații no (78 ochi) (media±DS)	Lot de studiu fără complicații no (136 ochi) (media±DS)	P
Latența undei P100 (ms)	128,5±15,3	121,7±16,4	0,015
Amplituda undei P100 (ms)	13,2±7,2	12,6±8,2	0,31
Latența undei N75 (ms)	87,7±12,1	86,2±14,1	0,41
Latența undei N135 (ms)	154,4±21,2	149,2±86,2	0,07

Tabel 3.11. Compararea traseului PEV a pacienților în subgrupele 1A și 1B și L0.

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

Creșterea latenței undei P100 la lotul de pacienți fără RD ne sugerează utilitatea acestei metode în detectarea precoce a leziunilor căilor optice la pacienții cu diabet zaharat. În cadrul

acestei cercetări s-a evidențiat o corelație slabă între valorile latenței undei P100 și vârsta pacienților, atât a celor din grupul de studiu ($r=0,33$), cât și a celor din grupul de control ($r=0,29$).

4. CALITATEA VIEȚII A PACIENȚILOR CU DIABET ZAHARAT

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

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

Analiza rezultatelor chestionarului SF-36 health survey test”, conform răspunsurilor date de către pacienții ce suferă de DZ, dar care nu au fost depistați cu RD, a demonstrat că nivelul de sănătate este apreciat ca excelent de către 3,7%, foarte bună – 20,4%, bună - 35,2%, mediocră – 35,2% și proastă – 5,55%. În comparație cu anul precedent respondenții și-au evaluat nivelul de sănătate după cum urmează: mult mai bună decât anul precedent - 7,4%, ceva mai bună la momentul interogării - 23,1%, aproximativ la fel-48,1%, ceva mai rea în momentul interogării - 18,5%, mult mai rea în momentul interogării – 2,7%. 39,8% din pacienții fără RD (vs. 37,9% din pacienții cu RD) au declarat că activitățile oboseitoare precum alergatul, ridicarea de obiecte grele, participarea la activități sportive sunt imposibile de a fi realizate. S-a constatat că valoarea medie a activității fizice la pacienții fără retinopatie diabetică (PF–funcționalitate fizică), reprezentate prin posibilitatea autodeservirii și mersului la distanță de 500 metri, a fost de 73,7 (comparativ cu 71,8 în grupul cu RD).

La grupul de pacienți cu DZ și RD funcționalitate fizică (PF) a demonstrat o corelație directă cu scăderea activității emoționale prin scala funcționalității emoționale ($r=0,35$; $p<0,05$). La fel, la acești pacienți s-a înregistrat și o corelație indirectă dintre reducerea activității emoționale prin scala funcționalității emoționale (RE) și oboseală conform scalei de vitalitate

(VT) ($r=-0,31$; $p<0,05$). Același fenomen s-a înregistrat și pentru grupul de pacienți cu DZ, dar fără RD ($r=0,75$; $p<0,05$, și respectiv $r=0,35$, $p<0,05$).

Reducerea capacității de muncă apreciată prin scorul funcționalității fizice a fost apreciat la pacienții cu DZ și RD la o valoare medie de 72,9, iar la pacienții cu DZ fără RD la 77,1. Conform analizei corelaționale simple după metoda Pearson s-a demonstrat că dificultățile în muncă au corelat semnificativ cu durerea somatică BP (durerea corporală) ($r=0,55$; $p<0,05$). Durerea somatică (scala BP) la pacienții cu RD a prezentat o valoare medie de 68,2, iar la pacienții cu DZ fără RD 70,2. 10,5% din respondenții cu RD și 11,6% din pacienții cu DZ, fără RD au declarat dureri corporale intense și foarte intense. 16,2% din pacienții cu RD și 14,9% din pacienții cu DZ fără RD au relatat că durerile corporale le afetează mult sau foarte mult munca obișnuită. Analiza corelațională simplă după metoda Pearson a demonstrat că durerea somatică la pacienții cu DZ a determinat valori așteptate printr-o corelație semnificativă directă cu înrăutățirea sănătății ($r=0,44$; $p<0,05$ la pacienții cu RD și $r=0,41$; $p<0,05$ la pacienții cu DZ fără RD). Analiza corelațională simplă după metoda Pearson pe întreg lotul de pacienți cu DZ a demonstrat că înrăutățirea sănătății la pacienții cu diabet zaharat a determinat o corelație directă cu nervozitatea și depresia ($r=0,32$; $p<0,05$) și o corelație indirectă cu reducerea capacității de muncă ($r=-0,42$; $p<0,05$) și posibilitatea de a urca scările ($r=0,25$; $p<0,05$) (fig. 4.1, fig. 4.2).

Oboseala (scala VT) la pacienții diabetici ce suferă și RD a prezentat valori medii de 39,7, iar la pacienții fără RD 40,3. Oboseala nu poate fi influențată doar de neuropatia periferică, deoarece, conform datelor publicate în acest domeniu, cea mai mare parte a pacienților cu DZ tip 2 prezintă un grad semnificativ de oboseală datorită complicațiilor DZ asupra sistemului nervos central și periferic, datorită afectării vaselor sanguine și, respectiv, a circulației, datorită afectării sistemului osteoarticular și, respectiv, a aparatului locomotor.

Activitatea socială la pacienții diabetici cu RD a prezentat valori medii de 72,1, comparativ cu 77,1 la pacienții diabetici fără RD. Cercetarea corelației după metoda Pearson la pacienții diabetici a constatat că activitatea socială corelează moderat cu posibilitatea de autodeservire a pacienților ($r=0,39$; $p<0,05$). Funcționalitatea emoțională, prezentată prin reducerea activității și neatente, la pacienții grupul de studiu a înregistrat valori medii de 72,4 vs. 76,7 la pacienții din grupul de control. Sănătatea mentală, cercetate prin analiza stării de nervozitate și depresie, a prezentat valori medii de 67,2 la pacienții lotului de studiu vs. 70,9 la pacienții lotului de control.

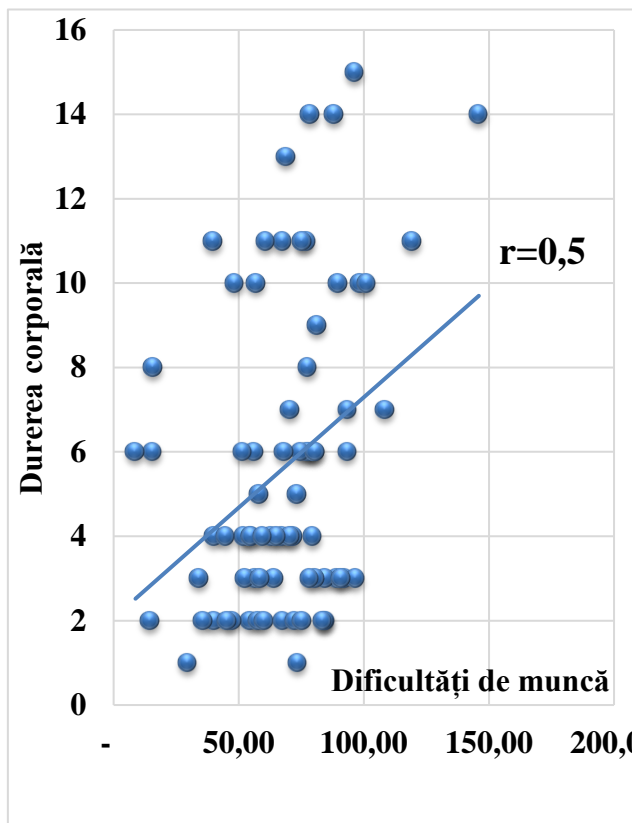


Fig. 4.1. Indicele de corelație dintre dificultățile în muncă și durerea corporală.

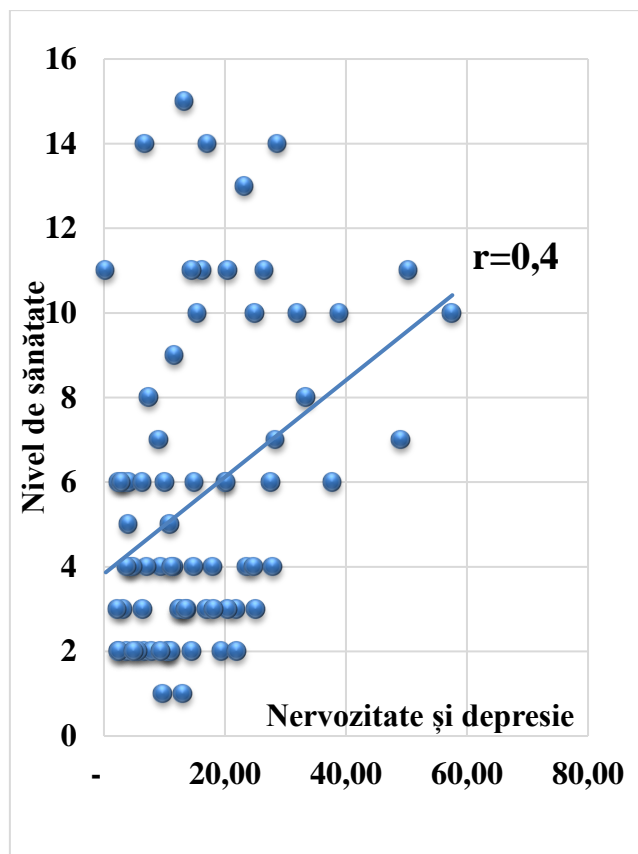


Fig. 4.2. Indicele de corelație dintre nivelul de sănătate și nivelul de nervozitate și depresie.

Scorul funcționalității fizice pentru pacienții grupului de studiu cu RD a fost 71,8, a grupului de studiu cu DZ, dar fără RD a fost 73,7, iar în populația generală scorul funcționalității fizice a fost 84,2. Scorul rolului funcționalității fizice (RP) pentru pacienții cu DZ tip 2 a fost 72,9, comparativ cu populația fără RD, dar care suferă de DZ - 77,1, iar cel din populația generală - 80,9. Datele au fost comparate cu cele standartizate obținute după analiza unui grup general din populația Statelor Unite ale Americii (populația sănătoasă) [14]. Pentru aceeași categorie de pacienți, scorul durerii corporale (BP) a fost 68,2, comparativ cu 70,2 la lotul control și 75,2 la populația generală. Scorul funcționalității sociale (SF) pentru pacienții din grupul de studiu a fost 72,1, pentru pacienții grupului de control a fost 77,4, iar cel constatat la nivel de populație generală este 83,3. Scorul vitalității la pacienții cu RD a fost 39,7, la pacienții cu DZ și fără RD - 40,3, iar cel standard a fost 60,9. Scorul sănătății mintale a reprezentat 67,2, la lotul de control - 70,9, iar cel al populației generale - 74,4. Scorul funcționalității emoționale la lotul de studiu a fost 72,4, comparativ cu 76,7 la lotul control și 81,3 în populația generală. Scorul sănătății generale a pacienților grupului de bază a fost 52,5, pe când la grupul de control - 63,6, iar în populația generală scorul standard este 71,9. Compararea scorului general pe loturi de studiu a

relevat pentru L1-516,8, pentru L0-549,9 și pentru populația generală- 612,6. Scorul mediu a fost 64,6 pentru pacienții din lotul de studiu, 68,7 pentru lotul de control și 76,6 pentru populația generală.

Scorul sănătății generale a pacienților cu RDP a fost 50,3, iar la cei cu RDN forma severă - 52,4, în forma moderată - 54,1 și la cei cu formă ușoară - 54,1, pe când în populație punctajul standard a fost 71,9. O paralelă a datelor ce țin de scorul general a arătat pentru bolnavii cu RDP din cercetare 499,6, pentru cei cu RDN forma severă - 512,1, pentru cei cu forma moderată - 522,5, pentru cei cu formă ușoară - 537,1, vs lotul de control- 549,9 și pentru populația generală 612,6. Scorul mediu pentru bolnavii cu RDP a fost 62,45, pentru pacienții cu RDN forma severă - 64,01, cu forma moderată- 65,3, cu formă ușoară - 67,13, vs 68,7 pentru lotul de control și 76,6 pentru populația generală.

Coeficientul Cronbach are o interpretare și semnificație calitativă conform căreia nu se admite o valoare mai mică de 0,6, cea optimală fiind considerată între 0,7 și 0,8 și foarte bună între 0,8 și 0,9, în rezultatul studiului efectuat am obținut valoarea de 0,758.

4.2. Rolul tratamentului cu sulodexid a pacienților cu RD

A fost realizat un studiu terapeutic randomizat. La studiu au participat 50 pacienți (100 ochi) cu RD de diferit grad. Acești pacienți au fost separați în 2 grupuri (grupul experimental – Angioflux [+] și grupul de referință – Angioflux [-]), în fiecare grup au fost câte 25 pacienți (50 ochi în fiecare grup). Rata de alocare a pacienților din grupurile de studiu a fost de 1:1. Randomizarea a fost efectuată cu ajutorul metodei bilelor. Pacienților din lotul experimental li s-a administrat tratament cu preparatul angioflux. Tratamentul cu angioflux s-a efectuat conform următorului protocol: primele 10 zile s-a administrat angioflux 600 ULS/2,0 ml i.m. o dată pe zi, iar următoarele 60 zile câte o capsulă 250 ULS de 2 ori pe zi la un interval de 12 ore între mese. Pacienții incluși în studiu au fost examinați oftalmologic și electrofiziologic prin PEV.

Vârsta medie a pacienților din lotul Angioflux [+] este de $61,6 \pm 4,6$ ani, în lotul Angioflux [-] vârsta medie este de $60,6 \pm 5,9$ ani, ($p=0,4$). În grupul de referință au predominat pacienții de sex feminin ($n=16$; 64%), iar în grupul experimental cu o frecvență mai mare s-au întâlnit bolnavi de sex masculin ($n=15$; 60%). În ceea ce privește gradul RD, în grupul Angioflux [+] se observa următoarea distribuție: RDNP forma incipientă – 18 ochi (36%), RDNP forma medie – 13 ochi (26%), RDNP formă severă – 5 (10%), RDP (fără neovase active) – 14 (28%). Iar în grupul Angioflux [-] s-a determinat următoarea repartizare a celor 50 de ochi: RDNP formă incipientă s-a constatat la 9 ochi (18%), RDNP formă medie – 14 ochi (28%), RDNP formă severă – 10 ochi (20%), RDP (fără neovase active) – 17 ochi (34%). Durata medie a DZ în

grupul experimental este de $13,1 \pm 7,0$ ani, iar în grupul de referință: $11,3 \pm 5,2$ ani. Nu s-a observat o diferență semnificativă statistică în ceea ce privește durata DZ la cele 2 grupe de studiu ($p=0,13$). Pentru a demonstra eficacitatea tratamentului cu sulodexid (angioflux) pacienții au fost supuși examenului oftalmologic și examenului PEV în momentul includerii în studiu, la 10 zile și la 60 zile de tratament pastilat (la 70 zile de la inițierea tratamentului). S-au înregistrat valori mai bune ale AV la pacienții lotului experimental comparativ cu lotul de referință, cu toate că nu a existat o diferență semnificativă statistic între cele 2 loturi de studii la cele 3 vizite. S-a îmbunătățit semnificativ AV pentru apropiere comparând vizita 1 și 3 la lotul Angioflux [+] ($p=0,04$). În grupul de pacienți tratați cu sulodexid s-a remarcat o îmbunătățire moderată a sensibilității la contrast, iar în grupul de control sensibilitatea la contrast în cadrul celor 3 vizite a prezentat modificări minore.

Tabelul 4.4. Rezultatele examenului oftalmologic în cadrul celor 3 vizite (AV)

Variabile		Angioflux [+]	Angioflux [-]	P
AV la apropiere	1 vizită	0,47	0,49	0,064
	2 vizită	0,52	0,48	0,052
	3 vizită	0,56	0,49	0,03
AV de depărtare	1 vizită	0,40	0,42	0,059
	2 vizită	0,42	0,43	0,056
	3 vizită	0,48	0,45	0,51

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

Tabelul 4.5. Repartizarea pacienților în dependența de sensibilitatea la contrast

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

Rezultatele examenului electrofiziologic în momentul includerii în studiu, peste 10 zile și peste 70 zile de tratament sunt prezentate în tabelul 4.6.

Tabelul 4.6. Traseul PEV în prima zi, peste 10 zile, peste 70 zile de studiu la cele 2 loturi

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

În ceea ce privește dinamica perioadei de latență în grupul de bază până și după 10 zile de tratament nu s-a înregistrat vreo diferență semnificativă statistică pentru nici una din unde (pentru latența undei N2, $p=0,17$, pentru latența undei P2, $p=0,36$, pentru latența undei N3, $p=0,34$ și pentru amplituda undei P100, $p=0,43$). Peste 70 zile de tratament, s-au înregistrat modificări la nivel de traseu pentru unda P2 la lotul 1 de pacienți, deși nu au existat modificări semnificative statistic între undele înregistrate la grupul de bază și la cel de control.

Referitor la perioada de latență și amplituda undei P100, în grupul de bază până și după 60 zile de tratament, s-a constatat o dinamică pozitivă ($p=0,02$, și respectiv $p=0,041$), iar pentru perioada de latență a undelor N2 și N3 nu s-a înregistrat vreo diferență semnificativă statistică ($p=0,056$, respectiv $p=0,15$). Analizând indicele de corelație Pearson între valorile constatate pe traseul PEV (amplituda și latența undei P100) s-a constatat lipsa corelării cu AV în apropiere, și prezența corelației cu AV la distanță și cu datele OCT.

CONCLUZII GENERALE

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

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

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

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

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

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

RECOMANDĂRI PRACTICE

La nivel național

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

- ✓ includerea în tratamentul pacienților cu DZ și RD a sulodexidei după următoarea schemă :
primele 10 zile 600 ULS/2,0 ml i.m. o dată pe zi, iar următoarele 60 zile câte o capsulă 250 ULS de 2 ori pe zi la un interval de 12 ore între mese.

La nivelul sistemului de sănătate și al serviciului oftalmologic

1. Includerea în programele de studii la cursurile de perfecționare a medicilor de familie, endocrinologi, neurologici, oftalmologi a tematicii legate de RD cu scopul optimizării evaluării diagnostice și terapeutice a pacienților cu diabet zaharat, pentru obținerea unui control asupra debutului complicațiilor secundare și pentru a ameliora calitatea vieții acestor pacienți.
2. Completarea ghidurilor și protocoalelor clinice naționale și a celor instituționale cu includerea PEV și Doppler în managementul pacientului cu retinopatie diabetică pentru fortificarea bazei de reglementare, în scopul acordării asistenței medicale specializate pentru tratarea pacientului diabetic cu retinopatie.

BIBLIOGRAFIE

1. Bendelic E., L., Cușnir V., Corduneaunu A., Cușnir, V., Anestiadi Z., Vudu L., Grosu A. Managementul retinopatiei diabetice. Ghid național. 20 pp. <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/06/15677-15634-Ghid-Retinopatia-Diabetica.pdf>
2. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H.. Global prevalence of diabetes, estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27:1047-53.
3. Stratton I. M., Kohner E. M., Aldington S. J., Turner R. C., Holman R. R., Manley S. E. et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001; 44: 156–163.
4. Klein R. , Sharrett A. R., Klein B. E., Moss S. E., Folsom A. R, Wong T. Y. et. al. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 2002; 109: 1225–1234.
5. Yau J. W., Rogers S. L., Kawasaki R., Lamoureux E. L., Kowalski J. W., Bek T. et. al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35: 556–564.
6. Jonas J. B., Nangia V., Khare A., et al. Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy in rural central India. *Diabetes Care*. 2013; 36:e69.
7. Klein B. E. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol.* 2007;14:179–183.
8. Zhang X., Saaddine J. B., Chou C. F., et. al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005–2008. *JAMA*. 2010; 304(6):649–56.

9. Brazionis L., Jenkins A., Keech A., et. al. Diabetic retinopathy in a remote Indigenous primary healthcare population: a Central Australian diabetic retinopathy screening study in the Telehealth Eye and Associated Medical Services Network project. *Diabet Med* 2018;35:630-639.
10. Tan G. S., Gan A., Sabanayagam C., et. al. Ethnic differences in the prevalence and risk factors of diabetic retinopathy: the Singapore epidemiology of eye diseases study. *Ophthalmology* 2018;125:529-536.
11. Barber A. J., Gardner T. W., Abcouwer S. F. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:1156–1163.
12. Feng Y. et al. Gene expression profiling of vasoregression in the retina-involvement of microglial cells. *PLoS ONE.* 2011; 6, e16865.
13. Zeng H. Y., Green W. R., Tso M. O. Microglial activation in human diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 2008; 126:227-232.
14. Obidoa C. A., Reisine S. L., Cherniack M. How does the SF-36 perform in healthy populations a structured review of longitudinal studies. *Journal of Social, Behavioral, and Health Sciences.* 2010.

LISTA PUBLICAȚIILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice internaționale cotate ISI și SCOPUS:**

1. Corduneanu A., **Chișca V.**, Groppa S. Evaluation of visual pathways using evoked potential in patients with diabetic retinopathy. In: *Romanian Journal of Ophthalmology.* 2019, 63(4), pp. 367–371.

- **Articole în reviste din străinătate recunoscute:**

2. Corduneanu A., **Chișca V.**, Ciobanu N., Tornea A., Groppa S. Carotid vascular changes in patients with diabetic retinopathy. In: *MEDICUS International medical scientific journal.* Волгоград, Россия. 2020; 3(33): pp. 43-50. ISSN 2409-563X.
3. Ciobanu Natalia, Groppa Stanislav, **Chișca Veronica**, Corduneanu Angela. Carotid artery changes in patients with diabetic retinopathy. In: *International Journal of Stroke.* Num. 1S(15), 2020, pp. 270-270.

- **Articole științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:**

- **categoria B**

4. **Chișca V.**, Ciobanu N., Corduneanu A., Groppa S. Studiu asupra modificărilor potențialelor evocate la pacienții cu retinopatie diabetică. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Revistă științifico-practică*. Chișinău, 2016;3: pp. 143-146. ISSN 1857-0011.

5. **Chișca Veronica**, Corduneanu Angela, Ciobanu Natalia, Groppa Stanislav. Tratatamentul cu sulodexide al retinopatiei diabetice: studiu prospectiv, randomizat Sulodexide treatment of diabetic retinopathy: a prospective, randomized study. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2020, nr. 4(25), pp. 80-88. ISSN 2345-1467.

- categoria C

6. Corduneanu A., **Chișca V.**, Șevciuc R., Dutca L. CT-Angiografia în diagnosticul neuroopticopatiei ischemice anterioare. In: *Anale Științifice ale USMF „N. Testemitanu”*. Chișinău, 2010, nr. 4(11), pp. 431-434. ISSN 1857-1719.

7. Rodica Șevciuc, Virgilia Cosovan, **Veronica Chișca**, Angela Corduneanu. Cataracta polară posterioară – o provocare chirurgicală. În: *Jurnalul Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2022, pp. 76-77.

8. **Chișca Veronica**. Studiul calității vieții folosind ”SF-36 Health survey test” la pacienții cu retinopatie diabetică. In: *Jurnalul Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2022, pp. 105-106.

• Teze in lucrările conferințelor științifice internaționale:

9. **Chișca V.**, Ciobanu N., Corduneanu A., Groppa S. Studiul modificărilor potențialelor evocate vizuale la pacienții cu retinopatie diabetică. În: *Volum de rezumate RAO*. Iași, România, 2017, nr.1, pp. 17-18.

10. Corduneanu A., **Chișca V.**, Ciobanu N., Groppa S. Modificările vasculare carotidiene la pacienții cu retinopatie diabetică. În: *Volum de rezumate RAO*, Iași, România, 2018, nr.1, p. 105.

11. **Chișca Veronica**. Quality of life in patients with diabetic retinopathy using “SF - 36 health survey test”. In: *Black Sea Ophthalmological Society Congress. Chisinau*, 2021, p. 59.

12. Tornea Aliona, **Chișca Veronica**. Manifestările imagistice în evaluarea afectării oculare în cadrul hipertensiunii intracraniene a adultului. În: *Volum de rezumate RAO*. Iași, România, 2022, p. 151.

• Teze in lucrările conferințelor științifice naționale:

13. Corduneanu A., **Chișca V.**, Șevciuc R., Gherasim V. Keratita marginala. In: *Conferința a VIII-a științifico-practică a oftalmologilor din Republica Moldova*. Chișinău, 2010, p.70.

14. Corduneanu Angela, Șevciuc Rodica, **Chișca Veronica**, Gherasim Veronica, Corduneanu Natalia. Manifestările oculare și extraoculare ale toxoplasmozei. În: *I Congres al Oftalmologilor din Republica Moldova cu participare internațională*. Chișinău, 2014, pp. 100-102.

15. Gherasim Veronica, Corduneanu Angela, Șevciuc Rodica, **Chișca Veronica**, Corduneanu Natalia. Manifestările oculare ale tratamentului sistemic cu amiodarona. În: *I Congres al Oftalmologilor din Republica Moldova cu participare internațională*. Chișinău, 2014, pp. 102-104.
16. Corduneanu A., **Chișca V.**, Șevciuc N., Corduneanu A. Retinopatia (maculopatia) Valsalva. În: *Conferința științifico-practică a oftalmologilor din mun. Chișinău*. Chișinău, 2015, pp.132-134.
17. **Chișca Veronica**, Corduneanu Angela, Groppa Stanislav, Șevciuc Rodica, Gherasim Veronica. Association between neuro-ophthalmological and neurological changes at the patients with diabetic. In: *13th Black Sea Ophthalmological Congress*. Chișinău, 2015, p. 57.
18. Șevciuc Rodica, Corduneanu Angela, **Chișca Veronica**, Gogu Virgilia, Corduneanu Natalia. Wuneanu hat can the optic neuritis hide? In: *13th Black Sea Ophthalmological Congress*. Chișinău, 2015, p. 57.
19. **V. Chișca**, A. Corduneanu, N. Ciobanu, S. Groppa. A study about the changes of Visual Evoked Potentials at the patients with diabetic retinopathy. In: *A 53-a Reuniune Anuală a Oftalmologilor. Chisinau, 2017*.
20. Angela Corduneanu, Veronica Gherasim, Rodica Șevciuc, **Veronica Chișca**, Virginia Cosovan. Panuveita-contorverse de diagnostic. În: *A Va Conferință științifico-practică a oftalmologilor din municipiul Chișinău "Actualități în oftalmologie"*. Chișinău, 2017.
21. **Chișca Veronica**, Corduneanu Angela, Ciobanu Natalia, Groppa Stanislav. Diagnosticarea neuroopticopatiei diabetice prin potențiale evocate vizuale. În: *Conferința științifico-practică a oftalmologilor din municipiul Chisinau*. Chisinau, 2019, pp. 60-61.
22. Corduneanu Angela, **Chișca Veronica**, Ciobanu Natalia, Groppa Stanislav. Diabetic retinopathy and carotid artery disease. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2020, pp. 472-472.

• **POSTERE**

- din străinătate:

23. Corduneanu A., **Chișca V.**, Ciobanu N., Groppa S. Carotid artery changes in patients with diabetic retinopathy. In: *ESO-WSO 2020 Virtual Conference*. Vienna, 7-9 noiembrie, 2020.

- naționale:

24. **Chișca V.**, Corduneanu A., Tornea A., Ciobanu N., Groppa S. Retinopatia diabetică și modificările vasculare carotidiene. În: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2020.

LISTA ABREVIERILOR

ACC – Artera carotidă comună	NOIAN – Neuropatia optică ischemică anterioară nonarteritică
ACI – Artera carotidă internă	NO - Neurooftalmologie
AVC – Accident vascular cerebral	OACR – Ocluzia arterei centrale a retiniene
ADO – Antidiabetice orale	OMS – World Health Organisation
CIM – Complexul intimă medie	OVR – Ocluzia venei retiniene
IÎ – Interval de încredere	OVCR – Ocluzia venei centrale a retinei
IMC – Indicele masei corporale	p – Test de semnificație statistică
DZ – Diabet zaharat	r – Indice de corelație
FA – Fibrilație atrială	RD – Retinopatie diabetică
HDL-col – Lipoproteine cu densitate înaltă	RDP – Retinopatie diabetică proliferativă
HTA – Hipertensiunea arterială	RDNP - Retinopatie diabetică neproliferativă
LDL-col –Lipoproteine cu densitate joasă	RR – Risc relativ
no – neurooftalmologic	
NOIA – Neuroopticopatia ischemică anterioară	

ADNOTARE

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

Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2023. **Structura tezei:** introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 356 titluri, 121 pagini de text de bază, 29 tabele, 16 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 24 lucrări științifice. **Cuvinte cheie:** diabet zaharat, retinopatie diabetică, potențiale evocate, examen ultrasonografic, vase carotide. **Domeniul de studiu:** oftalmologie. **Scopul:** evaluarea complicațiilor neurooftalmologice la pacienții cu DZ cu diferit grad de retinopatie, elaborarea unui algoritm de diagnostic și tratament pentru creșterea calității vieții acestora. **Obiectivele lucrării:** identificarea spectrului complicațiilor neurooftalmologice la pacienții cu diferit grad de RD; studierea parametrilor Doppler-Duplex a vaselor intra-extracraniene, inclusiv artera oftalmică; evaluarea rolului examenului prin PEV; estimarea determinantelor ce contribuie la apariția complicațiilor neurooftalmologice; argumentarea tratamentului cu sulodexid la pacientul cu RD; evaluarea calității vieții pacienților cu RD. **Noutatea și originalitatea științifică:** elucidarea rezultatelor examenului prin potențiale evocate în depistarea precoce a RD și rolul acesteia în determinarea evoluției patologiilor neurooftalmologice, confirmarea importanței examenului Doppler-Duplex al vaselor carotide și corelarea gradului de afectare ateromatoasă a vaselor carotide cu gradul de afectare retiniană, stabilirea eficienței terapeutice a efectului multifactorial cu sulodexid în RD. **Problema științifică soluționată în teză:** rezidă în aprecierea spectrului și frecvenței complicațiilor neurooftalmologice la pacienții diabetici, în identificarea determinantelor de dezvoltare și progresie a complicațiilor neurooftalmologice în diabetul zaharat ce permit implementarea în practică a unor tactici de conduită a pacienților diabetici. **Semnificația teoretică:** s-au obținut date exacte ale complicațiilor neurooftalmologice în diabetul zaharat, de asemenea s-a stabilit rolul examinărilor instrumentale, precum PEV și ultrasonografia vasculară a arterelor carotide și oftalmice, în evaluarea pacientului diabetic. **Valoarea aplicativă a lucrării:** a fost elaborat un algoritm de conduită a pacientului diabetic, în contextul diagnosticului precoce și tratamentului complicațiilor oculare. **Implementarea rezultatelor științifice:** s-a efectuat în activitatea clinică a catedrei de oftalmologie a IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, a secției de Oftalmologie a IMSP Institutul de Medicină Urgentă și a secției de Oftalmologie IMSP SCR „Timofei Moșneaga”.

ANNOTATION

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

Doctoral thesis in medical sciences. Chișinău, 2023. **Thesis structure:** introduction, 4 chapters, synthesis of results, general conclusions and recommendations, bibliography of 356 titles, 121 pages of basic text, 29 tables, 16 figures. The results obtained are published in 24 scientific papers. **Key words:** diabetes mellitus, diabetic retinopathy, evoked potentials, ultrasonographic examination, carotid vessels. **Field of study:** ophthalmology. **The aim** are to evaluate neuroophthalmological complications in patients with different degrees of retinopathy, development of a diagnostic and treatment algorithm to increase their quality of life. **Objectives** of the thesis: to identify the spectrum of neuroophthalmological complications in patients with different degrees of DR; studying the Doppler-Duplex parameters of the intra-extracranial vessels, including the ophthalmic artery; evaluation of the role of the examination through PEV; estimation of the determinants that contribute to the occurrence of neuro-ophthalmological complications; argumentation of sulodexide treatment in the patient with DR; evaluation of the quality of life of patients with DR. **Scientific novelty and originality:** elucidating the results of the evoked potential examination in the early detection of DR and its role in determining the evolution of neuroophthalmological pathologies, confirming the importance of the Doppler-Duplex examination of the carotid vessels and correlating the degree of atheromatous damage of the carotid vessels with the degree of retinal damage, establishing of the therapeutic efficacy of the multifactorial effect with sulodexide in DR. **The scientific problem** solved in the thesis: resides in the assessment of the spectrum and frequency of neuroophthalmological complications in diabetic patients, in the identification of the determinants of development and progression of neuroophthalmological complications in diabetes that allow the implementation in practice of some tactics for the conduct of diabetic patients. **Theoretical significance:** accurate data of neuroophthalmological complications in diabetes were obtained, also the role of instrumental examinations, such as VEP and vascular ultrasonography of the carotid and ophthalmic arteries, in the assessment of the diabetic patient was established. The applicative value of the thesis: an algorithm for the conduct of the diabetic patient was developed, in the context of early diagnosis and treatment of eye complications. **The implementation of the scientific results:** it was carried out in the clinical activity of the department of ophthalmology of the IP of the State University of Medicine and Pharmacy, Nicolae Testemițanu, of the Ophthalmology department of the IMSP Institute of Emergency Medicine and the Department of Ophthalmology IMSP SCR "Timofei Moșneaga".

АННОТАЦИЯ

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

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Кишинев, 2023. **Структура диссертации:** введение, 4 главы, обобщение результатов, общие выводы и рекомендации, библиография из 356 наименований, 121 страницы основного текста, 29 таблиц, 16 рисунков. Полученные результаты были опубликованы в 24 научных работах. **Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая ретинопатия (ДР), вызванные потенциалы, ультразвукографическое исследование, сонные артерии. **Область исследования:** офтальмология. **Цель:** оценка нейроофтальмологических осложнений у больных с сахарным диабетом с различной степенью ретинопатии, разработка алгоритма диагностики и лечения для повышения качества их жизни. **Задачи работы:** выявить спектр нейроофтальмологических осложнений у пациентов с ДР различной степени тяжести; изучение доплер-дуплексных параметров интраэкстракраниальных сосудов, в том числе глазной артерии; оценка роли обследования посредством зрительных вызванных потенциалов; оценка детерминант способствующих, возникновению нейроофтальмологических осложнений; аргументация в пользу лечения сулодексидом у больных с ДР; оценка качества жизни больных с диабетической ретинопатии. **Научная новизна и оригинальность:** установление роли исследования вызванных зрительных потенциалов (ВЗП) в раннем выявлении ДР и в определении эволюции нейроофтальмологической патологии, подтверждение значимости доплер-дуплексного исследования сонных сосудов и корреляция степени атероматозного поражения сонных сосудов со степенью поражения сетчатки, установление терапевтической эффективности многофакторного действия сулодексидом при ДР. **Научная задача,** решаемая в диссертации, заключается в оценке спектра и частоты нейроофтальмологических осложнений у больных сахарным диабетом, выявлении детерминант развития и прогрессирования нейроофтальмологических осложнений при сахарном диабете, позволяющих внедрить в практику некоторые тактики ведения больных с сахарным диабетом. **Теоретическая значимость:** получены точные данные о нейроофтальмологических осложнениях при сахарном диабете, а также установлена роль инструментальных исследований, таких как ВЗП и доплер-дуплексного исследования сосудов сонных и глазных артерий, в оценке больного с сахарным диабетом. **Практическая значимость работы:** разработан алгоритм ведения больного с сахарным диабетом в контексте раннего выявления и лечения. **Внедрение научных результатов** осуществлено в клинической деятельности кафедры офтальмологии ГМФУ им. „Николае Тестемицану”, отделения офтальмологии ГМСУ Институт Скорой Медицинской Помощи и отделения офтальмологии ГМСУ Республиканская Клиническая Больница им. «Тимофея Мошняги».

CHIȘCA VERONICA

**COMPLICAȚIILE NEUROOFTALMOLOGICE LA PACIENȚII CU
RETINOPATIE DIABETICĂ, DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT
321.17 – OFTALMOLOGIE CLINICĂ**

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 17.11.2023
Hârtie of set. Tipar ofset.
Coli de tipar: 2.0

Formatul hârtiei 60 x 84 1/16
Tirajul: 50 ex.
Comanda nr. 1099

SRL Tipografie-Sirius
MD-2004, Chișinău, str. Lăpușneanu 2
Tel. (022) 23 23 52

