

**VICTOR BABEȘ UNIVERSITY OF MEDICINE
AND PHARMACY FROM TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT VII – INTERNAL MEDICINE: DIABETES, NUTRITION,
METABOLIC DISEASES AND SYSTEMIC RHEUMATOLOGY**

**DEMIAN ADRIANA MARIA
(IVĂNESCU)**



PhD THESIS

**THE IMPACT OF INADEQUATE GLYCEMIC CONTROL AND
ASSOCIATED SYSTEMIC RISK FACTORS ON THE
DEVELOPMENT OF DIABETIC RETINOPATHY, DIABETIC
MACULAR EDEMA AND CATARACTS**

A B S T R A C T

Scientific Coordinator

PROF. TIMAR ROMULUS ZORIN, MD PhD HABIL.

Timișoara

2025

TABLE OF CONTENTS

List of publications	VI
List of abbreviations	VII
List of figures	XI
List of tables.....	XIII
Acknowledgements.....	XV
INTRODUCTION	XVI

GENERAL PART	1
1. Diabetes mellitus: epidemiology and importance.....	1
2. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema	3
2.1. Prevalence and impact of diabetic retinopathy and diabetic macular edema worldwide	3
2.2. Risk factors for diabetic retinopathy and diabetic macular edema	4
2.2.1. Duration of diabetes mellitus.....	5
2.2.2. Glycemic control	5
2.2.3. Arterial Hypertension	7
2.2.4. Dyslipidemia	8
2.2.5. Obesity	9
2.2.6. Puberty and pregnancy.....	10
2.2.7. Cataract surgery	10
2.2.8. Proinflammatory status	10
2.2.9. Genetic risk factors	11
2.3. Pathogenesis of diabetic retinopathy	11
2.3.1. Physiopathology of diabetic retinopathy.....	11
2.3.2. Pathological features of diabetic retinopathy.....	15
2.4. Diabetic retinopathy diagnosis.....	16
2.5. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema	17
2.5.1. The classification of diabetic retinopathy recommended by Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS).....	17
2.5.2. The International Council of Ophthalmology classification for diabetic retinopathy	19
2.5.3. The International Council of Ophthalmology classification for diabetic macular edema.....	19

2.6. Diabetic maculopathy	20
2.7. Management of diabetic retinopathy and diabetic macular edema	21
2.7.1. Correction of modifiable risk factors	22
2.7.2. Laser treatment of diabetic retinopathy	23
2.7.3. Pharmacological treatment	24
2.7.4. Surgical treatment	25
2.8. Ophthalmological screening	25
3. Cataract in diabetic patients	29
3.1. Definition and epidemiology	29
3.2. Types of cataracts in patients with diabetes	30
3.3. Risk factors for cataract	30
3.4. Pathogenesis of diabetic cataract	31
3.5. Treatment of diabetic cataract	36
3.6. Complications related to diabetic cataract surgery	36
SPECIAL PART	37
1. Objectives and methodology of the research	37
2. Study I: Predictors of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes- A cross sectional Study	46
2.1. Introduction	46
2.2. Material and methods	47
2.3. Results	51
2.4. Discussion and Conclusions	60
3. Study II: Diabetic Macular Edema in the Western Part of Romania- Screening to Improve Patient Outcomes	63
3.1. Introduction	63
3.2. Material and method	65
3.3. Results	69
.....	
4. Study III: Risk factors for Cataracts in Patients with Diabetes mellitus	79
4.1. Introduction	79
4.2. Material and method	81
4.3. Results	86
4.4. Discussion and conclusions	95

5. Study IV: Diabetes and Cataracts Development-Characteristics, Subtypes, and Predictive Modeling Using Machine Learning in Romanian Patients- A Cross-sectional Study	100
5.1. Introduction	100
5.2. Material and method.....	102
5.3. Results	105
5.4. Discussion and conclusions.....	112
6. Elements of originality and personal contributions.....	117
7. Limitations of the study and Future Perspectives	118
GENERAL CONCLUSIONS	119
REFERENCES	123
ANNEXES.....	I

ABSTRACT

INTRODUCTION

As diabetes mellitus (DM) is one of the most important health problems worldwide, due to its continuous increasing prevalence, the healthcare and economic system face an enormous burden. This pathology tends to gain epidemic proportions, as cases of diabetic individuals, both type 1 DM (T1DM) and type 2 DM (T2DM), are expected to rise continuously.

DM is one of the most important contributor to morbidity and mortality, as it generates an extensive range of complications, both micro- and macrovascular ones. Cardiovascular disease (CVD), including strokes, acute myocardial infarction (MI) or peripheral vascular disease, as well as diabetic polyneuropathy (DPN), CKD, diabetic eye disease, or even oral complications comprise this long list of life-threatening or life-altering DM-related complications.

Diabetic eye disease refers to several pathological changes that alter various eye structures. Ocular surface diabetes-related complications encompass dry eye disease, diabetic keratopathy, crystalline lens opacification resulting in cataracts. Posterior pole involvement is represented by diabetic papillopathy, non-arteritic ischemic optic neuropathy, or glaucoma, while retinal structures are at risk of diabetic retinopathy (DR) and diabetic macular edema (DME). Furthermore, DR and DME and cataract represent the most frequent causes of blindness, globally.

Considering the alarming rate of increasing DM cases as well as associated complications that profoundly impact patient's quality of life, a stringent evaluation and timely therapeutic management are needed in all diabetic individuals, regardless of diabetes subtype. Even so, healthcare providers face a great variability regarding the development of these associated complications. Conventionally, inadequate glycemic control and prolonged diabetes duration have been considered the main causes that determine diabetes-related systemic or ophthalmic complications, yet general health status or even genetic factors must be taken into account when establishing the optimal approach for each patient.

Given the importance of systemic-health related risk factors in the development of ocular complications of DM, the research on which this doctoral thesis is based aims to investigate the main risk factors associated with DR, DME, and cataracts occurrence among both T1DM and T2DM patients. The main focus was to identify the most frequently

encountered pathologies that are involved in the development of these diseases, in order to raise awareness of the stringent need for a multidisciplinary approach for these patients.

In order to obtain this goal, the line of this research was to evaluate adult patients diagnosed with both T1DM and T2DM concerning DM status and associated ophthalmologic and systemic diseases. In all the studies that comprise this research, both a general clinical evaluation as well as a comprehensive ophthalmologic evaluations were performed on all participants.

The mains objectives of this research are represented by:

- proper identification of DR, DME and cataracts in adult diabetic patients
- assessment of systemic risk factors involved in the occurrence of these ocular pathologies.

In order to obtain these objectives, we conducted a number of 4 studies involving adult participants (above 18 years of age), priorly diagnosed with DM. The results of these studies are detailed in the special part of this thesis.

All these studies were conducted in a non-interventional, cross-sectional manner, and they all took place at the Diabetes Care Outpatient Facility Center of Pius Brinzeu Emergency County Hospital in Timisoara, Romania, over a period of 6 months, between 21 May 2024 and 16 September 2024.

The studies were guided by the principles of the Declaration of Helsinki (2013 version) and were approved by the Ethics Committee of “Pius Brinzeu County Hospital”. Informed consent was obtained from all included study participants, none of them being involved in the development of these studies.

The following studies were incorporated in this present thesis:

Study 1: determination of DR predictors in T2DM patients

Study 2: screening of DME-related comorbidities

Study 3: evaluation of the risk factors involved in cataract development in patients with DM

Study 4: cataract development, main subtypes, and characteristics among diabetic patients.

Study participants attended their prescheduled visits at the polyclinic and underwent their general evaluation, and were also evaluated by a board-certified ophthalmologist. Significant data were retrieved and evaluated from each patient's medical chart.

General evaluation referred to the assessment of demographic characteristics, anthropometric indexes, DM profile and metabolic control, general associated comorbidities, and smoker status. Ophthalmologic evaluation was centered on the identification of diabetes-related ophthalmic complications. Inclusion and exclusion criteria were formulated for each of the four studies.

Inclusion criteria were represented by:

- age above 18 years
- prior diagnosis of DM (T1DM, T2DM).

General exclusion criteria included:

- significant cognitive impairment
- neuropsychiatric pathologies
 - institutionalized or hospitalized patients

Ophthalmologic exclusion criteria referred to:

- significant corneal opacities
- extensive ocular surface diseases
- severe cataracts
- other cataract subtypes besides cortical cataract (CC) , nuclear sclerotic cataract (NS)

and posterior subcapsular cataract (PSC)

- significant vitreous hemorrhage
- retinal detachment
- epiretinal membranes
- high myopia or congenital/traumatic glaucoma.

A standard full blood panel was performed in the hospital's laboratory on all participants as part of the standard protocol regarding DM evaluation in Romania.

Anthropometric indexes like weight and height, as well as abdominal circumference were measured. BMI was calculated according to the metric system by dividing the weight measured in kg by the squared height measured in meters. Patients were classified according to WHO criteria accordingly (overweight: BMI values above 25 kg/m² and obese at BMI equal

to or above 30 kg/m² while obesity was classified according to BMI values in grade 1, grade 2, and grade 3).

Diabetes diagnosis was established according to the following values:

- fasting plasma glucose levels > 7.0 mmol/L (126 mg/dL)
- HbA1c value above 6.5%
- 2-h post-load plasma glucose > 11.1 mmol/L (200 mg/dL)

DM duration was considered as the number of years passed from DM diagnosis to the inclusion date in this present research. Patients with both T1DM and T2DM were included in these four studies, while other diabetes subtypes like gestational and secondary diabetes were excluded.

BP was measured with an aneroid sphygmomanometer and HTN was diagnosed at systolic pressure above/equal to 140 mmHg and/or diastolic pressure above/equal to 90 mmHg. According to blood pressure values, HTN was classified in accordance with its severity in grades from 1 to 3.

Diabetic polyneuropathy (DPN) was assessed by performing a nerve conduction velocity (NCV), with values considered pathologic at less than 40 m/s and also with the usage of Michigan Neuropathy Screening Instrument in which case the following values were considered pathological: clinical score > 2.5, questionnaire score >7 or overall score > 9.5.

Regarding systemic comorbidities, CKD was diagnosed at values less than 60 mL/min of the creatinine-based glomerular filtration rate estimate (eGFR), and dyslipidemia was noted according to abnormal lipid panel values. CVD, liver disease, or hepatic steatosis were noted from the medical records of each participant, diagnoses that were all established through interdisciplinary consults.

Lifestyle habits were taken into consideration in all researches, with focus on smoker status that was self-reported. Only active smokers were taken into consideration. Data regarding past smokers, number of cigarettes, or smoking years were not included.

Ophthalmologic evaluation referred to an extensive fundus examination, performed after prior pupil dilation, by a board-certified ophthalmologist. A Topcon SL-D2 biomicroscope (Tokyo, Japan) was used for this purpose. The main focus was on identifying cataracts and cataract subtypes, but also DR and DME presence. Intraocular pressure (IOP) values were also assessed with a Perkins handheld applanation tonometer (Haag-Streit, Koniz, Switzerland).

The ETDRS guidelines were used to properly establish DR and DME diagnosis. DR was classified according to ophthalmic findings in NPDR with mild, moderate, and severe stages and PDR, in the presence of:

- mild NPDR : at least one microaneurysm
- moderate NPDR: microaneurysms or hemorrhages, cotton wool spots, exudates, VB, intraretinal Microvascular Abnormalities (IRMA)
- severe NPDR: microaneurysms or hemorrhages in all four retinal quadrants, VB in two or more quadrants, IRMA in at least one quadrant
- PDR: preretinal or vitreous hemorrhage, NVE

DME diagnosis was made in the presence of the following aspects identified within 1 disk diameter from the fovea:

- retinal thickening
- hard exudates

Cataract presence or prior cataract surgery with intracocular lens (IOL) implant was noted on all participants. In order to diagnose and classify these findings, the Lens Opacity Classification System (LOCS) III was used, as follows:

- CC (spoke-like/ wedge-shaped opacities in the crystalline lens periphery)
- PSC (opacified plaques/granular opacities in the posterior cortex)
- NS (yellow/hardened lens nuclei).

Statistical analyses were performed using MedCalc® Statistical Software, version 22.0.16 in Study 1 and version 23.0.5 in Studies 3 and 4, developed by MedCalc Software Ltd., based in Ostend, Belgium. Additional softwares used were IBM's Statistical Package for Social Sciences, version 28, In Study 2, and JASP, version 0.19.0, in Study 4. The datasets with patient-related information were initially constructed in Microsoft Excel 2019 before being transferred into the respective statistical software programs for subsequent analysis.

For Study 1, an a priori sample size estimation was performed to ensure a confidence interval ($1-\alpha$) of 95%, with a statistical power ($1-\beta$) of 80%, aligning with the primary research objective.

The assumption of normal data distribution was evaluated using the Shapiro–Wilk test. Depending on the distribution and characteristics of the dataset, various statistical methodologies were implemented to determine inter-group differences and assess their statistical relevance. Variables demonstrating normal distribution were reported as means with standard deviations and analyzed using the unpaired Student's t-test.

Comparisons of arithmetic means for parametric variables between two distinct groups were conducted using the Mann–Whitney U test, whereas variance across multiple groups was analyzed via ANOVA. For datasets not conforming to a Gaussian distribution, median values accompanied by interquartile ranges were reported for continuous variables and subsequently assessed using the Mann–Whitney U test for two-group comparisons and the Kruskal–Wallis test for evaluating median variations across multiple groups. Categorical variables, expressed as percentages, were examined using the Chi-square test to determine statistically significant differences.

The degree of association between variables was determined through Spearman's correlation coefficient in Study 1. In Study 2, the relationship between DME and the risk factors for type 1 and type 2 DM was analyzed using the Phi coefficient (ϕ) for categorical variables and the point-biserial correlation (r_{pb}) for continuous variables.

Additionally, multivariate logistic regression analyses were executed to identify potential risk determinants for diabetic retinopathy (Study 1), diabetic macular edema (Study 2), and cataracts (Study 3). To evaluate the predictive capability of continuous variables for dichotomous outcomes, Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analyses were conducted. These curves facilitated the determination of optimal cut-off thresholds, with the area under the curve (AUC) computed to quantify diagnostic accuracy. Sensitivity and specificity were extracted from these analyses, and optimal thresholds were identified utilizing Youden's index.

Furthermore, in Study 3, a precision-recall curve was generated to analyze varying thresholds for age and diabetes duration, with results presented as differences in precision-recall curve areas alongside bootstrap confidence intervals. In study 4, a machine learning algorithm, the Random Forest Classification model, was used to improve prediction accuracy of cataracts and reduce overfitting.

A threshold of statistical significance was established at p-values below 0.05 (two-tailed), denoting a strong level of confidence in the findings obtained from the analyses.

PERSONAL CONTRIBUTIONS

STUDY I. Predictors of Diabetic Retinopathy in type 2 Diabetes: A cross-sectional study

Results:

This study included 302 adult participants diagnosed with T2DM who attended prescheduled visits at the Diabetes Care Centre between 21 May 2024 and 24 June 2024 and was focused on evaluating DR and associated risk factors.

In the evaluated group, results have shown that patients had a median age of 64 years, 48% of them being women, with a 12-year median duration of DM. All individuals exhibited inadequate glycemic control reflected by a median HbA1C value of 7.5%. From the total number of participants, the total prevalence of DR in different stages of severity was 34.8% with a 95% CI. Statistically significant values were found regarding the following parameters:

- DM duration ($p = 0.007$)
- HbA1c $> 7.2\%$ ($p = 0.001$)
- patients aged over 67 years ($p = 0.0035$)

The obtained results highlighted the fact that older patients with T2DM that have a longer disease duration and associated comorbidities present a higher risk of DR development.

Study II: Diabetic Macular Edema in the Western Part of Romania: Screening to improve Patient Outcomes

Results:

This second study included 105 adult participants priorly diagnosed with T1DM or T2DM evaluated between 16 July 2024 to 06 August 2024 and was focused on DME assessment and associated comorbidities. A number of 77 participants of the whole group presented DME.

Patients in the DME group presented a median age of 65, with a mean disease duration of 15 years and inadequate glycemic control, reflected by a mean HbA1c of 7.5%. All patients presented at least one comorbidity, with hypertension (100%) and dyslipidemia (62.3%) being the most prevalent.

A statistically significant correlation was found between DME and the following parameters:

- diabetes duration ($p = 0.01$)
- PDR ($p = 0.004$)
- CKD ($p = 0.034$).

Study III: Risk Factors for Cataracts in Patients with Diabetes Mellitus

Results:

This third study evaluated 319 participants who were previously diagnosed with DM, and was conducted between 16 July and 16 September 2024, and focused on cataracts among diabetic individuals and co-occurring systemic conditions. The main studied risk factors were represented by:

- HTN
- CVD
- CKD
- DPN
- dyslipidemia
- hepatic steatosis

All these pathologies were present among the entire population, the obtained results have highlighted the following aspects: HTN (67.6%), DPN (53.3%), and dyslipidemia (46.6%) were highly prevalent in the cataract subgroup, while CKD ($p < 0.001$) and DPN ($p = 0.019$) were found to be predictive factors for the probability of cataract occurrence.

Regarding the ophthalmologic evaluation, DR and DME were evaluated in correlation with cataract, DR reached statistically significant values in its occurrence. Furthermore, the following factors increased the risk of cataract:

- patients' age
- DM duration ($p < 0.001$)
- HbA1c values ($p = 0.029$)
- smoking ($p = 0.04$).

Study IV: Diabetes and Cataracts Development —Characteristics, Subtypes and Predictive Modelling using Machine Learning in Romanian Patients: A cross-sectional study

The fourth study was conducted between 16 July and 16 September 2024 and comprised of a total number of 201 participants with cataracts (47.6% women and 52.4% men), 105 of them being diagnosed with DM, and was concentrated on assessing characteristics regarding cataract development and cataract subtypes.

With the use of machine learning, the patients were categorized as presenting one of the three main types of cataracts: CC, NS, and PSC.

The obtained results have shown that cataracts have been encountered more frequently and at a younger age in patients with diabetes. More so, CC was significantly more frequent among patients with diabetes ($p < 0.0001$), while the NS and PSC subtypes did not reach statistical significance. Another important aspect of this study is that machine learning could contribute to an early diagnosis of cataracts, in the evaluated group the presence of diabetes, DM duration or DPN exhibited the highest importance regarding a successful classification.

CONCLUSIONS

The results obtained from all the above mentioned studies led to several conclusions regarding T1DM and T2DM individuals, as follows:

- the most impacting comorbidities besides poor glycemic control and longer disease duration regarding DR occurrence are HTN, CVD, CKD, and dyslipidemia
- DME patients present predominantly associated HTN, dyslipidemia and CKD
- cataract in general was mostly linked to CKD and DPN, while hepatic steatosis was correlated with NS subtype
- diabetic patients tend to develop bilateral cataracts more often, and at a younger age
- CC subtype is the most encountered cataract subtype in diabetic individuals, followed by PSC and NS

- machine learning could improve cataract screening and management
- thorough and frequent ophthalmologic screenings are needed in diabetic patients, especially younger ones
- ophthalmologic screening is recommended for all DM patients starting at diagnosis.
- interdisciplinary consults are needed for a better evaluation of associated comorbidities, as patients with DM tend to present multiple co-occurring conditions
- regular check-ups for evaluating DM status in order to enhance treatment-related results
- further patient education regarding diabetes, its complications and symptoms, in order to improve patient' adherence to treatment and patient-physician relationship
- smoking cessation and general lifestyle improvement need to be advised in all diabetic patients.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL VII – MEDICINĂ INTERNĂ: DIABET, NUTRIȚIE,
BOLI METABOLICE ȘI REUMATOLOGIE SISTEMICĂ**

DEMIAN ADRIANA MARIA

(IVĂNESCU)



TEZĂ DE DOCTORAT

**IMPACTUL CONTROLULUI GLICEMIC INADECVAT ȘI A
FACTORILOR DE RISC SISTEMICI ASOCIAȚI ASUPRA
DEZVOLTĂRII RETINOPATIEI DIABETICE, EDEMULUI
MACULAR DIABETIC ȘI A CATARACTEI**

REZUMAT

Coordonator de doctorat

PROF. UNIV. DR. HABIL TIMAR ROMULUS ZORIN

Timișoara

2025

CUPRINS

Listă de publicații	VI
Listă de abrevieri.....	VII
Listă de figuri	XI
Listă de tabele.....	XIII
Mulțumiri	XV
INTRODUCERE.....	XVI

PARTEA GENERALĂ..... 1

1. Diabetul zaharat: epidemiologie și importanță	1
2. Retinopatia diabetică și edemul macular diabetic	3
2.1. Prevalența și impactul retinopatiei diabetice și a edemului macular diabetic la nivel global	3
2.2. Factori de risc pentru retinopatia diabetică și edemul macular diabetic	4
2.2.1. Durata diabetului zaharat.....	5
2.2.2. Controlul glicemic	5
2.2.3. Hipertensiunea arterială.....	7
2.2.4. Dislipidemia	8
2.2.5. Obezitatea	9
2.2.6. Pubertatea și sarcina	10
2.2.7. Chirurgia cataractei.....	10
2.2.8. Statusul proinflamator	10
2.2.9. Factori de risc genetici	11
2.3. Patogeneza retinopatiei diabetice.....	11
2.3.1. Fiziopatologia retinopatiei diabetice 11	
2.3.2. Elemente patologice ale retinopatiei diabetice	15
2.4. Diagnosticul retinopatiei diabetice	16
2.5. Clasificarea retinopatiei diabetice și a edemului macular diabetic.....	17
2.5.1. Clasificarea retinopatiei diabetice conform Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (EDTRS).....	17
2.5.2. Clasificarea Consiliului Internațional de Oftalmologie pentru retinopatia diabetică.....	19

2.5.3. Clasificarea Consiliului Internațional de Oftalmologie pentru edemul macular diabetic	19
2.6. Maculopatia diabetică.....	20
2.7. Managementul retinopatiei diabetic și al edemului macular diabetic.....	21
2.7.1. Corecția factorilor de risc modificabili.....	22
2.7.2. Terapia laser pentru retinopatia diabetică	23
2.7.3. Tratament farmacologic	24
2.7.4. Tratament chirurgical	25
2.8. Screening oftalmologic	25
3. Cataracta la pacienții diabetici.....	29
3.1. Definiție și epidemiologie.....	29
3.2. Tipuri de cataractă întâlnite la pacienții diabetici.....	30
3.3. Factori de risc pentru cataractă	30
3.4. Patogeneza cataractei diabetice.....	31
3.5. Managementul cataractei diabetice	36
3.6. Complicații ale chirurgiei cataractei la pacienții cu diabet	36
PARTEA SPECIALĂ.....	37
1. Obiective și metodologia cercetării.....	37
2. Studiul I: Predictorii ai retinopatiei diabetice în diabetul de tip 2 – studiu cross-secțional.....	46
2.1. Introducere	46
2.2. Material și metode	47
2.3. Rezultate	51
2.4. Discuții și concluzii	60
3. Studiul II: Edemul macular diabetic în zona de vest a României- screening pentru a îmbunătăți evoluția pacienților.....	63
3.1. Introducere	63
3.2. Material și metode	65
3.3. Rezultate	69
3	
4. Studiul III: Factori de risc pentru cataracta la pacienții cu diabet zaharat.....	79
4	
4.1. Introducere	79
4.2. Material și metode	81
D	
4.3. Rezultate	86
f	
s	
c	
u	
ț	
i	

4.4. Discuții și concluzii	95
5. Studiul IV: Diabetul și dezvoltarea cataractei – caracteristici, subtipuri și modelare predictivă folosind învățarea automată la pacienții români: un studiu transversal	100
5.1. Introducere	100
5.2. Material și metode	102
5.3. Rezultate	105
5.4. Discuții și concluzii	112
6. Elemente de originalitate și contribuții personale.....	117
7. Limitări ale tezei doctorale si perspective de viitor.....	118
CONCLUZII GENERALE.....	119
BIBLIOGRAFIE	123
ANEXE	I

REZUMAT

INTRODUCERE

Diabetul zaharat (DZ) reprezintă una dintre cele mai importante probleme de sănătate la nivel global, datorită creșterii continue a prevalenței sale, ceea ce determină un impact negativ semnificativ asupra sistemului economic și de sănătate. Această patologie are tendința de a atinge proporții epidemice, având în vedere creșterea continuă a cazurilor atât de DZ tip 1 cât și de DZ tip 2.

Diabetul este unul din cei mai importanți contribuitori la rata de morbiditate și mortalitate, având în vedere că generează o gama vastă de complicații, atât micro- cât și macrovasculare. Boala cardiovasculară (BCV), infarctul miocardic acut (IMA), boala vasculară periferică, polineuropatia diabetică (PD), boala cronică de rinichi (BCR), patologia oculară diabetică sau complicațiile legate de sănătatea orală fac parte din lista lungă de complicații ce alterează calitatea vieții pacientului diabetic.

Boala oculară diabetică se referă la multiplele modificări patologice care alterează diferite structuri ale globului ocular. Patologia de suprafață oculară cuprinde sindromul de ochi uscat, keratopatia diabetică și cataracta. Polul posterior poate fi afectat de patologii cum ar fi papilita, neuropatia optică nonischemică sau glaucomul, pe când structurile retiniene prezintă risc de dezvoltare a retinopatiei diabetice (RD) și a edemului macular diabetic (EMD).

Luând în considerare rata alarmantă de creștere a cazurilor de DZ și a complicațiilor amenințătoare de viață asociate, devin obligatorii atât evaluarea minuțioasă a pacientului diabetic cât și adoptarea unei strategii terapeutice optime pentru fiecare pacient, indiferent de subtipul de DZ prezentat. Chiar și cunoscând aceste informații, există o mare variabilitate legată de apariția acestor complicații. În mod convențional, controlul glicemic inadecvat sau o durată lungă a DZ a fost considerate cauza principală de apariție a complicațiilor sistemice sau oculare determinate de diabet, însă statusul general al stării de sănătate sau chiar factorii genetici trebuie luați în considerare în momentul stabilirii abordării terapeutice optime.

Având în vedere importanța factorilor de risc sistemici în apariția și dezvoltarea complicațiilor oftalmologice determinate de diabet, studiul acestei teze doctorale are ca scop investigarea și evaluarea principalilor factori de risc asociați cu apariția RD, EMD și a cataractei la persoanele cu DZ tip 1 și 2. Prin intermediul acestor studii se dorește atât identificarea celor mai frecvente patologii ce se corelează cu apariția acestor complicații oculare, cât și contientizarea necesității unei abordări multidisciplinare a acestor pacienți.

Pentru atingerea acceptor obiective, studiul doctoral s-a focusat pe evaluarea pacienților adulți cu DZ (tip 1 și tip 2), în legătură cu statusul diabetului, a complicațiilor oculare și a patologiilor sistemice asociate. Toți participanții la acest studiu au fost supuși unei evaluări generale și unui examen oftalmologic.

Obiectivele principale ale acestui studiu doctoral sunt reprezentate de:

- diagnosticul corespunzător al RD, EMD și cataractă la adulții cu DZ
- evaluarea factorilor de risc sistemici implicați în apariția acestor complicații

Pentru a atinge aceste obiective am derulat un număr total de 4 studii care au inclus participanți adulți (peste 18 ani), diagnosticați anterior cu diabet zaharat. Metodologia și rezultatele acestor studii sunt descrise în detaliu în partea specială a tezei doctorale.

Toate cele 4 studii au fost de tip cross-secțional, non intervențional și s-au desfășurat în cadrul Centrului de Diabet al Spitalului Clinic Județean de Urgență Pius Brînzeu din Timișoara, România, pe o perioadă cumulată de 6 luni (21 mai-16 septembrie 2024). Modul de derulare al acestor studii s-a ghidat după principiile Declarației de la Helsinki (versiunea 2013), toate fiind aprobate de Comisia de Etică a Spitalului Pius Brînzeu. Consimțământul informat a fost obținut de la toți participanții, niciunul nu a fost implicat în desfășurarea acestor studii. Acestea au fost:

Studiul 1: determinarea factorilor predictivi ai RD la pacienții cu DZ tip 2

Studiul 2: screening-ul comorbidităților asociate cu EMD

Studiul 3: evaluarea factorilor de risc implicați în dezvoltarea cataractei la pacienții diabetici

Studiul 4: apariția cataractei și principalele subtipuri și caracteristici la pacienții diabetici

Participanții la aceste studii au frecventat controalele prestabilite din cadrul policlinicii și au fost evaluați de asemenea de către un oftalmolog. Datele semnificative din fișele fiecărui pacient au fost evaluate.

Evaluarea generală s-a referit la analizarea caracteristicilor demografice, a indicilor antropometrice, profilul și controlul DZ, patologiilor sistemice și a statusului de fumător. Evaluarea oftalmologică a fost centrată pe diagnosticul complicațiilor oculare determinate de diabet. S-au formulat criterii de includere și exclude pentru toate studiile.

Criteriile de includere au fost reprezentate de:

- vârstă peste 18 ani
- diagnostic de DZ (tip 1 și tip 2).

Criterii excludere generale:

- declin cognitiv
- patologii neuropsihiatrice
- pacienți instituționalizați

Criterii de excludere oftalmologice :

- opacități corneene extinse semnificative corneal opacities

- patologii semnificative de suprafață oculară
- cataractă matură
- alte subtipuri de cataractă în afară de corticală, nucleară și subcapsulară posterioară
- hemoragii vitreene masive
- dezlipire de retină
- membrane epiretiniene
- miopii mari
- glaucom congenital/traumatic

Un set complet de analize a fost efectuat în laboratorul de analize din cadrul Spitalului Județean, ca parte a protocolului standard de evaluare a pacienților diabetici în România.

Au fost măsurate date antropometrice cum ar fi înălțimea, greutatea și circumferința abdominală. Indicele de masă corporală (IMC) a fost calculat conform sistemului metric. Pacienții au fost clasificați conform ghidurilor Organizației Mondiale a Sănătății în supraponderali la valori ale IMC mai mari de 25 kg/m² și obezi la valori peste 30 kg/m²; obezitatea fiind clasificată ulterior în 3 grade.

Diagnosticul de DZ s-a stabilit conform următorilor parametri:

- glicemie a jeun > 7.0 mmol/L (126 mg/dL)
- HbA1c peste 6.5%
- glicemie la 2h postprandial > 11.1 mmol/L (200 mg/dL)

Durata diabetului a fost considerată ca fiind intervalul de timp scurs de la data diagnosticului până la includerea în studiu. În aceste 4 studii, au fost incluși atât pacienți cu DZ tip 1, cât și cu DZ tip 2, diabetul secundar sau gestațional fiind excluse.

Tensiunea arterială a fost măsurată cu ajutorul unui tensiometru aneroid, iar hipertensiunea arterială a fost diagnosticată în prezența valorilor care au depășit 140/90 mmHg. În funcție de valorile obținute, hipertensiunea a fost ulterior clasificată în grade de severitate de la 1 la 3.

PD a fost diagnosticată prin efectuarea vitezei de conducere nervoasă (VCN), valori patologice fiind considerate sub 40 m/s. De asemenea s-a utilizat testul Michigan, în cadrul căruia s-au considerat patologice următoarele rezultate: scor clinic peste 2.5, scor de chestionar peste 7 sau scor total peste 9.5.

În ceea ce privește comorbiditățile asociate, diagnosticul de BCR a fost stabilit la valori ale ratei filtrării glomerulare (RFG) sub 60 mL/min, iar diagnosticul de dislipidemie a fost pus în contextul profilului lipidic anormal. BCR sau patologia hepatică au fost luate în considerare în urma stabilirii acestor diagnostice prin intermediul consulturilor interdisciplinare.

Stilul de viață a fost de asemenea evaluat în cadrul tuturor studiilor efectuate, cu accent pe statusul de fumător, care a fost auto-raportat. Doar fumătorii activi au fost luați în considerare; date privind anii de fumat sau numărul de țigări nu au făcut obiectul acestor studii.

Examenul complet oftalmologic a fost efectuat după dilatarea pupilei, utilizând un biomicroscop Topcon SL-D2 (Tokyo, Japan), având ca obiectiv principal evaluarea cataractei și a subtipurilor sale, cât și a RD și EMC. Tuturor participanților li s-a măsurat presiunea intraoculară cu un applanotonometru manual Perkins (Haag-Streit, Koniz, Switzerland).

Diagnosticile de RD și EMC au fost stabilite în concordanță cu ghidurile ETDRS. RD a fost clasificată în stadiile ușoară, moderată și severă după cum urmează:

- RDNP: cel puțin un microanevrism
- RDNP moderată: microanevrisme, hemoragii, exudate vătose, modificări vasculare (beading venos, anomalii vasculare intraretiniene)
- RDNP severă: microanevrisme sau hemoragii în toate cele 4 cadrane, beading venos în cel puțin 2 cadrane și anomalii vasculare intraretiniene în cel puțin 1 cadran
- RDP: hemoragii preretiniene sau vitreene, neovascularizație prezentă

Diagnosticul de EMC s-a stabilit în prezența următoarelor aspecte patologice prezente la 1 disc papilar distanță de fovee:

- îngroșare retiniană
- exudate dure

A fost evaluată prezența cataractei sau a implantului pseudophakic. Clasificarea utilizată fiind Lens Opacities Classification System III (LOCS III), după cum urmează:

- cataractă corticală (opacități cu aspect de spiță sau triunghiulare în periferia cristalinului)
- cataractă subcapsulară posterioară (opacități granulare în cortexul posterior)
- cataractă nucleară (densificarea nucleului cristalinian)

Analiza statistică a fost efectuată utilizând programul statistic MedCalc® Statistical Software, versiunea 22.0.16 în studiul 1 și versiunea 23.0.5 în studiile 3 și 4, dezvoltat de MedCalc Software Ltd., din Ostend, Belgia. Adicional, au mai fost folosite IBM's Statistical Package for Social Sciences, versiunea 28 în studiul 2, și JASP, versiunea 0.19.0, în studiul 4. Bazele de date cu informațiile pacienților au fost construite inițial în Microsoft Excel 2019, apoi transferate în programele de statistică menționate pentru a fi procesate și analizate.

Pentru studiul 1, o estimare prealabilă a eșantionului de pacienți necesar a fost efectuată pentru a asigura un interval de confidență $(1-\alpha)$ de 95%, cu o putere statistică $(1-\beta)$ de 80%, în concordanță cu obiectivele primare ale studiului. Normalitatea distribuției variabilelor a fost evaluată utilizând testul Shapiro-Wilk. În funcție de distribuția și caracteristicile bazelor de date, au fost implementate diferite teste statistice pentru comparațiile între grupuri precum și pentru a testa relevanța statistică. Variabilele cu distribuție normală au fost exprimate ca medii cu deviații standard și analizate utilizând testul t student impar pentru compararea mediilor aritmetice între două grupuri, iar pentru minim trei grupuri,

a fost utilizat testul ANOVA. Pentru variabilele cu distribuție anormală (non-gaussiană), au fost raportate medianele și intervalele intercuartile pentru variabilele continue, iar compararea acestora s-a efectuat utilizând testul Mann–Whitney pentru două grupuri și testul Kruskal–Wallis pentru trei sau mai multe grupuri. Variabilele categorice, exprimate ca procente, au fost analizate utilizând testul Chi-pătrat pentru a evalua semnificația statistică a diferențelor între grupuri. Gradul de asociere între variabile a fost determinat utilizând coeficientul de corelație Spearman în studiul 1. În studiul 2, relația dintre edemul macular diabetic și factorii de risc ai diabetului zaharat de tip 1 și 2 a fost analizată utilizând coeficientul Phi (ϕ) pentru variabilele categorice și corelația punct-biserial (r_{pb}) pentru variabilele continue.

De asemenea, am efectuat regresie logistică multivariată pentru a identifica potențialii factori de risc ai retinopatiei diabetice (studiul 1), ai edemului macular diabetic (studiul 2) și ai cataractei (studiul 3). Pentru a evalua capacitatea de predicție a diferitelor variabile, a fost utilizată analiza curbei Receiver Operating Characteristic (ROC). Aceste curbe au facilitat determinarea unor valori prag optime, cu ajutorul ariei de sub curba (AUC), pentru a cuantifica acuratețea diagnostică. Sensibilitatea și specificitatea au fost extrase din analiză, iar identificarea valorilor prag optime a fost realizată cu ajutorul indicelui Youden.

Mai mult decât atât, în studiul 3, a fost generată o curbă precision-recall pentru a analiza diferite praguri de vârstă și de durată a diabetului. Rezultatele au fost prezentate ca diferențe între ariile curbei precision-recall cu interval de confidență. În studiul 4, un algoritm de învățare automată, modelul Random Forest Classification, a fost utilizat pentru a îmbunătăți acuratețea în a prezice prezența cataractei și pentru a reduce suprapotrivirea (overfitting-ul).

Un prag de semnificație statistică a fost stabilit la o valoare p sub 0.005 (bilateral), indicând un nivel puternic de încredere în rezultatele obținute din analize.

CONTRIBUȚII PERSONALE

STUDIUL I. Predictorii ai retinopatiei diabetice în diabetul de tip 2 – studiu cross-sectiional

Rezultate:

Studiul a inclus 302 participanți adulți diagnosticați cu DZ tip 2 care s-au prezentat la consulturile programate în Centrul de Diabet între 21 mai și 24 iunie 2024 și s-a focusat pe evaluarea retinopatiei diabetice și a factorilor de risc asociați.

În rândul grupului evaluat, vârsta medie a fost de 64 ani, 48% fiind de sex feminin, iar durata medie de evoluție a diabetului zaharat a fost de 12 ani. Toți pacienții au prezentat un control glicemic inadecvat reflectat prin o mediană a hemoglobinei glicozilate A1c (HbA1c) de 7.5%. Din totalul participanților, prevalența retinopatiei diabetice de diferite stadii de severitate a fost de 34.8% cu un interval de confidență de 95%. Diferențe semnificative statistic au fost decelate cu privire la următorii parametri:

- durata diabetului zaharat ($p = 0.007$)
- HbA1c $> 7.2\%$ ($p = 0.001$)
- vârsta peste 67 ani ($p = 0.0035$)

Rezultatele obținute au evidențiat faptul că pacienții vârstnici cu diabet zaharat cu o durată mai lungă a bolii și comorbidități asociate, prezintă un risc mai mare de a dezvolta retinopatie diabetică.

Studiul II: Edemul macular diabetic în zona de vest a României- Screening pentru a îmbunătăți evoluția pacienților

Resultate:

Acest al doilea studiu a inclus 105 pacienți adulți cunoscuți cu DZ tip 1 sau 2, evaluați în perioada 16 iulie 2024-06 august 2024 și s-a focusat pe evaluarea edemului macular diabetic și comorbiditățile asociate acestuia. În rândul întregului lot studiat, un număr de 77 pacienți au prezentat edem macular diabetic.

Pacienții din grupul cu edem macular diabetic au avut o varstă mediană de 65 ani, cu o durată medie a bolii de 15 ani și control glicemic inadecvat, reflectat de o HbA1c de 7.5%. Toți pacienții au prezentat cel puțin o comorbiditate, hipertensiunea (100%) și dislipidemia (62.3%) fiind cele mai frecvente.

O corelație semnificativă statistic a fost evidențiată între edemul macular diabetic și următorii parametri:

- durata diabetului ($p = 0.01$)
- retinopatia diabetică proliferativă ($p = 0.004$)

- boala cronică de rinichi ($p = 0.034$).

Study III: Factori de risc pentru cataracta la pacienții cu diabet zaharat

Rezultate:

Al treilea studiu a cuprins 319 pacienți cunoscuți cu DZ, și a fost realizat între 16 iulie și 16 septembrie 2024, focusându-se pe prezența cataractei la pacienții cu diabet și diverse comorbidități sistemice. Cei mai frecvenți factori de risc ai cataractei sunt:

- hipertensiunea arterială
- boala cardio-vasculară
- boala cronică de rinichi
- polineuropatia diabetică
- dislipidemia
- steatoza hepatică

Rezultatele obținute au relevat următoarele aspecte: hipertensiunea arterială (67.6%), neuropatia diabetică periferică (53.3%), și dislipidemia (46.6%) au fost mai frecvent întâlnite în subgrupul pacienților cu cataractă, în timp ce boala cronică de rinichi ($p < 0.001$) și polineuropatia diabetică ($p = 0.019$) au fost identificate a fi factori predictivi pentru apariția cataractei.

În cadrul evaluării oftalmologice, s-a analizat relația dintre retinopatia diabetică, edemul macular diabetic și prezența cataractei, evidențiindu-se o asociere statistic semnificativă între retinopatia diabetică și cataractă. Mai mult decât atât, au fost identificați următorii factori de risc asociați prezenței cataractei:

- vârst pacienților
- durata diabetului ($p < 0.001$)
- valorile HbA1c ($p = 0.029$)
- fumatul ($p = 0.04$).

Studiul IV: Diabetul și dezvoltarea cataractei – caracteristici, subtipuri și modelare predictivă folosind învățarea automată la pacienții români: un studiu transversal

Cel de-al patrulea și ultimul studiu din cadrul tezei doctorale, a fost efectuat în perioada 16 iulie-16 septembrie 2024 și a cuprins un număr de 201 pacienți cunoscuți cu cataractă (47.6% femei și 52.4% bărbați), dintre care 105 cu diabet zaharat, și s-a concentrat asupra evaluării principalelor tipuri de cataractă asociate diabetului.

Cu ajutorul metodelor de învățare automată, pacienții au fost categorisiți ca aparținând uneia din cele trei mari categorii de cataractă: corticală (CC), nucleară (NS), și subcapsulară (PSC).

Conform rezultatelor obținute, cataracta a fost mai frecvent întâlnită, și la o vârstă mai tânără, în rândul pacienților diabetici. Mai mult decât atât, CC a fost semnificativ mai frecventă în rândul pacienților cu diabet ($p < 0.0001$), pe când subtipurile NS și PSC nu au atins semnificație statistică. Un alt aspect important al studiului a fost reprezentat de faptul că utilizarea învățării automate ar putea contribui la diagnosticarea precoce a cataractei. În grupul evaluat, prezența diabetului, durata evoluției acestuia și prezența polineuropatiei diabetice au avut cea mai mare relevanță în obținerea unei clasificări corecte.

CONCLUZII

Rezultatele obținute din studiile menționate au condus la următoarele concluzii legate de pacienții cu diabet zaharat tip 1 și 2, după cum urmează:

- pe lângă controlul glicemic inadecvat și durata mai lungă a diabetului, cel mai mare impact în dezvoltarea retinopatiei diabetice au prezentat următoarele comorbidități: hipertensiunea arterială, boala cronică de rinichi și dislipidemia
- pacienții cu edem macular diabetic au prezentat mai frecvent hipertensiune arterială, dislipidemie și boală cronică de rinichi
- în general cataracta a fost asociată mai adesea cu prezența bolii cronice de rinichi și a polineuropatiei diabetice, pe când steatoza hepatică a fost corelată cu prezența cataractei nucleare
- pacienții diabetici tind să dezvolte mai frecvent cataractă bilaterală, la vârste mai tinere

- subtipul cortical de cataractă este cel mai frecvent subtip întâlnit la indivizii cu diabet, urmat de cataracta subcapsulară și de cea nucleară
- învățarea automata ar putea îmbunătății screeningul și managementul cataractei
- sunt necesare screeninguri frecvente și minuțioase la pacienții cu diabet, în special la cei tineri
- screeningul oftalmologic este recomandat la toți pacienții cu diabet zaharat încă de la momentul diagnosticului
- consulturile interdisciplinare sunt necesare pentru o evaluare mai eficientă a comorbidităților, întrucât pacienții cu diabet zaharat tind să asocieze multiple afecțiuni
- reevaluările periodice ale statusului diabetului zaharat sporesc rezultatele tratamentului
- educarea pacienților cu diabet, cu privire la posibilele simptome și complicații, îmbunătățesc aderența pacienților la tratament și relația pacient-medic curant
- toți pacienții cu diabet trebuie consiliați cu privire la întreruperea fumatului și îmbunătățirea stilului de viață.