

UNIVERSITATEA “LUCIAN BLAGA” SIBIU
FACULTATEA DE MEDICINĂ ”VICTOR PAPILIAN” SIBIU

EFFECTUL FOTOCOAGULĂRII LASER ASUPRA
SENSIBILITĂȚII LA CONTRAST LA PACIENȚII CU
RETINOPATIE DIABETICĂ

-rezumat-

Coordonator științific:

Prof. Univ. Dr. Adriana Stănilă

Doctorand:

Dr. Vlad Rusu

SIBIU

2015

Cuprins

CONSIDERAȚII TEORETICE.....	4
Capitolul I.....	4
DIABETUL ZAHARAT.....	4
I.1.Definiție.....	4
I.2.Clasificare.....	4
I.3.Diagnostic.....	4
I.4.Complicații.....	5
Capitolul II.....	6
RETINOPATIA DIABETICĂ.....	6
II.1.Definiție.....	6
II.2.Fiziopatologie.....	6
II.3.Tablou clinic.....	12
II.4.Edemul macular diabetic.....	15
II.5.Clasificarea retinopatiei diabetice.....	17
II.6.Evoluție, complicații.....	17
II.7.Tratament.....	17
Capitolul III.....	19
FOTOCOAGULAREA LASER.....	19
III.1.Introducere.....	19
III.2.Tipuri de laser.....	20
III.3.Tratament.....	24
Capitolul IV.....	27
SENSIBILITATEA LA CONTRAST.....	27
VI.1.Definiție.....	27
VI.2.Substrat anatomi-fiziologic.....	29
VI.3.Metode clinice de măsurare a sensibilității la contrast.....	40
VI.4.Aplicații clinice ale sensibilității la contrast.....	42
CERCETARE PERSONALĂ.....	44
Capitolul V.....	44
IPOTEZA DE LUCRU.....	44
Capitolul VI.....	47
SCOPUL LUCRĂRII.....	47

Capitolul VII.....	48
MATERIAL ȘI METODĂ.....	48
VII.1. Selecționarea subiecților.....	48
VII.2. Metoda de studiu.....	49
VII.3. Analiza statistică.....	60
Capitolul VIII.....	61
REZULTATE.....	61
CAZURI CLINICE.....	121
Capitolul IX.....	126
DISCUȚII.....	126
Capitolul X.....	129
CONCLUZII.....	129
BIBLIOGRAFIE.....	131

INTRODUCERE

Diabetul zaharat (DZ), cea mai frecventă boală endocrină, descrie un grup heterogen de tulburări, care pot avea o etiologie diferită, dar care au în comun *hiperglicemia*, asociată cu modificări lipidice și proteice la fel de importante.

Diabetul necontrolat determină în timp complicații ce pot afecta practic toate organele corpului. Complicațiile diabetului pot fi împărțite în complicații vasculare și complicații neurologice, cele din urmă fiind reprezentate de neuropatia diabetică. Complicațiile vasculare, la rândul lor, pot fi divizate în complicații macrovasculare și microvasculare. Cele macrovasculare cuprind afecțiunile cardiovasculare și accidentele vasculare cerebrale, iar cele microvasculare cuprind nefropatia diabetică, respectiv retinopatia diabetică.

Retinopatia diabetică (RD) este una din numeroasele complicații ale diabetului zaharat și reprezintă o microangiopatie ce afectează arteriolele, capilarele și venulele retiniene. Pot fi afectate și vase de calibru mai mare, în special venele, apărând dilatări difuze și bucle venoase. În medie apare după aproximativ 10 – 15 ani de evoluție a diabetului zaharat.

Edemul macular diabetic (EMD) reprezintă principala cauză de scădere a acuității vizuale la pacienții diabetici, indiferent de vârstă. La angiografie, EMD apare ca fiind datorat în principal leakage-ului de la nivelul microanevrismelor, dar și din cauza anomaliilor microvasculare intraretiniene (IRMA). Macula poate tolera o perioadă edemul, dar în final își pierde funcția. Mulți pacienți nu prezintă o îmbunătățire a AV chiar și după un tratament de succes al edemului macular. Acest lucru indică faptul ca leziunile sunt ireversibile în momentul când retina începe să-și piardă funcția și apar simptomele.

Fotocoagularea laser se adresează RDNP formă severă pentru a preveni apariția neovaselor și RDP pentru prevenirea complicațiilor ce necesită intervenție chirurgicală. Se practică fie panfotocoagularea când teritoriile ischemice sunt întinse, fie fotocoagularea în grilă sau focală în cazul edemului macular.

Sensibilitatea la contrast (S.C.) se definește prin abilitatea de a distinge detalii la un nivel scăzut al contrastului. S.C. exprimă capacitatea analizatorului vizual de a percepe diferențe de luminozitate între plaje alăturate.

Abilitatea sistemului vizual de a realiza diferența între obiecte și fond la nivelul celor mai fine detalii se poate exprima ca nivel maxim al sensibilității la contrast.

Metologia de testare a sensibilității la contrast urmărește detectarea capacității sistemului vizual de a realiza variabilitatea de mărime și contrast a obiectelor. Utilizată de

câteva decenii, testarea sensibilității la contrast a fost mai frecvent folosită în experimente și studii clinice. Folosirea ca și examinare de rutină a avut o aplicare relativ restransă.

În ultimul timp a fost reconsiderată importanța sensibilității la contrast în aprecierea performanței vizuale. Utilitatea ei ca metodă s-a demonstrat în cazurile în care afectarea funcției vizuale nu se exprimă prin modificari ale indicatorilor uzuali: acuitate vizuală sau câmp vizual. Acuitatea vizuală exprimă percepția la frecvență crescută și contrast maxim, sensibilitatea la contrast este un indicator mult mai bun al funcției vizuale.

Sensibilitatea la contrast este prima dintre funcțiile vizuale afectate și ultima care revine la normal în afecțiunile neurooftalmologice.

IPOTEZA DE LUCRU

Retinopatia diabetică este o complicație evolutivă a diabetului zaharat. După 20 de ani de evoluție a acestuia, aproape toți pacienții cu diabet zaharat au dezvoltat un anumit grad de retinopatie diabetică și după 35 de ani de durată a diabetului 60% au dezvoltat retinopatie diabetică proliferativă.

Mecanismul de scădere a sensibilității de contrast în retinopatia diabetică cu maculopatie diabetică, respectiv edem macular nu este încă bine cunoscut, deși modificările retiniene legate de hiperglicemie, care duce la acumularea de lichid intraretinian, au fost sugerate. Unele studii au arătat că pierderea sensibilității la contrast se corelează cu extinderea zonei avascularare foveale.

În conformitate cu recomandările Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), panfotocoagularea laser trebuie efectuată în cazurile de retinopatie diabetică neproliferativă formă severă, precum și în cazurile de retinopatie diabetică proliferativă.

Rolul fotocoagulării laser focale în pastrarea funcției vizuale și în reducerea riscului de pierdere a vederii în cazuri de edem macular clinic semnificativ a fost evidentiat în numeroase studii.

Cu toate acestea, cele mai multe studii anterioare au folosit acuitatea vizuală ca parametru de evaluare a eficacității fotocoagulării în păstrarea funcției vizuale. Determinarea gradului de afectare a funcției vizuale folosind doar optotipul Snellen pentru acuitate vizuală are o valoare limitată deoarece evaluarea acesteia se face doar în condiții de contrast ridicat.

În timp ce acuitatea vizuală determină abilitatea unei persoane de a diferenția detalii fine la un nivel ridicat al contrastului, sensibilitatea la contrast este o metodă de masurare a funcției vizuale la nivel redus al contrastului.

Sensibilitatea la contrast măsoară cele două variabile, de mărime și contrast, în timp ce acuitatea vizuală măsoară doar dimensiunea. Noi informații disponibile azi sugerează că pierderea vederii legate de modificările vasculare timpurii în ochii pacienților cu diabet zaharat poate fi detectată prin evaluarea sensibilității la contrast. Scăderea sensibilității la contrast poate preceda orice modificare din cadrul retinopatiei diabetice, observabilă clinic.

Detectarea precoce a scăderii funcției vizuale, prin evaluarea sensibilității la contrast, determină un diagnostic precoce al afecțiunilor oculare, în cazul nostru al retinopatiei diabetice, permițând instituirea unui tratament adecvat încă din primele faze ale bolii.

Astfel funcția vizuală poate fi păstrată un timp cât mai îndelungat cu consecințe asupra costurilor atât materiale, cât și morale și în final asupra calității vieții pacienților.

Sensibilitatea la contrast reprezintă o componentă a funcției vizuale cunoscută ca fiind afectată timpuriu în suferințele retinei și ultima care se restabilește, dar niciodată la valoarea inițială.

Pornind de la premisa ca în ultimul timp a fost reconsiderată importanța sensibilității la contrast în aprecierea performanței vizuale, fiind cel mai fidel indicator al funcției vizuale, am urmărit sensibilitatea la contrast la pacienții cu retinopatie diabetică neproliferativă formă severă și retinopatie diabetică proliferativă la care s-a efectuat fotocoagulare laser focal sau grilă în regiunea centrală a retinei, respectiv panfotocoagulare.

SCOPUL LUCRĂRII

1. Evaluarea sensibilității la contrast monocular și binocular la pacienții cu retinopatie diabetică neproliferativă formă severă și retinopatie diabetică proliferativă.
2. Evaluarea indicatorilor funcției vizuale (acuitate vizuală, sensibilitate la contrast) înainte și după fotocoagulare laser focal sau grilă și panfotocoagulare.
3. Corelarea sensibilității la contrast cu alți parametri clinici, respectiv acuitate vizuală, grosime retiniană și paraclinici, respectiv hemoglobina glicozilată.
4. Importanța măsurării sensibilității la contrast în diagnosticul, evoluția și tratamentul retinopatiei diabetice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Lucrarea își propune să evalueze funcția sensibilității la contrast în retinopatia diabetică neproliferativă formă severă și retinopatia diabetică proliferativă cu edem macular clinic semnificativ, entități clinice ce necesită ca tratament fotocoagularea laser central și periferic.

Lotul martor a cuprins 100 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 52 – 80 ani, dintre care 63 femei (63%) și 37 bărbați (37%).

Criteriile de includere au fost:

- Acuitate vizuala cu cea mai buna corecție $\geq 0,5$
- Tensiune intraoculară 10 – 21 mmHg
- Ametropia ≤ 3 dioptrii sferice
- Câmp vizual în limite normale
- Lipsa altor afecțiuni oculare asociate
- Transparența mediilor refringente ale globului ocular

Criteriile de excludere au fost:

- Vicii de refracție ≥ 3 dioptrii sferice
- Ambliopia
- Opacifierea mediilor transparente
- Intervenții chirurgicale în antecedente
- Strabism

Lotul de studiu a cuprins un număr de 103 pacienți, fie internați în Clinica Oftalmologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu, fie examinați în Centrul Medical Dr. Stanilă din Sibiu.

Criteriile de includere au fost:

- Acuitate vizuala $\geq 0,02$
- Tensiune intraoculară ≤ 25 mmHg
- Lipsa altor afecțiuni oculare asociate
- Transparența mediilor refringente ale globului ocular
- Ametropia ≤ 3 dioptrii sferice

Criteriile de excludere au fost:

- Acuitate vizuală $< 0,02$
- Alte afecțiuni oculare prezente sau intervenții chirurgicale în antecedente
- Tensiune intraoculară > 25 mmHg
- Ametropia > 3 dioptrii sferice
- Opacifierea mediilor transparente

Din cele 103 cazuri, 61 pacienți au rămas în studiu în final, restul refuzând tratamentul sau abandonându-l pe parcurs.

Astfel lotul de studiu a cuprins 61 pacienți cu retinopatie diabetică, dintre care 34 femei (55,73%) și 27 bărbați (44,27%).

În funcție de modificările găsite la examenul fundului de ochi, s-au realizat două subloturi, după cum urmează:

- Sublotul cu retinopatie diabetică neproliferativă forma severă ce a cuprins 44 pacienți
- Sublotul cu retinopatie diabetică proliferativă ce a cuprins 17 pacienți

Toți cei 61 pacienți luați în studiu au prezentat edem macular clinic semnificativ.

Datele pacienților au fost preluate din foile de observație ale Clinicii Oftalmologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu și din registrul de consultații al Centrului Medical Dr. Stănilă din Sibiu.

Examinarea pacienților cu retinopatie diabetică a cuprins măsurarea acuității vizuale, a sensibilității la contrast, examenul fundului de ochi și fotografiere cu ajutorul aparatului retinofot, măsurarea grosimii retinei centrale cu ajutorul tomografului în coerență optică.

Măsurarea acuității vizuale s-a realizat cu ajutorul optotipului Snellen de la distanța de 5 m cu corecție optică optimă.

Măsurarea sensibilității la contrast s-a realizat cu ajutorul tabelului Pelli-Robson (Haag-Streit UK, Essex, UK)



Exista două variante ale testului Pelli-Robson ce trebuie folosite succesiv pentru a evita fenomenul de memorare și astfel pentru a obține o examinare mai precisă.

Pentru examinarea sensibilității la contrast sunt utilizate două formulare corespunzând celor două tipuri de tabele, în care se notează datele pacientului și rezultatele obținute în urma testării.

PELLI-ROBSON CONTRAST SENSITIVITY TEST

0.00 V R S K D R 0.15 0.30 N H C S O K 0.45 0.60 S C N O Z V 0.75 0.90 C N H Z O K 1.05 1.20 N O D V H R 1.35 1.50 C D N Z S V 1.65 1.80 K C H O D K 1.95 2.10 R S Z H V R 2.25 Right Eye Log Contrast Sensitivity: _____ Acuity: _____ Correction: _____ Pupil Diameter: _____ mm	0.00 V R S K D R 0.15 0.30 N H C S O K 0.45 0.60 S C N O Z V 0.75 0.90 C N H Z O K 1.05 1.20 N O D V H R 1.35 1.50 C D N Z S V 1.65 1.80 K C H O D K 1.95 2.10 R S Z H V R 2.25 Binocular Log Contrast Sensitivity: _____ Acuity: _____	0.00 V R S K D R 0.15 0.30 N H C S O K 0.45 0.60 S C N O Z V 0.75 0.90 C N H Z O K 1.05 1.20 N O D V H R 1.35 1.50 C D N Z S V 1.65 1.80 K C H O D K 1.95 2.10 R S Z H V R 2.25 Left Eye Log Contrast Sensitivity: _____ Acuity: _____ Correction: _____ Pupil Diameter: _____ mm
Name: _____ Comments: _____ Age, Sex: _____ Diagnosis: _____ Medications: _____ Date: _____ Examiner: _____		

Pelli-Robson Contrast Sensitivity Chart 4K. The above log contrast sensitivities are correct to within ±0.05 at the time of calibration of the chart. Copyright © 1988 by Metroplus Ltd. Clemtan Clarke International Ltd, Edinburgh Way, Harlow, Essex, CM20 2TT UK. 01279 414969 or Haag-Street Service, Inc. 5500 Courseview Drive, Mason, Ohio 45040, U.S.A. Tel: 513-336-7265 Fax: 513-336-7260 REF: 7002252



Examinarea fundului de ochi s-a realizat la biomicroscop prin oftalmoscopie indirectă cu ajutorul unei lentile de 90D cu pupila dilatată, apoi s-au realizat o serie de fotografii ale retinei cu ajutorul retinofotului Carl Zeiss Visucam.

Fotografierea retinei a cuprins mai multe imagini, și anume regiune maculară, sectoarele superior și inferior cu trei cadre (superior, supero-nazal, supero-temporal, respectiv inferior, infero-nazal și infero-temporal) și sectoarele nazal și temporal.

Grosimea retiniană centrală s-a examinat cu ajutorul tomografului în coerență optică Zeiss Cirrus HD-OCT 4000.

Fotocoagularea laser s-a realizat central pentru edemul macular sub forma de fotocoagulare focală sau în grilă și periferic sub formă de panfotocoagulare, cuprinzând toate

cele patru sectoare. S-a tratat inițial regiunea maculară, deoarece panfotocoagularea poate determina o creștere temporară a edemului macular.

Pentru tratamentul laser pacientul semnează un consimțământ prin care își dă acordul. Se instilează picături midriatice cu aproximativ 30 min. înainte și anestezice cu 10 min. înainte.

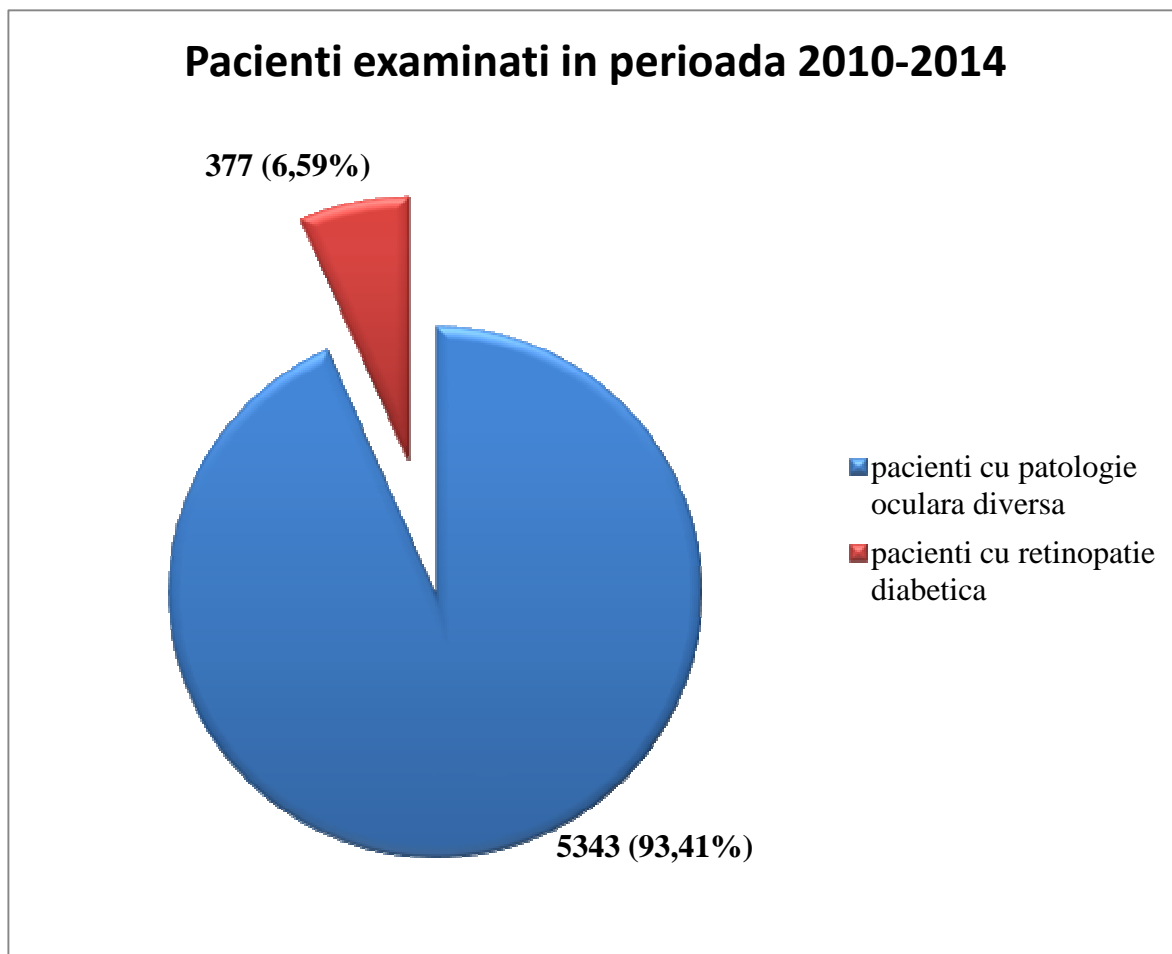
În cazul fotocoagulării regiunii maculare am setat marimea spotului între 50-100 μm , o durată de 50-100 ms și o intensitate de 60-100 mW, în funcție de necesități. Se plasează lentila de contact Mainster pe corneea prin intermediul gelului pentru lentile de contact și se identifică regiunea maculară comparând cu imaginea AFG. Pacientul este solicitat să privească la punctul de fixație cu ochiul congener și nu direct în laser. Tratamentul focal presupune fotocoagularea microanevrismelor situate între 500-3000 μm de fovee. Leziunile mai apropiate de fovee se tratează primele, apoi cele mai îndepărtate, urmărindu-se obținerea unei reacții albicioase de intensitate mică la nivelul retinei. Fotocoagularea în grilă se practică în cazul unui edem retinian difuz situat la peste 500 μm de fovee, respectiv de marginea temporală a papilei nervului optic. Punctele de laser se poziționează sub forma unei grile la un spot distanță unul de altul. Dacă pacientul necesită atât fotocoagulare focală cât și în grilă, se preferă întâi realizarea fotocoagularii focale, apoi cea în grilă. Ariile de hemoragie intraretiniană nu se fotocoagulează, dar pot fi izolate printr-o barieră laser în jurul lor. Dacă grosimea retinei centrale depășește 400 μm , efectul laserului nu este optim, astfel, înainte de tratament se realizează injectarea intravitreană cu agent anti-VEGF pentru a reduce edemul macular, injecțiile putându-se repeta la interval de o lună până la obținerea efectului dorit. După tratament se îndepărtează lentila de contact și se instilează picături dezinfectante sau cu antibiotic.

În cazul panfotocoagulării am setat aparatul laser pentru un spot cu dimensiuni cuprinse între 250-500 μm , o durată de 200ms și o intensitate de 100-380mW. Se plasează lentila de contact Goldman cu trei oglinzi și se realizează inițial un baraj laser printr-un arc dublu la aproximativ 3 diametri papilari temporal de maculă pentru a preveni fotocoagularea accidentală a regiunii maculare. Am realizat inițial fotocoagularea în cadranul inferior, apoi superior și în final cadranele nazal și temporal, plasându-se spoturile la 1 spot distanță. Se pornește de lângă arcadele vasculare și se continuă spre periferie. Am realizat panfotocoagularea în 3 sau 4 ședințe, după caz, la interval de 3 săptămâni. După tratament se îndepărtează lentila de contact și se instilează picături dezinfectante sau cu antibiotic și midriatice pentru câteva zile.

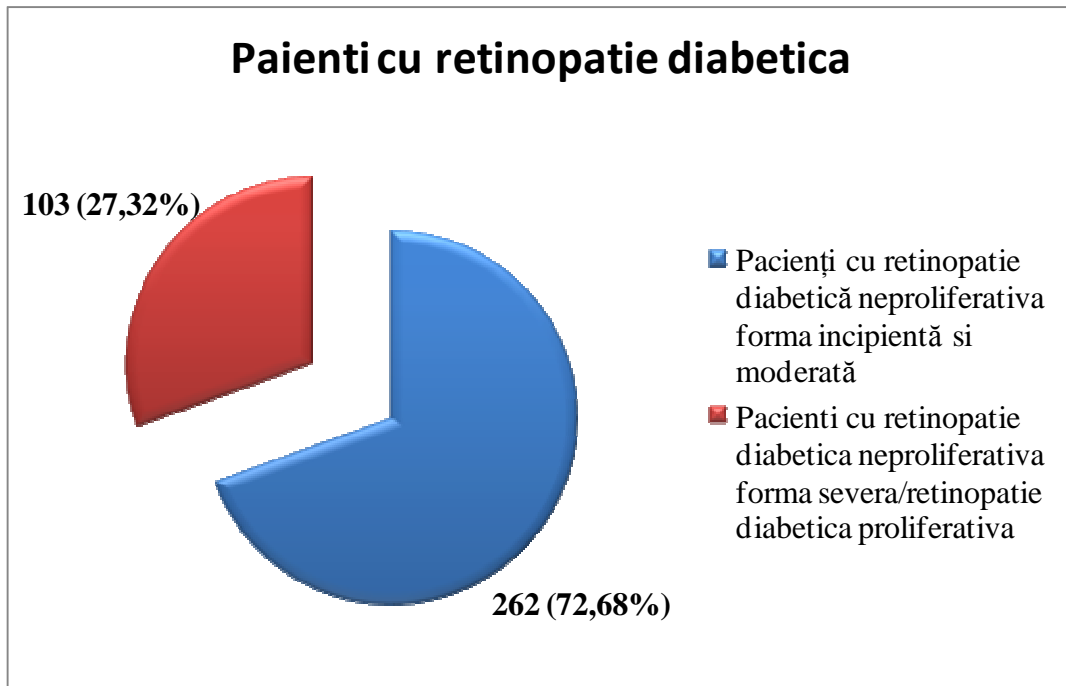
REZULTATE

În perioada ianuarie 2010 – iunie 2014, în cadrul Secției Clinice Oftalmologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu, precum și a Centrului Medical Dr. Stănilă Sibiu, au fost examinați 5720 pacienți cu diferite afecțiuni oculare.

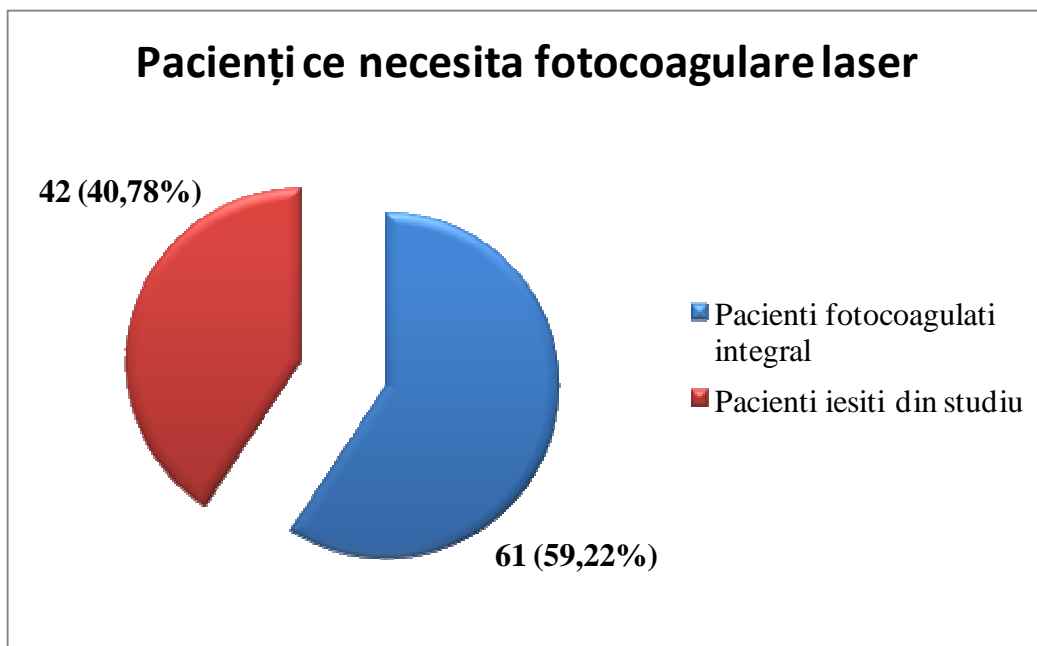
Dintre aceștia, 377 persoane au fost diagnosticate cu retinopatie diabetică în diferite stadii de evoluție, ceea ce reprezintă 6,59% din totalul pacienților.



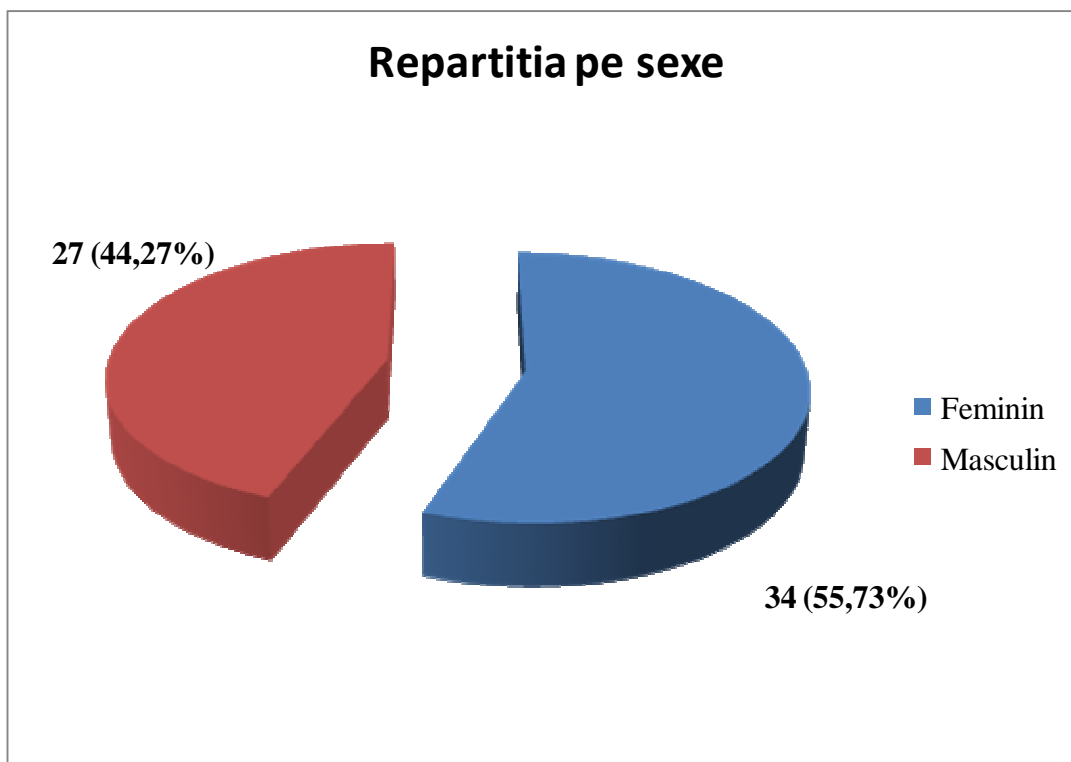
Din cei 377 pacienți, un număr de 103 persoane, reprezentând 27,32%, au fost diagnosticate cu retinopatie diabetică neproliferativă formă severă, respectiv retinopatie diabetică proliferativă, situații ce au impus ca tratament realizarea fotocoagulării laser.



În final, din cei 103 pacienți cărora li s-a propus fotocoagularea laser, 61 (59,22%) persoane au realizat integral tratamentul, restul refuzând sau abandonând pe parcurs.

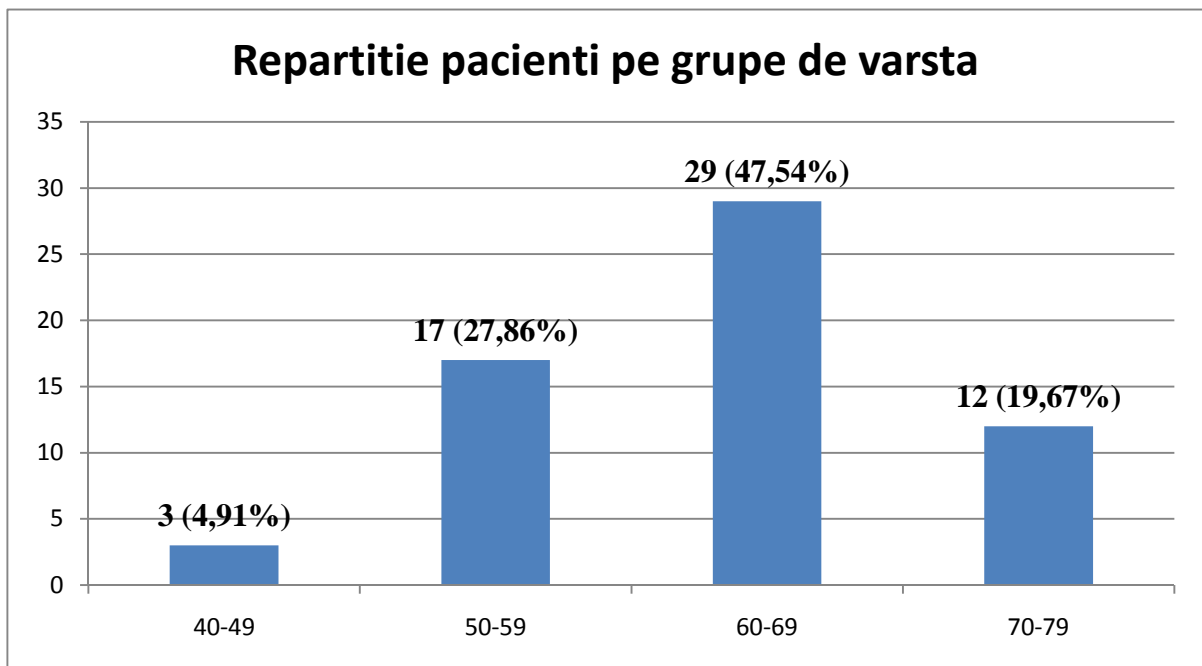
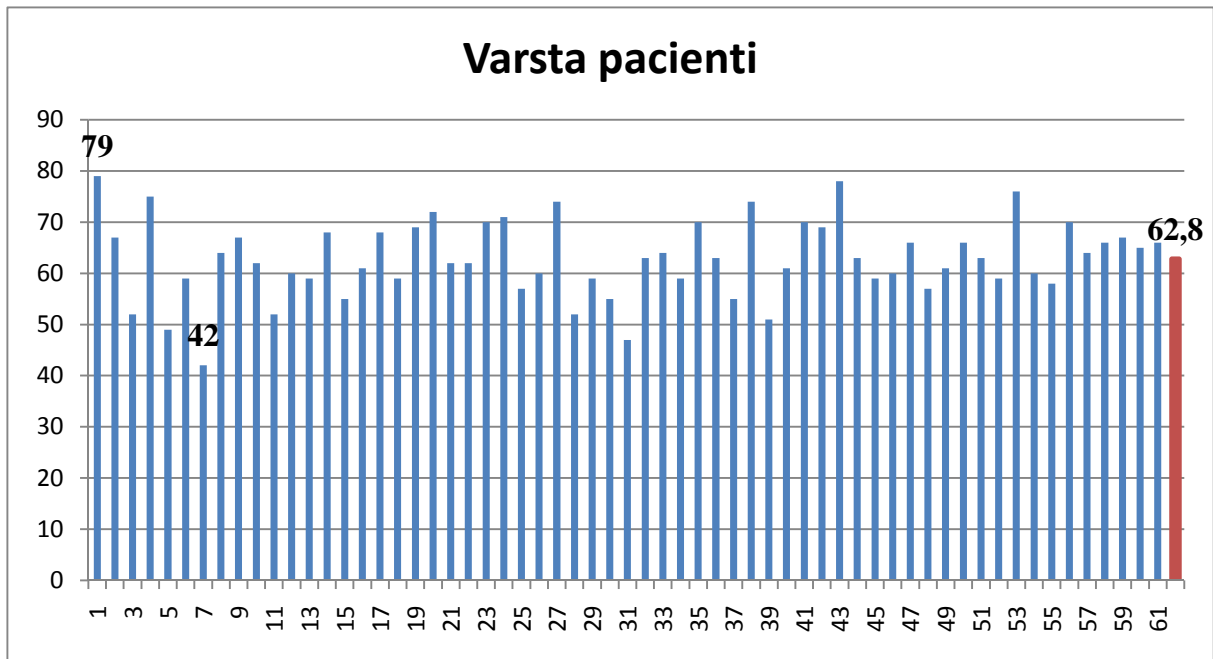


Repartiția pe sexe a fost următoarea: 34 femei reprezentând 55,73% din pacienți și 27 bărbați reprezentând 44,27%.

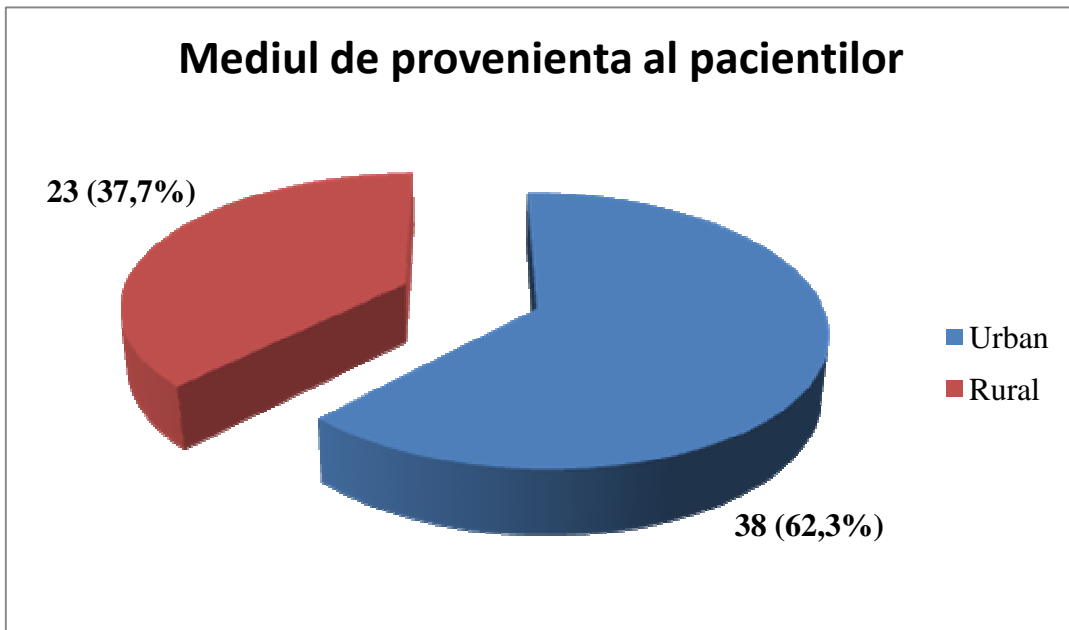


Media de vârstă în cadrul lotului de studiu a fost de 62,8 ani, cu limite între 42 și 79 ani, iar repartitia pe grupe de vârstă a fost următoarea:

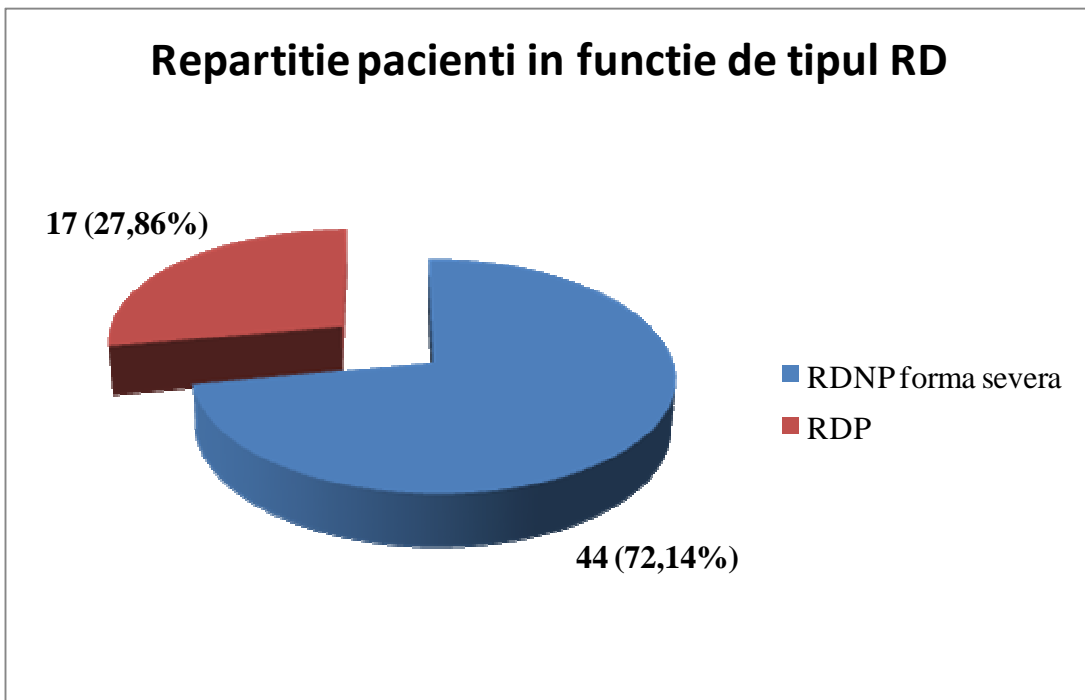
- intervalul 40 – 49 ani – 3 pacienți (4,91%)
- intervalul 50 – 59 ani – 17 pacienți (27,86%)
- intervalul 60 – 69 ani – 29 pacienți (47,54%)
- intervalul 70 – 79 ani – 12 pacienți (19,67%)



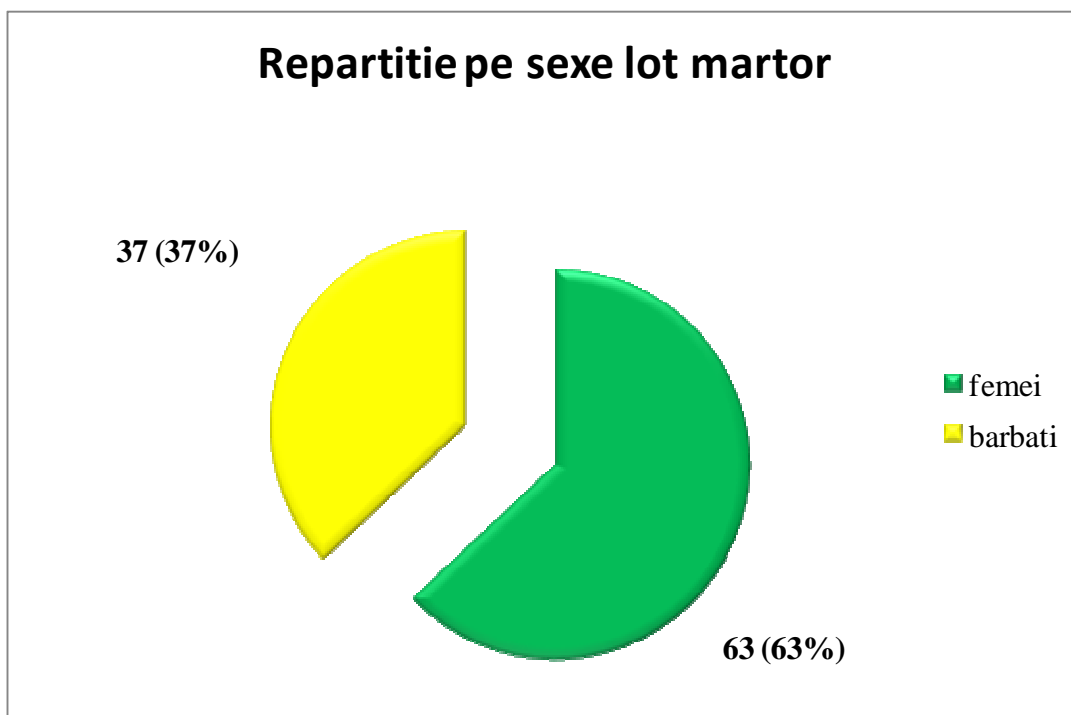
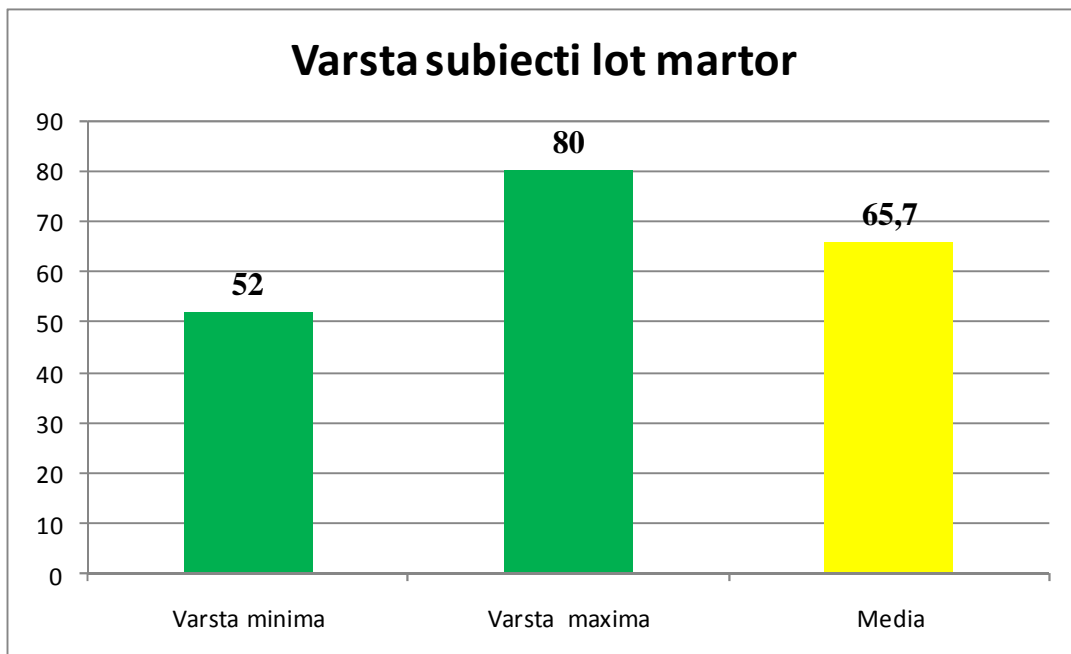
Din cei 61 pacienți urmăriți în studiu, 38 persoane provin din mediul urban reprezentând 62,3% din totalul pacienților, iar 23 persoane provin din mediul rural, ceea ce reprezintă 37,7%. Raportându-ne la județul Sibiu, datele demografice arată că 67,8% din populație e de proveniență urbană, iar 32,2% de proveniență rurală.



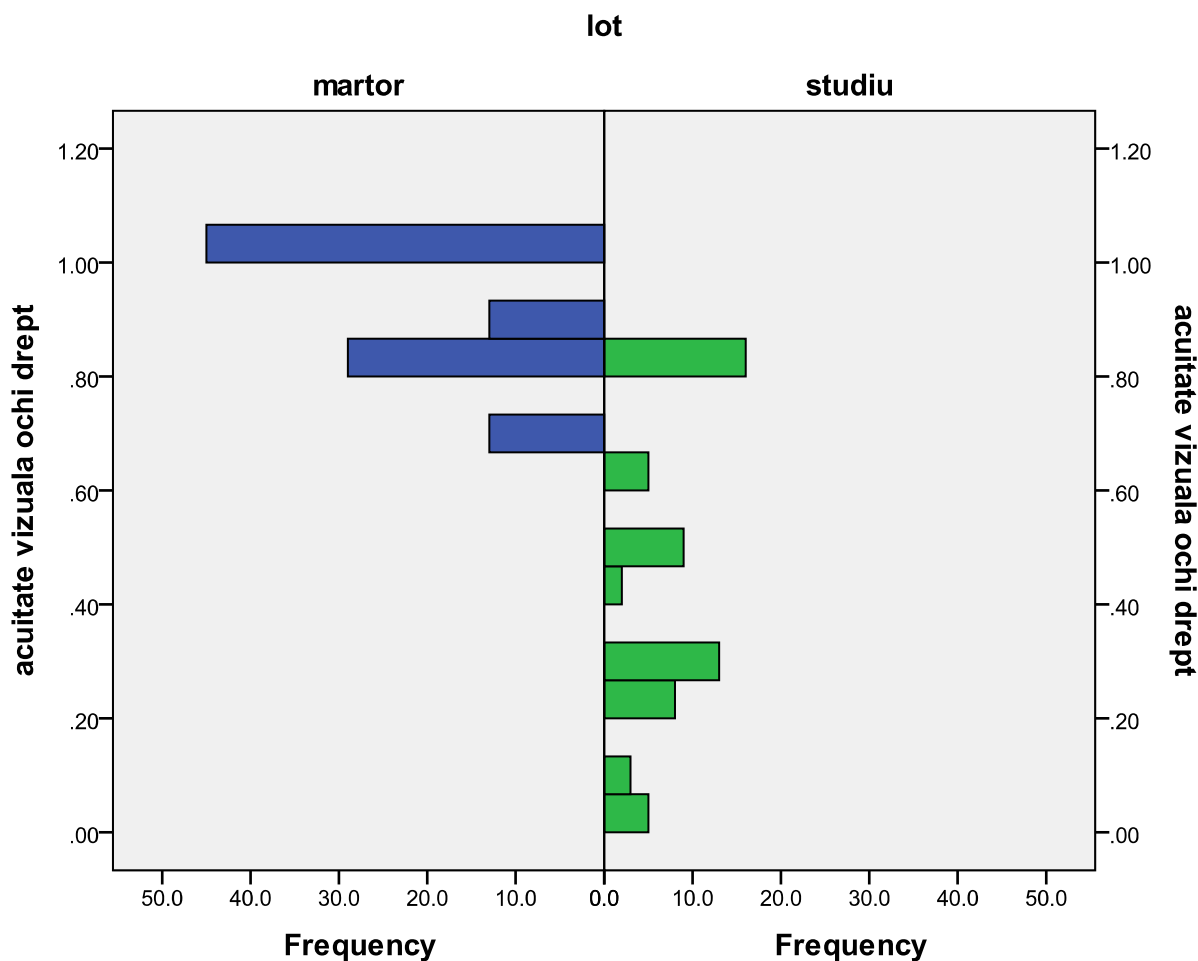
În ceea ce privește tipul retinopatiei diabetice, lotul de studiu a cuprins 17 pacienți cu retinopatie diabetică proliferativă ce reprezintă 27,86% din total și 44 pacienți cu retinopatie diabetică neproliferativă formă severă, reprezentând 72,14%.



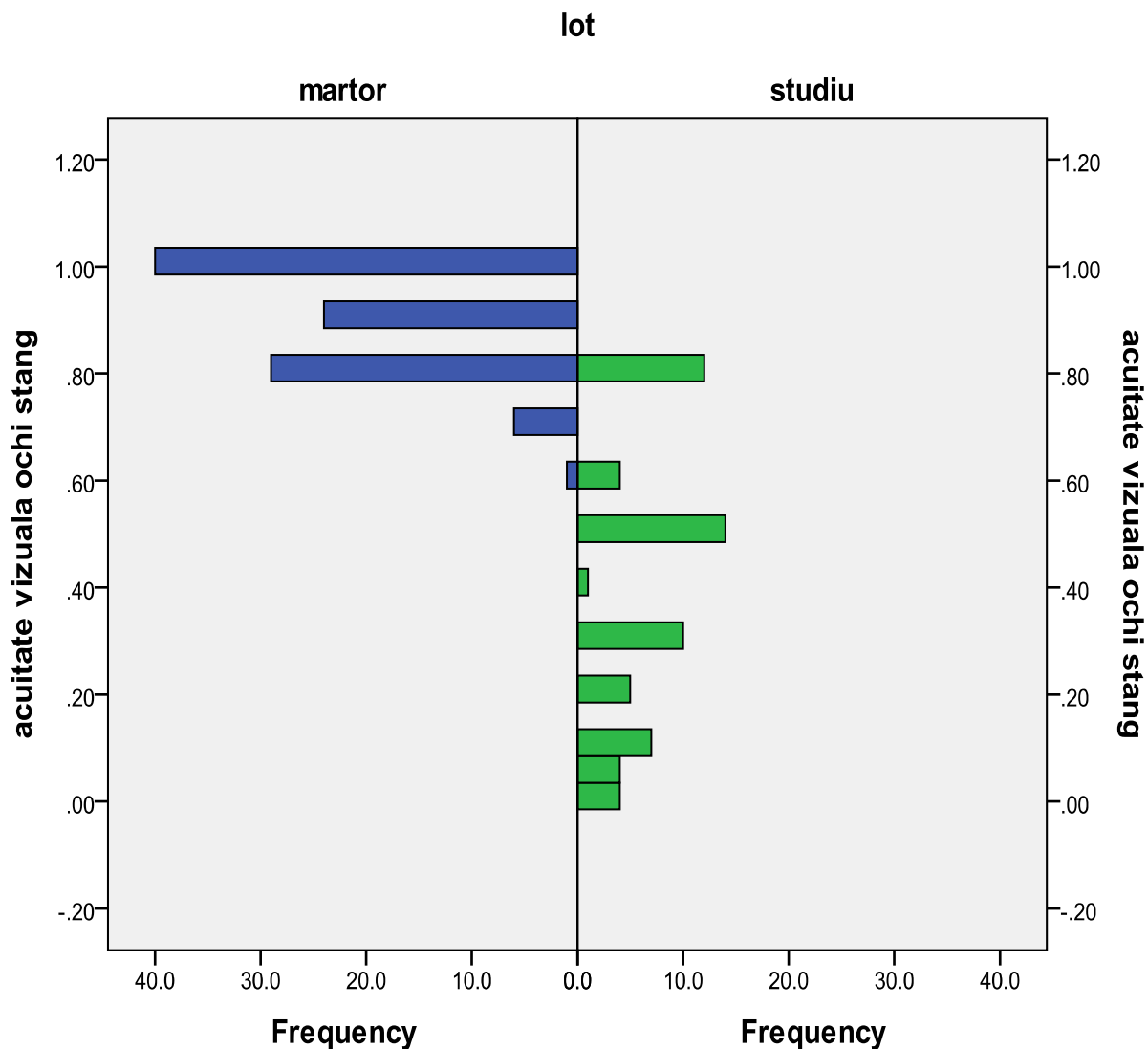
Lotul martor a cuprins 100 subiecți, cu vârste cuprinse între 52 și 80 ani cu o vârstă medie de 65,7 ani, din care 63 femei (63%) și 37 bărbați (37%).



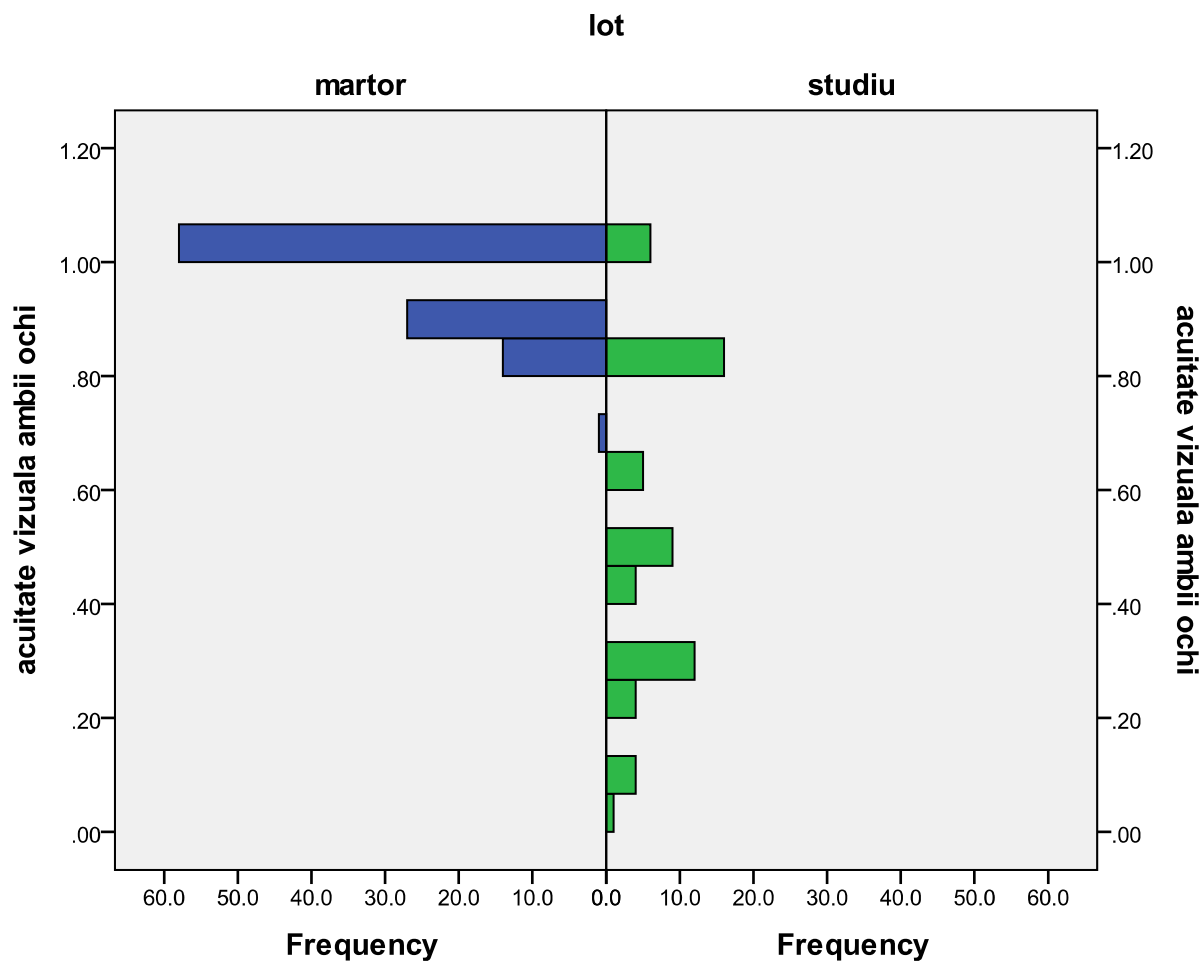
Am analizat acuitatea vizuală pentru ochiul drept, ochiul stâng și binocular între lotul martor și lotul de studiu și am obținut următoarele rezultate:



În cazul lotului martor, valorile pt. AVOD sunt între 0.7 și 1, cea mai frecvent întâlnită valoare fiind de 1 (45% din cazuri) urmată de valoarea 0.8 (29% din cazuri), iar o medie a valorilor fiind de 0.89. În cazul lotului de studiu, valorile pt. AVOD sunt între 0.02 și 0.80, cea mai frecvent întâlnită valoare fiind de 0.80 (26% din cazuri) urmată de valoarea 0.30 (21% din cazuri), iar o medie a valorilor fiind de 0.44. Se constată o diferență semnificativă ($p=0.000$, CI-95%) între valorile AVOD la lotul martor față de valorile AVOD la lotul de studiu, valorile la lotul martor fiind mai crescute față de valorile la lotul de studiu (sau valorile la lotul de studiu fiind mai scăzute față de valorile la lotul martor).

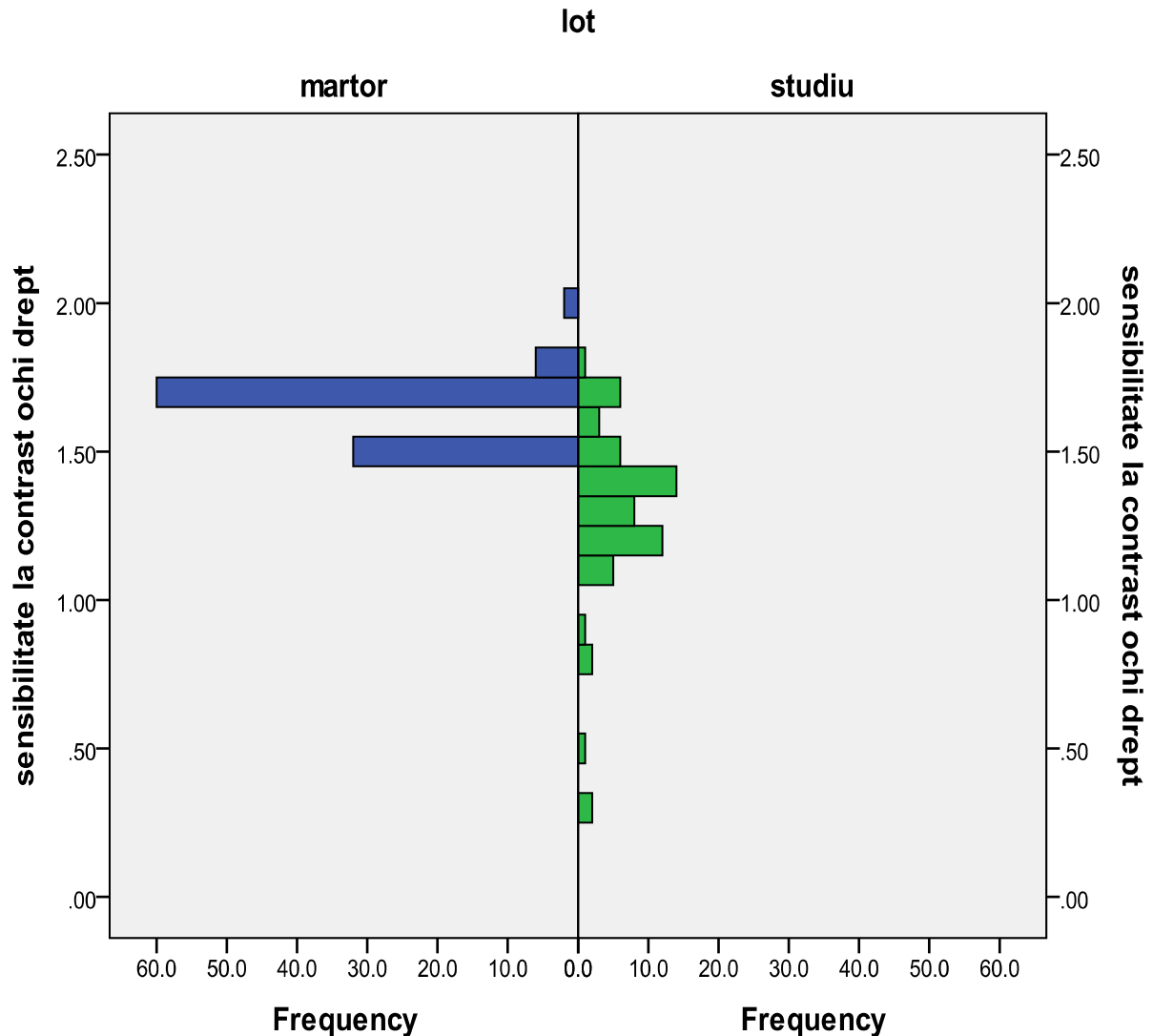


În cazul lotului martor, valorile pt. AVOS sunt între 0.6 și 1, cea mai frecvent întâlnită valoare fiind de 1 (40% din cazuri) urmată de valoarea 0.8 (29% din cazuri), iar o medie a valorilor fiind de 0.89. În cazul lotului de studiu, valorile pt. AVOS sunt între 0.01 și 0.80, cea mai frecvent întâlnită valoare fiind de 0.50 (23% din cazuri) urmată de valoarea 0.80 (20% din cazuri), iar o medie a valorilor fiind de 0.40. Se constată o diferență semnificativă ($p=0.000$, CI-95%) între valorile AVOS la lotul martor față de valorile AVOS la lotul de studiu, valorile la lotul martor fiind mai crescute față de valorile la lotul de studiu (sau valorile la lotul de studiu fiind mai scăzute față de valorile la lotul martor).

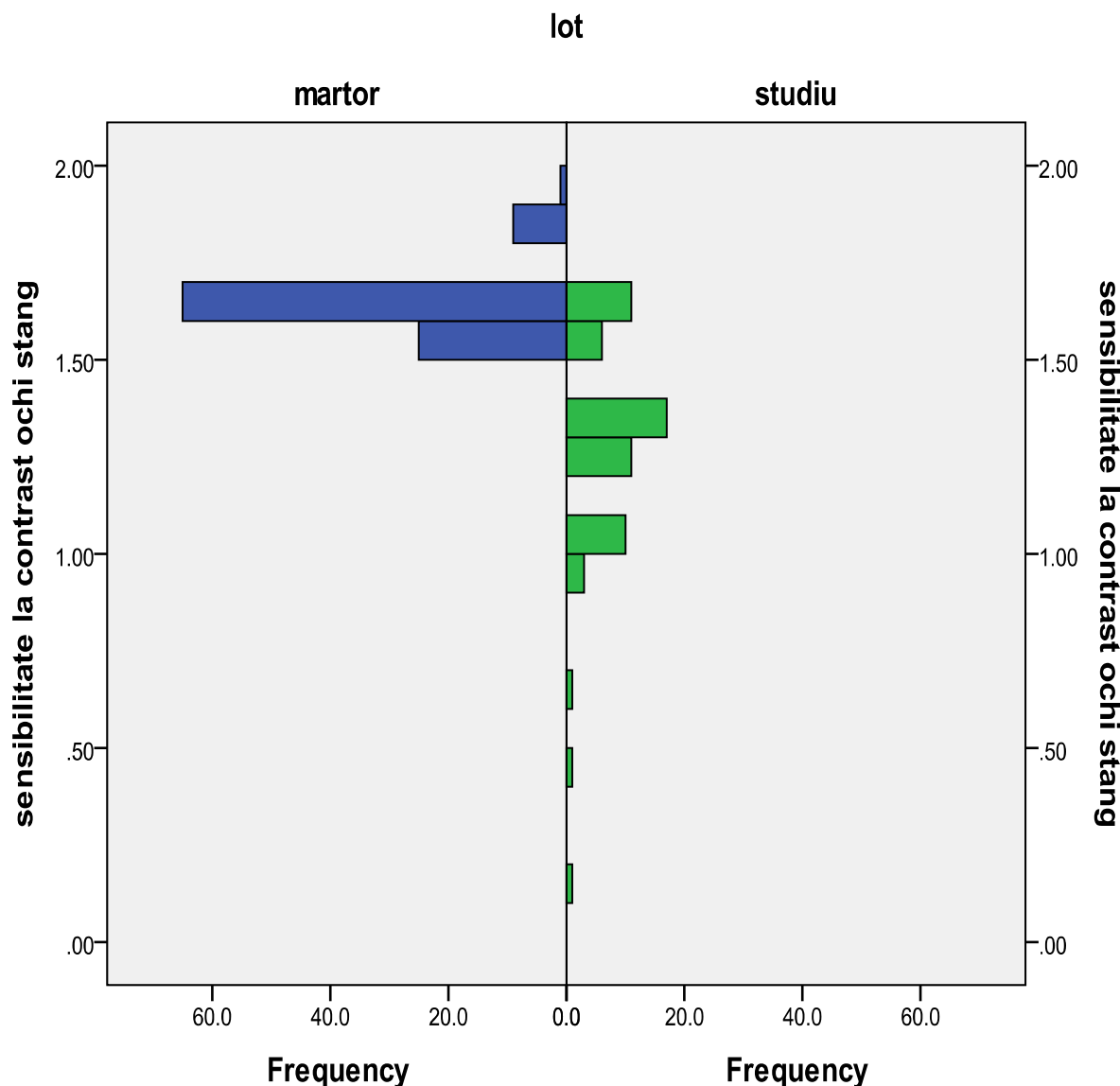


În cazul lotului martor, valorile pt. AVAO sunt între 0.7 și 1, cea mai frecvent întâlnită valoare fiind de 1 (58% din cazuri) urmată de valoarea 0.9 (27% din cazuri), iar o medie a valorilor fiind de 0.94. În cazul lotului de studiu, valorile pt. AVAO sunt între 0.06 și 1, cea mai frecvent întâlnita valoare fiind de 0.80 (26% din cazuri) urmată de valoarea 0.30 (20% din cazuri), iar o medie a valorilor fiind de 0.53. Se constată o diferență semnificativă ($p=0.000$, CI-95%) între valorile AVAO la lotul martor față de valorile AVAO la lotul de studiu, valorile la lotul martor fiind mai crescute față de valorile la lotul de studiu (sau valorile la lotul de studiu fiind mai scăzute față de valorile la lotul martor).

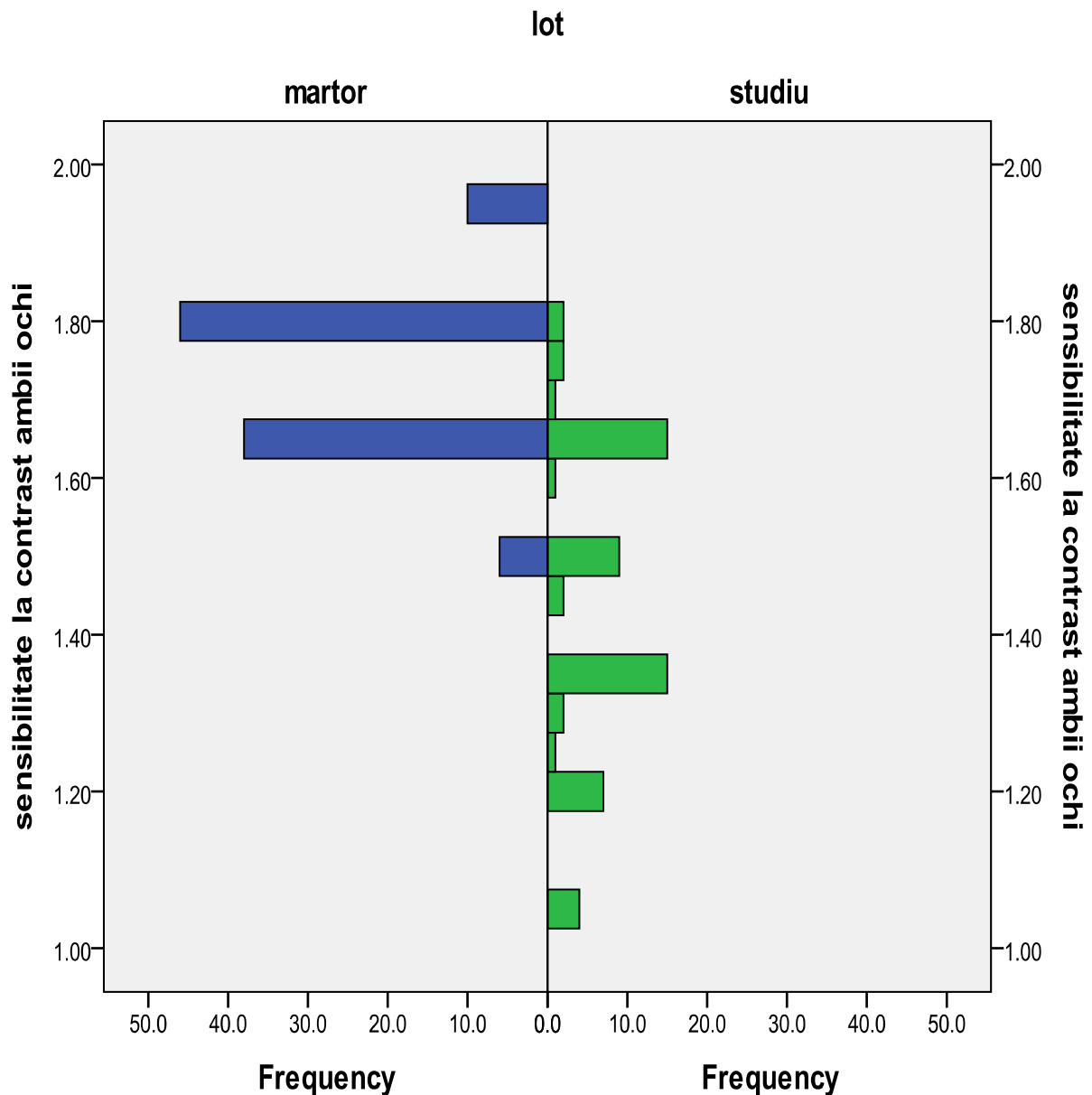
Am analizat sensibilitatea la contrast pentru ochiul drept, ochiul stâng și binocular între lotul martor și lotul de studiu și am obținut următoarele rezultate:



În cazul lotului martor, valorile pt. SCOD sunt între 1.50 și 1.95, cea mai frecvent întâlnită valoare fiind de 1.65 (60% din cazuri) urmată de valoarea 0.50 (32% din cazuri), iar o medie a valorilor fiind de 1.62. În cazul lotului de studiu, valorile pt. SCOD sunt între 0.30 și 1.75, cea mai frecvent întâlnită valoare fiind de 1.35 (23% din cazuri) urmată de valoarea 1.20 (16% din cazuri), iar o medie a valorilor fiind de 1.27. Se constată o diferență semnificativă ($p=0.000$, CI-95%) între valorile SCOD la lotul martor față de valorile SCOD la lotul de studiu, valorile la lotul martor fiind mai crescute față de valorile la lotul de studiu (sau valorile la lotul de studiu fiind mai scăzute față de valorile la lotul martor).

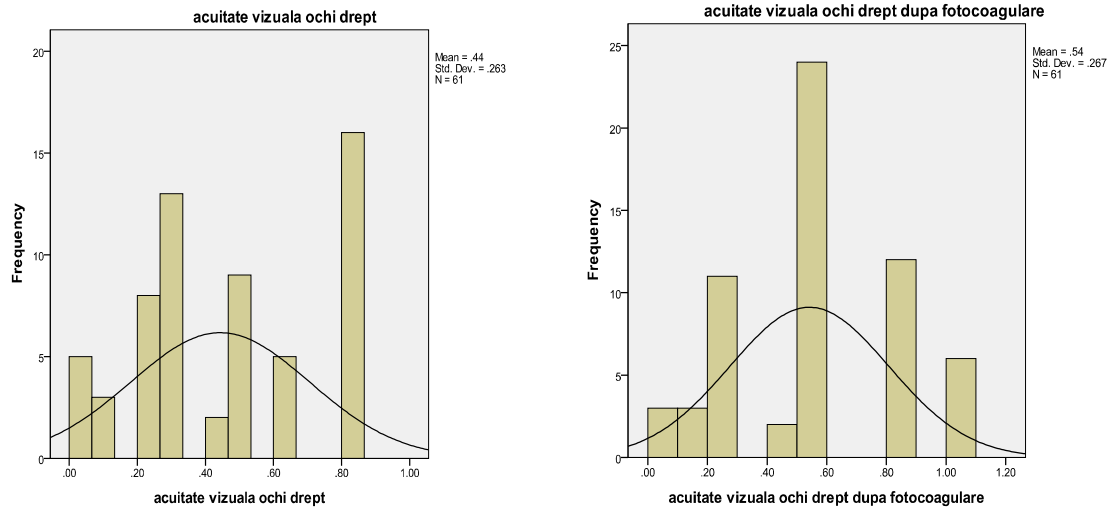


În cazul lotului martor, valorile pt. SCOS sunt între 1.50 și 1.95, cea mai frecvent întâlnită valoare fiind de 1.65 (65% din cazuri) urmată de valoarea 1.50 (25% din cazuri), iar o medie a valorilor fiind de 1.63. În cazul lotului de studiu, valorile pt. SCOS sunt între 0.15 și 1.65, cea mai frecvent întâlnită valoare fiind de 1.35 (21% din cazuri) urmată de valoarea 1.20 (18% din cazuri), iar o medie a valorilor fiind de 1.27. Se constată o diferență semnificativă ($p=0.000$, CI-95%) între valorile SCOS la lotul martor față de valorile SCOS la lotul de studiu, valorile la lotul martor fiind mai crescute față de valorile la lotul de studiu (sau valorile la lotul de studiu fiind mai scăzute față de valorile la lotul martor).



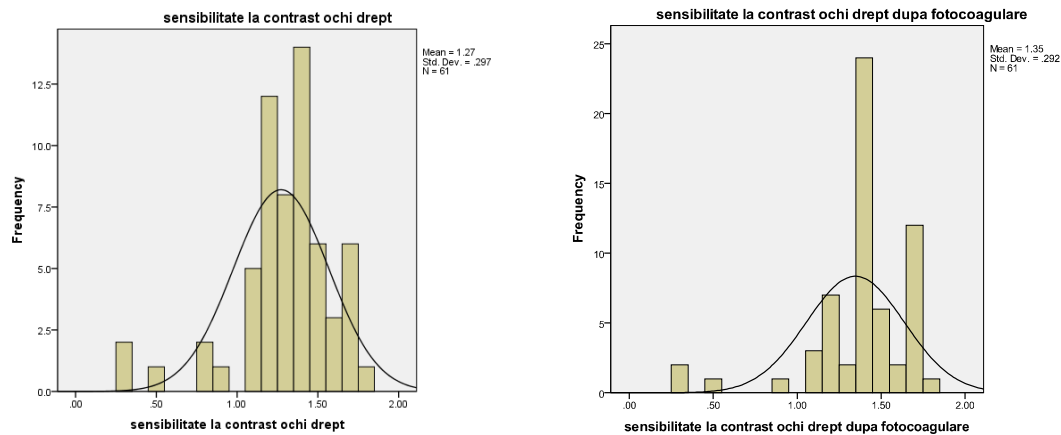
În cazul lotului martor, valorile pt. SCAO sunt între 1.50 și 1.95, cea mai frecvent întâlnită valoare fiind de 1.80 (46% din cazuri) urmată de valoarea 1.65 (38% din cazuri), iar o medie a valorilor fiind de 1.74. În cazul lotului de studiu, valorile pt. SCAO sunt între 1.05 și 1.80, cea mai frecvent întâlnită valoare fiind de 1.65 respectiv 1.35 (25% din cazuri) urmată de valoarea 1.50 (15% din cazuri), iar o medie a valorilor fiind de 1.45. Se constată o diferență semnificativă ($p=0.000$, CI-95%) între valorile SCAO la lotul martor față de valorile SCAO la lotul de studiu, valorile la lotul martor fiind mai crescute față de valorile la lotul de studiu (sau valorile la lotul de studiu fiind mai scăzute față de valorile la lotul martor).

Am analizat acuitatea vizuală și sensibilitatea la contrast pentru ochiul drept, înainte și la 3 luni după fotocoagularea laser și am obținut următoarele rezultate:



AVOD înainte de fotocoagulare ia valori între 0.02 și 0.80 ($M=0.44$, $SD=0.26$) iar AVOD după fotocoagulare ia valori între 0.01 și 1 ($M=0.54$, $SD=0.27$).

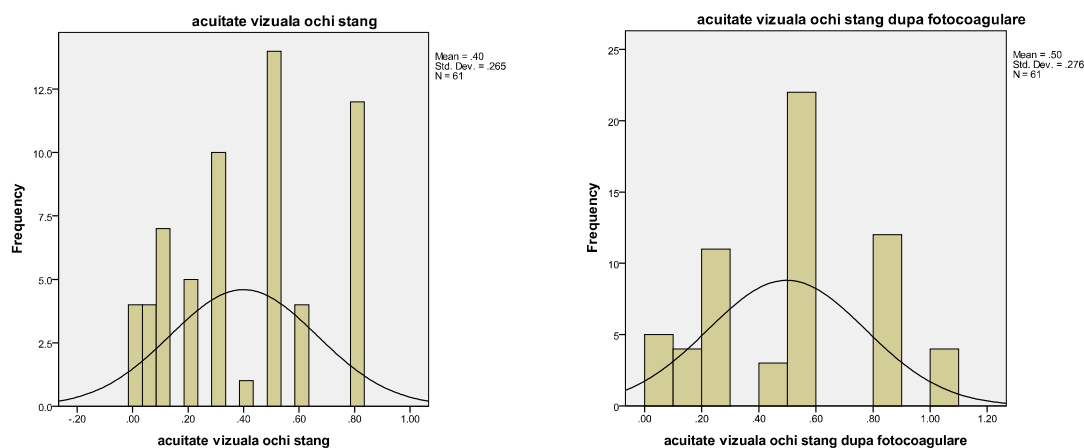
AVOD după fotocoagulare este semnificativ mai mare ($p=0.000$) față de AVOD înainte de fotocoagulare (în peste 50% ($N=37$) din cazuri valorile AVOD după fotocoagulare sunt mai mari decât valorile AVOD înainte de fotocoagulare, iar în 30% ($N=20$) valorile au rămas egale).



SCOD înainte de fotocoagulare ia valori între 0.30 și 1.75 ($M=1.27$, $SD=0.30$) iar SCOD după fotocoagulare ia valori între 0.30 și 1.75 ($M=1.34$, $SD=0.29$).

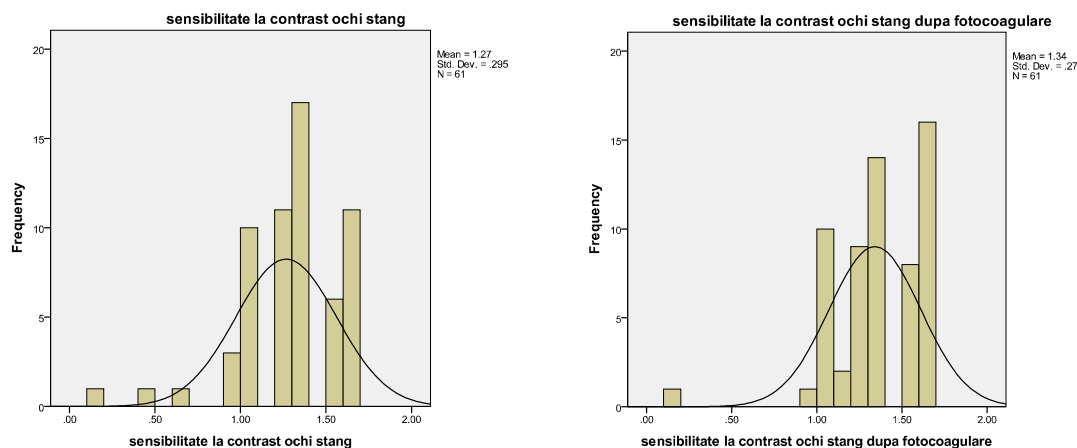
SCOD după fotocoagulare este semnificativ mai mare ($p=0.000$) față de SCOD înainte de fotocoagulare (în peste 50% ($N=32$) din cazuri valorile SCOD după fotocoagulare sunt mai mari decât valorile SCOD înainte de fotocoagulare, iar în peste 30% ($N=25$) din cazuri valorile au rămas egale.

Am analizat acuitatea vizuală și sensibilitatea la contrast pentru ochiul stâng, înainte și la 3 luni după fotocoagularea laser și am obținut următoarele rezultate:



AVOS înainte de fotocoagulare ia valori între 0.01 și 0.80 ($M=0.40$, $SD=0.26$) iar AVOS după fotocoagulare ia valori între 0.01 și 1 ($M=0.50$, $SD=0.28$).

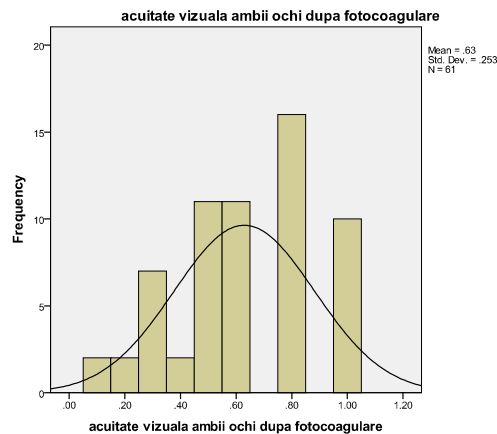
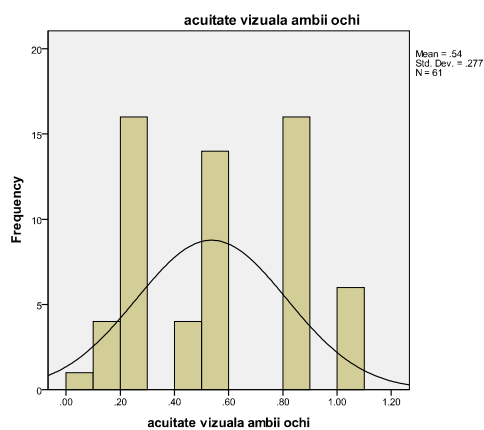
AVOS după fotocoagulare este semnificativ mai mare ($p=0.000$) față de AVOS înainte de fotocoagulare (în peste 50% ($N=38$) din cazuri valorile AVOS după fotocoagulare sunt mai mari decât valorile AVOS înainte de fotocoagulare, iar în 30% ($N=21$) valorile au rămas egale.



SCOS înainte de fotocoagulare ia valori între 0.15 și 1.65 ($M=1.27$, $SD=0.30$) iar SCOS după fotocoagulare ia valori între 0.15 și 1.65 ($M=1.34$, $SD=0.27$).

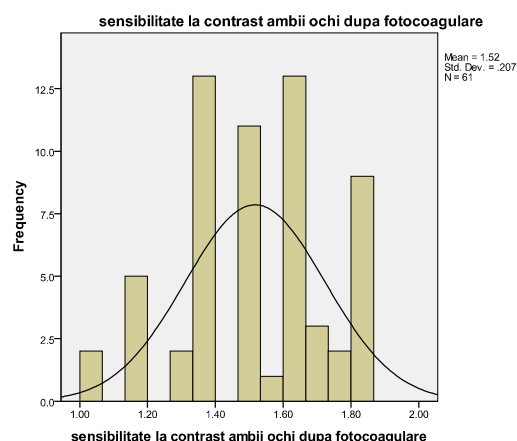
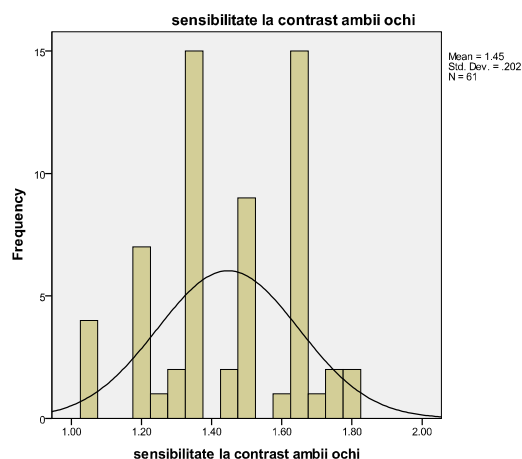
SCOS după fotocoagulare este semnificativ mai mare ($p=0.000$) față de SCOS înainte de fotocoagulare (în peste 45% ($N=27$) din cazuri valorile SCOS după fotocoagulare sunt mai mari decât valorile SCOS după fotocoagulare, iar în peste 50% ($N=33$) din cazuri valorile au rămas egale.

Am analizat acuitatea vizuală și sensibilitatea la contrast binocular, înainte și la 3 luni după fotocoagularea laser și am obținut următoarele rezultate:



AVAO înainte de fotocoagulare ia valori între 0.06 și 1 ($M=0.54$, $SD=0.28$) iar AVAO după fotocoagulare ia valori între 0.10 și 1 ($M=0.63$, $SD=0.25$).

AVAO după fotocoagulare este semnificativ mai mare ($p=0.000$) față de AVAO înainte de fotocoagulare (în aproximativ 50% ($N=31$) din cazuri valorile AVAO după fotocoagulare sunt mai mari decât valorile AVAO după fotocoagulare, iar în peste 45% ($N=28$) din cazuri valorile au rămas egale.



SCAO înainte de fotocoagulare ia valori între 1.08 și 1.80 ($M=1.45$, $SD=0.20$) iar SCAO după fotocoagulare ia valori între 1.05 și 1.80 ($M=1.52$, $SD=0.21$)

SCAO după fotocoagulare este semnificativ mai mare ($p=0.000$) față de SCAO înainte de fotocoagulare (în peste 50% ($N=32$) din cazuri valorile SCAO după fotocoagulare sunt mai mari decât valorile SCAO după fotocoagulare, iar în peste 45% ($N=27$) din cazuri valorile au rămas egale.

DISCUȚII

Afecțiunile retiniene pot provoca tulburari ale sensibilității la contrast și sensibilitate crescută la strălucire (Lindberg și colab. 1981; Wolkstein și colab. 1980). În diabetul zaharat, aproape toți pacienții au un anumit grad de retinopatie diabetică după 20 de ani de evoluție (Klein și colab. 1984). Rezultatele studiilor privind sensibilitatea la contrast la pacienții diabetici sunt nu concludente. Unele studii au descris o reducere a sensibilității la contrast la pacienții cu diabet zaharat, fără retinopatie decelabilă clinic (Ghafour și colab 1982; Trick și colab. 1988), în timp ce alții au demonstrat sensibilitate la contrast normală la pacienții cu diabet zaharat fără retinopatie chiar și după o durată îndelungată a diabetului (Arden 1978; de Marco și colab. 1997; Buckingham & Young 1993). Della și colab. (1985) au demonstrat afectarea sensibilității la contrast la subiecți cu diabet zaharat comparativ cu subiecții non-diabetici, și nu a găsit nicio corelare cu diferitele stadii ale retinopatiei. Pe de altă parte, unii autori au descris afectarea sensibilității la contrast corespunzând diferitelor stadii evolutive ale retinopatiei diabetice (Khosla și colab. 1991; Ghafour și colab. 1982; Sokol și colab. 1985; Brinchmann-Hansen și colab. 1993), cu scăderea sensibilității la contrast în paralel cu creșterea severității retinopatiei.

Este cunoscut faptul că panfotocoagularea retiniană poate provoca tulburări de vedere tranzitorii sau persistente din cauza creșterii leakage-ului în regiunea maculară. Cu toate acestea, chiar și pacienții fără edem macular pot prezenta o scădere a sensibilității la contrast după panfotocoagulare indicând faptul că funcția foveală este afectată.

S-a speculat că efectul laserului nu numai că distruge tesutul retinian iluminat direct prin raza laser, dar, de asemenea, reduce transmiterea semnalului în retina adiacentă. Acest lucru a fost, de asemenea, observat într-un studiu privind tratamentul cu laser pe șobolani, unde a fost tratat doar o jumătate a retinei. Un raspuns inflamator crescut, a fost observat în a doua jumătate, nefotocoagulată, a retinei.

Eficacitatea panfotocoagulării în scopul împiedicării scăderii acuității vizuale și prevenirea neovascularizației ulterioare, în caz de retinopatie diabetică proliferativă retinoparie neoproliferativă severă a fost demonstrată în studii multicentrice. Există un anumit risc, însă, că panfotocoagularea va avea ca rezultat o scădere tranzitorie sau susținută a

acuității vizuale prin inducerea edemului macular. Prin urmare, există o oarecare ezitare în a efectua panfotocoagulare pe pacienții cu diabet zaharat cu retinopatie diabetică în forme severe, dar cu acuitate vizuală bună.

Deși mecanismul de dezvoltare a edemului macular după panfotocoagulare ramane neclar, creșterea grosimii parafoveal poate fi un marker pentru creșterea grosimii în fovee, ce determină scăderea funcției vizuale. Prin urmare, ochii cu o vedere bună și edem nedetectabil clinic, dar îngroșare retiniană decelabilă tomografic (mai mare de 300 μ m în zona parafoveal) pot beneficia de tratament pentru reducerea grosimii retiniene în zona maculară, fie prin laser focal sau micropulsat, fie prin tratament medicamentos constând în injecții intravitreene (corticosteroidi, agenți anti-VEGF).

Fotocoagularea laser centrală este tratamentul standard în edemul macular clinic semnificativ la pacienții diabetici. Dacă se aplică în mod corespunzător, de obicei duce la resorbția edemului și previne scăderea moderată a vederii, iar în unele situații, crește șansa de îmbunătățire a acuității vizuale.

Pacienții care au suferit fotocoagulare centrală, ocazional se plâng de vedere încețoșată în urma tratamentului, deși la examinare, își mențin acuitatea vizuală de dinainte de tratament. Situația inversă poate avea loc, de asemenea, când pacienții care au suferit fotocoagulare centrală afirmă îmbunătățirea vederii, în ciuda absenței înregistrării vreunei modificări la măsurarea acuității vizuale.

Aceste modificări, atât cele pozitive, cât și cele negative, trebuie ignorate datorită subiectivismului și imposibilității cuantificării lor.

Cu toate acestea, este evident că acuitatea vizuală constituie doar o mică parte, din spectrul funcției vizuale și evaluează capacitatea de a diferenția detalii fine la un nivel mare (100%) de contrast. Ea nu descrie în mod corespunzător abilitatea unei persoane de a vedea, obiectele mari cu contrast scăzut. În activitățile de zi cu zi, vederea în condiții de contrast scăzut este la fel de importantă ca și în condiții de contrast mare. Deci, evaluarea sensibilității la contrast este relevantă pentru o analiză mai completă a performanței vizuale și este complementară evaluării acuității vizuale.

Hellstedt și colaboratorii au sugerat că sensibilitatea la contrast este un indicator sensibil al modificărilor din retinopatia diabetică și edemul macular, în special în cazul frecvențelor spațiale din gama joasă și medie. Sensibilitatea la contrast poate fi modificată după fotocoagulare centrală în retinopatia diabetică.

Midena și colaboratorii au studiat efectul terapiei laser, atât focală cât și grilă, asupra sensibilității la contrast la pacienții cu edem macular diabetic și a constatat că sensibilitatea la contrast s-a îmbunătățit, dar nu s-a normalizat niciodată.

Aceeași constatare a fost raportată de către Talwar și colaboratorii într-un studiu prospectiv intervențional noncomparativ pe 14 ochi cu edem macular clinic semnificativ. Ei au concluzionat că fotocoagulare focală cu laser argon în EMCS la pacienții diabetici a ajutat la îmbunătățirea sensibilității la contrast și a stabilizat acuitatea vizuală. De asemenea, au declarat că modificările de sensibilitate la contrast și acuitate vizuală au fost independente una de cealaltă.

Patogenia retinopatiei diabetice este un subiect de dezbatere continuă, niciuna dintre teoriile etiopatogenice nefiind pe deplin recunoscută ca general valabilă.

S-a dovedit că teoria patogenică ce stipulează rolul inflamatiei în determinismul retinopatiei diabetice ar avea un argument clinic important în ceea ce privește răspunsul terapeutic rapid și persistent al edemului macular la injectarea intravitreană de antiinflamator steroidian.

Eficiența tratamentului laser macular și/sau panretinian, în schimb, a fost demonstrată de majoritatea studiilor efectuate pe loturi extinse de bolnavi încă de acum câteva decenii.

În prezent laserul reprezintă standardul de aur pentru terapia retinopatiei diabetice și în particular pentru edemul macular diabetic. Impactele laser produc arsuri care distrug teritoriile retiniene ischemice, inhibând astfel procesul de neovascularizație.

Pentru a localiza ischemia responsabilă de neovascularizație este obligatorie angiofluorografia, singura investigație capabilă să identifice aceste teritorii retiniene hipoxice și care poate să ghideze corect tratamentul laser.

Tratamentul retinopatiei diabetice proliferative prin panfotocoagulare laser a devenit standardul terapeutic în această afecțiune din anii 1972-1975, când a avut loc Diabetic Retinopathy Study. Atunci s-a concluzionat că panfotocoagularea reduce riscul pierderii severe de acuitate vizuală la 2 ani cu 50%. Complicațiile acestei terapii, ce au inclus scăderea acuității vizuale cu cel puțin o linie în 11% din ochi, pierderea de câmp visual și reducerea vederii scotopice au fost considerate ușoare.

Browning și colaboratorii săi, într-un studiu pe 547 ochi, au arătat ca panfotocoagularea simultană nu influențează negativ rezultatele tratamentului laser focal. Asocierea cu fotocoagularea focală maculară este necesară și eficientă la pacienții care prezintă combinația inițială de retinopatie diabetică proliferativă și edem macular clinic semnificativ.

CONCLUZII

1. Retinopatia diabetică rămâne una din problemele de sănătate publică din România, cu risc crescut de cecitate, recunoscută de Ministerul Sănătății, sprijinită prin programe speciale, dar cu tendință la creștere în ultimii ani.

2. Tratamentul laser a rămas singura forma de tratament eficientă pe termen lung a acestei afecțiuni.

3. Cazurile rezistente la tratamentul laser pot beneficia de alternativa injecțiilor intravitreene cu agenți anti-VEGF pentru reducerea edemului macular.

4. Totuși, componenta ischemică/hipoxică nu este acoperită de tratamentul cu agenți anti-VEGF, ceea ce explică recurența relativ rapidă, la câteva săptămâni de la injecție, a edemului macular.

5. Managementul retinopatiei diabetice rămâne o provocare complexă și de multe ori este nevoie de abordări multiple în cadrul tratamentului pentru a rezolva persistența lichidului în regiunea maculară.

6. Asocierea injecțiilor intravitreene cu agenți anti-VEGF și TA și fotocoagularea laser este mai eficientă decât tratamentul separat.

7. Mecanismul de acțiune al agenților anti-VEGF și TA constă în reducerea edemului macular prin scăderea permeabilității vasculare, permițând un tratament laser mai eficient la niveluri mai reduse de intensitate a laserului.

8. Corelația cu vârsta a valorilor sensibilității la contrast monocular, binocular, pentru lotul martor corespunde declinului fiziologic legat de vârstă al funcției vizuale și permite evaluarea vârstei biologice a sistemului neuroretinian.

9. Raportarea la grupa de vârstă și monitorizarea funcției sensibilității la contrast mono și binoculare poate facilita detecția fazelor timpurii de declin prin conturarea unui profil ipotetic al vârstei retino - corticale folosind acești indicatori ca biomarkeri sistemici ai vârstei biologice.

10. Parametrii funcționali (acuitatea vizuală și sensibilitate la contrast) atât monocular cât și binocular a fost semnificativ mai redusă în lotul de studiu față de lotul martor înainte de fotocoagularea laser.

11. Acuitatea vizuală atât monocular cât și binocular în lotul de studiu, după efectuarea fotocoagulării laser, s-a îmbunătățit sau a rămas la fel în peste 95% din cazuri.

12. Sensibilitatea la contrast atât monocular cât și binocular în lotul de studiu, după efectuarea fotocoagulării laser, s-a îmbunătățit sau a rămas la fel în peste 90% din cazuri, dar nu a ajuns la valoarea subiecților din lotul martor de vârstă echivalentă.

13. Există o corelație semnificativă de tip invers între hemoglobina glicozilată și sensibilitatea la contrast monocular și binocular, atât înainte cât și după fotocoagularea laser, astfel că unei valori scăzute a hemoglobinei glicozilate îi corespund valori crescute ale sensibilității la contrast și invers.

14. Există o corelație semnificativă de tip invers între hemoglobina glicozilată și acuitatea vizuală monocular și binocular, atât înainte cât și după fotocoagularea laser, astfel că unei valori scăzute a hemoglobinei glicozilate îi corespund valori crescute ale acuității vizuale și invers.

15. Există o corelație semnificativă directă între hemoglobina glicozilată și grosimea retiniană, valorilor crescute ale hemoglobinei glicozilate corespunzându-i valori crescute ale grosimii retiniene.

16. Pentru ambii indicatori ai funcției vizuale (AV, SC) există o corelație semnificativă negativă cu grosimea retiniană, atât înainte cât și după fotocoagularea laser.

17. În ciuda tratamentului complex și complet, există cazuri refractare unde funcția vizuală, evaluată prin oricare din parametri săi funcționali, nu a înregistrat vreo îmbunătățire, sau chiar s-a deteriorat, cel mai probabil ca urmare a unei perioade îndelungate de evoluție a retinopatiei diabetice cu pierdere de fotoreceptori din cauza edemului macular cronic.

BIBLIOGRAFIE

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*, 2011, 378(9785):31–40.
2. Global health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, World Health Organization, 2009.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 2006, 3(11):e442.
4. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization, 2011.
5. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).
6. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001, 44 Suppl 2:S14–S21.
7. Global data on visual impairments 2010. Geneva, World Health Organization, 2012.
8. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care*, 2005, 28(9):2130–2135.
9. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 1997, 20:1183–1197.
10. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2003, 26:3160–3167.
11. Carpenter MW, Coustan DR: Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 1982, 144:768–773.
12. O'Sullivan JB, Mahan CM: Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*, 1964, 13:278.

13. Harrison TR, Principiile medicinei interne, 14th edition, ed.Teora, Bucuresti, 2003, vol.2:2265-2288.
14. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol* 2007;14:179–183
15. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:4–1
16. Cernea P. - *Tratat de Oftalmologie*, Ed. Medicală, Bucuresti,1997;705-771
17. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464–1474
18. Klein R, Klein BE, Moss SE, Linton KL. The Beaver Dam Eye Study. Retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1992;99:58–62
19. Mitchell P, Smith W, Wang JJ, Attebo K. Prevalence of diabetic retinopathy in an older community. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1998;105:406–411
20. Roy MS, Klein R, O’Colmain BJ, Klein BE, Moss SE, Kempen JH. The prevalence of diabetic retinopathy among adult type 1 diabetic persons in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:546–551
21. Wong TY, Cheung N, Tay WT, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115:1869–1875
22. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:2307–2313
23. Kanski J.J. – *Clinical Ophthalmology*, fourth edition, Butterworth- Heinemann, Edinburgh 2002:465–479
24. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 1988;260:2864–2871
25. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986
26. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ; ADVANCE Collaborative Group Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572

27. Eugen Bendelic, Cusnir Vitalie, Cusnir Valeriu Jr., Retinopatia diabetică, valoarea practică a clasificării * Reviu de literatură), *Oftalmologia* nr. 3 / 2010, p. 61 – 65.
28. American Diabetes Association (2014). Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*, 37(Suppl 1): S14-S80. DOI: 10.2337/dc14-S014.
29. Brownlee M, et al. (2011). Complications of diabetes mellitus. In S Melmed et al., eds., *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th ed., pp. 1462-1551. Philadelphia: Saunders.
30. Cavallerano JD, Stanton RM (2010). Microvascular complications. In RS Beaser, ed., *Joslin's Diabetes Deskbook: A Guide for Primary Care Providers*, 2nd ed., pp. 445-473. Boston: Joslin Diabetes Center.
31. Dagogo-Jack S (2010). Complications of diabetes mellitus. In EG Nabel, ed., *ACP Medicine*, section 9, chap. 3. Hamilton, ON: BC Decker.
32. Fletcher EC, et al. (2011). Retina. In P Riordan-Eva, JP Whitcher, eds., *Vaughan and Asbury's General Ophthalmology*, 18th ed., pp. 190-221. New York: McGraw-Hill.
33. Hammes HP, et al. (2010). Diabetic retinopathy: Targeting vasoregression. *Diabetes*, 60(1): 9-16.
34. Mohamed QA, et al. (2011). Diabetic retinopathy (treatment), search date June 2010. *BMJ Clinical Evidence*.
35. Frank RN. Etiologic mechanisms in diabetic retinopathy. Ryan SJ, ed. *Retina*. 1994. Vol 2: 1243-76.
36. Crawford TN, Alfaro DV 3rd, Kerrison JB, Jablon EP. Diabetic retinopathy and angiogenesis. *Curr Diabetes Rev*. 2009 Feb. 5(1):8-13.
37. Klein R. The Diabetes Control and Complications Trial. Kertes C, ed. *Clinical Trials in Ophthalmology: A Summary and Practice Guide*. 1998. 49-70.
38. Rodriguez-Fontal M, Kerrison JB, Alfaro DV, Jablon EP. Metabolic control and diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev*. 2009 Feb. 5(1):3-7.
39. Liew G, Mitchell P, Wong TY. Systemic management of diabetic retinopathy. *BMJ*. 2009 Feb 12. 338:b441.
40. Bhavsar AR. Diabetic retinopathy: the latest in current management. *Retina*. 2006 Jul-Aug. 26(6 Suppl):S71-9.
41. Federman JL, Gouras P, Schubert H, et al. Systemic diseases. Podos SM, Yanoff M, eds. *Retina and Vitreous: Textbook of Ophthalmology*. 1994. Vol 9: 7-24.

42. Bhavsar AR, Emerson GG, Emerson MV, Browning DJ. Diabetic Retinopathy. Browning DJ. Epidemiology of Diabetic Retinopathy. Springer, New York.: 2010.
43. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. Eye (Lond). 2004 Oct. 18(10):963-83.
44. Dumitrache M, Tratat de oftalmologie, ed. univ. Carol Davila, București, 2005;481-486
45. Aiello LM, Cavallerano JD, Aiello LP, Bursell SE. Diabetic retinopathy. Guyer DR, Yannuzzi LA, Chang S, et al, eds. Retina Vitreous Macula. 1999. Vol 2: 316-44.
46. Barchetta I, Riccieri V, Vasile M, et al. High prevalence of capillary abnormalities in patients with diabetes and association with retinopathy. Diabet Med. 2011 Sep. 28(9):1039-44.
47. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. Ophthalmology. 2009 Mar. 116(3):497-503.
48. Akduman L, Olk RJ. The early treatment for diabetic retinopathy study. Kertes C, ed. Clinical Trials in Ophthalmology: A Summary and Practice Guide. 1998. 15-36.
49. Quillen DA, Gardner TW, Blankenship GW. Clinical Trials in Ophthalmology: A Summary and Practice Guide. Kertes C, ed. diabetic retinopathy study. 1998. 1-14.
50. Bragge P, Gruen RL, Chau M, Forbes A, Taylor HR. Screening for Presence or Absence of Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis. Arch Ophthalmol. 2011 Apr. 129(4):435-44.
51. Massin P, Lange C, Tichet J, Vol S, Erginay A, Cailleau M, et al. Hemoglobin A1c and fasting plasma glucose levels as predictors of retinopathy at 10 years: the French DESIR study. Arch Ophthalmol. 2011 Feb. 129(2):188-95.
52. Stitt, A.W., Gardiner, T.A., Archer, D.B. Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development in diabetic patients. Br J Ophthalmol. 1995;79:362-367.
53. Wilkinson, C.P., Ferris, F.L. 3rd, Klein, R.E. et al, Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology. 2003;110:1677-1682.
54. Harding, S., Greenwood, R., Aldington, S. et al, Grading and disease management in national screening for diabetic retinopathy in England and Wales. Diabet Med. 2003;20:965-971.

55. Livia Davidescu, Florica Ignat, Maculopatia diabetică edematoasă- rezultate terapeutice și cauze de esec, *Oftalmologia* nr. 1 / 2007, 68-79.
56. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S62-9.
57. Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 1984;91:1-9.
58. Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1300-6.
59. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol* 2007;14:179-83.
60. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381-9.
61. Kohner EM, Stratton IM, Aldington SJ, et al. Relationship between the severity of retinopathy and progression to photocoagulation in patients with Type 2 diabetes mellitus in the UKPDS (UKPDS 52). *Diabet Med* 2001;18:178-84.
62. Wong TY, Liew G, Tapp RJ, et al. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies. *Lancet* 2008;371:736-43.
63. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:233-52.
64. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:S11-66.
65. Klein R, Klein BE. Screening for diabetic retinopathy, revisited. *Am J Ophthalmol* 2002;134:261-3.
66. Strom C, Sander B, Larsen N, et al. Diabetic macular edema assessed with optical coherence tomography and stereo fundus photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:241-5.
67. Kraft SK, Marrero DG, Lazaridis EN, et al. Primary care physicians' practice patterns and diabetic retinopathy: current levels of care. *Arch Fam Med* 1997;6:29-37.

68. Thomas BJ, Shienbaum G, Boyer DS, Flynn HW Jr. Evolving strategies in the management of diabetic macular edema: clinical trials and current management. *Can J Ophthalmol* 2013;48:22-30.
69. Fong DS, Ferris FL III, Davis MD, Chew EY, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no. 24. *Am J Ophthalmol* 1999;127:137-41.
70. Zolog I, Koos MJ, Oftalmologie, ed. Eurobit, Timisoara, 1998;135-139.
71. Jackson GR, Barber AJ (2010) Visual dysfunction associated with diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep* 10: 380-384.
72. Moss SE, Klein R, Klein BE (1988) The incidence of vision loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 95: 1340-1348
73. Ismail GM, Whitaker D (1998) Early detection of changes in visual function in diabetes mellitus. *Ophthalmic Physiol Opt* 18: 3-12.
74. Misra S, Saxena S, Kishore P, Bhasker SK, Misra A, et al. (2010) Association of contrast sensitivity with LogMAR visual acuity and glycosylated hemoglobin in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Ocul Biol Dis Infor* 3: 60-63.
75. Stavrou EP, Wood JM (2003) Letter contrast sensitivity changes in early diabetic retinopathy. *Clin Exp Optom* 86: 152-156.
76. Rockett M, Anderle D, Bessman AN (1987) Blue-yellow vision deficits in patients with diabetes. *West J Med* 146: 431-433.
77. Yamamoto S, Takeuchi S, Kamiyama M (1997) The short wavelength-sensitive cone electroretinogram in diabetes: relationship to systemic factors. *Doc Ophthalmol* 94: 193-200.
78. Cho NC, Poulsen GL, Ver Hoeve JN, Nork TM (2000) Selective loss of S-cones in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 118: 1393-1400.
79. Jackson GR, Scott IU, Quillen DA, Walter LE, Gardner TW (2012) Inner retinal visual dysfunction is a sensitive marker of non-proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 96: 699-703.
80. Henson DB, North RV (1979) Dark adaptation in diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 63: 539-541.
81. Holopigian K, Greenstein VC, Seiple W, Hood DC, Carr RE (1997) Evidence for photoreceptor changes in patients with diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38: 2355-2365.

82. Holfort SK, Jackson GR, Larsen M (2010) Dark adaptation during transient hyperglycemia in type 2 diabetes. *Exp Eye Res* 91: 710-714.
83. Simonsen SE (1980) The value of the oscillatory potential in selecting juvenile diabetics at risk of developing proliferative retinopathy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 58: 865-878.
84. Simonsen SE (1981) The value of the oscillatory potential in selecting juvenile diabetics at risk of developing proliferative retinopathy. *Metab Pediatr Ophthalmol* 5: 55-61.
85. Funada M, Okamoto I, Fujinaga Y, Yamana T (1987) Effects of aldose reductase inhibitor (M79175) on ERG oscillatory potential abnormalities in streptozotocin fructose-induced diabetes in rats. *Jpn J Ophthalmol* 31: 305-314.
86. Hancock HA, Kraft TW (2004) Oscillatory potential analysis and ERGs of normal and diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45: 1002-1008.
87. Vadalà M, Anastasi M, Lodato G, Cillino S (2002) Electroretinographic oscillatory potentials in insulin-dependent diabetes patients: A long-term follow-up. *Acta Ophthalmol Scand* 80: 305-309.
88. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification: ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 1991;98:786-806.
89. Folk JC, Pulido JS, Laser Photocoagulation of the Retina and Choroid, American Academy of Ophthalmology, 1997;1-97
90. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1981;88:583-600.
91. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Diabetic Retinopathy Study Report no. 14. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Int Ophthalmol Clin*. 1987;27:239-253.
92. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:1796-1806.
93. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
94. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to

fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report number 19. Arch Ophthalmol 1995;113:1144-55.

95. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 4. Int Ophthalmol Clin 1987;27:265-72.

96. Danielescu C, Chiseliță D, Panfotocoagularea retiniană cu sau fara fotocoagulare maculară – efectul asupra grosimii retinei, Oftalmologia nr. 2 / 2010, p. 99 – 103.

97. Schatz H, Madeira D, McDonald HR, Johnson RN. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 1991;109:1549-51.

98. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 3. Int Ophthalmol Clin 1987;27:254-64.

99. Irimia A, Davidescu L, Ignat F, Maculopatia diabetică – incidență și aspecte clinice, Oftalmologia nr. 1 / 2011, p.41 – 48.

100. Albert & Jakobiec - Principles and Practice of Ophthalmology Basic Sciences, W.B.Saunders Company,1994, 334-338, 394-396, 581-590, 676-677, 729-731.

101. Pop R. - Oftalmologie, Ed. Casa Cărții de Știință-Cluj – Napoca, 1995, 10-12

102. Roibeard O' hEineachain - New IOL sharpens contrast sensitivity in cataract cases Eurotimes volume 7 sept 2002, 1-5

103. O'Shea R P, Govan D G, Sekuler R, "Blur and contrast as pictorial depth cues?" Perception 26(5) 1997: 599 – 612

104. Sekuler,R. & Sekuler,A.B. Age-related changes, optical factors, and neural processes. Encyclopedia of psychology 8, 2000;180-183

105. Morrone M. Concetta, David C. Burr, Fiorentini A. Development of Contrast Sensitivity and Acuity of the Infant Colour System Proceedings: Biological Sciences, Vol. 242, No. 1304 ,1990, 134-139

106. Cigdem P. Talgar ,Denis Pelli,Marisa Carrasco - Covert attention enhances letter identification without affecting channel tuning. Journal of Vision vol. 4 nr. 1 art.3, feb 2004,22-31

107. Buiuc S. - Principii Teoretice si Practice de Oftalmologie vol.I editura Tehnopress Iasi,2000, 97-102

108. Byron L. Lam-Diagnostic Examination and Testing in Ophthalmology, Section I,Cap. 1- The Ophthalmic Examination - Atlas of Ophthalmology CD ROM, Ed.Parrish II Richard 2000.
109. Spaeth L.G.-Wills Eye Hospital Atlas of Clinical Ophthalmology –Review of Clinical ophthalmology on CD, cap. 3 Glaucoma Ed.Lippincott Raven, 1996
110. Seiple W.H.The Clinical Contrast Sensitivity Testing –Ancillary,Diagnostic Techniques Duane’s ophthalmology - CD-ROM Ed. Lippincott-Raven,Inc.1996
111. Zanlonghi X.. Sensibilité au contraste. Etude comparative des appareillages actuels. Coup d'oeil 1991,32,70-76
112. Olteanu M. - Tratat de Oftalmologie, Ed. Medicala, 1989,169-180
113. Berardi N, Pizzorusso T, Ratto GM, Maffei L, Molecular basis of plasticity in the visual cortex.Trends Neurosci. 2003 Jul;26(7):369-78
114. Frazor RA, Albrecht DG, Geisler WS, Crane AM, Visual cortex neurons of monkeys and cats: temporal dynamics of the spatial frequency response function.J Neurophysiol. 2004 Jun;91(6):2607-27
115. Grossberg S.y Hong S.’’ A neural model of surface perception : Lightness anchoring and filing-in ’’Spatio Vision vol 19 n 2-4,2006,263-321
116. Murray I.J.Plainis S.. Contrast coding and magno/parvo segregation revealed in reaction time studies Vision research 2003, vol. 43, no25,2707-2719
117. DeCourten CHR, Garey LJ :Morphology of the neurons in the human lateral geniculate nucleus and their normal developement.Exp Brain Res,1982, 47-159
118. Hendrickson A, Troilo D, Possin D, Springer A.Development of the neural retina and its vasculature in the marmoset Callithrix jacchus.J Comp Neurol. 2006 Jul10;497(2):270-286
119. Huttenlocher PR, Dabholkar A S Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex The Journal of Comparative Neurology- Vol 387 Iss2,1998 ; 167 – 178
120. Mainster M.-Contrast parameters optics and ocular pathology,Surv.Ophthalmology 1978,23-135
121. Zhang L, Baldwin K, Munoz B, Munro C, Turano K, Hassan S, Lyketsos C, Bandeen-Roche K, West SK, Visual and cognitive predictors of performance on brake reaction test: Salisbury eye evaluation driving study.Ophthalmic Epidemiol. 2007 Jul-Aug;14(4):216-22
122. Pelli DG,Robson JG,Wilkins AJ-The design of new letter chart for measuring contrast sensitivity.Clin.Vis.Sci.1998,231-235

123. Elliott DB, Sanderson K, Conkey A. The reliability of the Pelli-Robson contrast sensitivity chart. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1990;10:21–24
124. Rubin GS. Reliability and sensitivity of clinical contrast sensitivity tests. *Clin Vis Sci.* 1988;2:169–177
125. Reeves BC, Wood JM, Hill AR. Reliability of high- and low-contrast letter charts. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1993;13:17–26
126. Simpson TL, Regan D. Test-retest variability and correlations between tests of texture processing, motion processing, visual acuity, and contrast sensitivity. *Optom Vis Sci.* 1995;72:11–16
127. Pelli DG, Robson JG. Are letters better than gratings?. *Clin Vis Sci.* 1991;6:409–411
128. Pelli D, Rubin GS, Legge GE. Predicting the contrast sensitivity of low vision observers. *J. Opt. Soc. Am.* 1986;56:63
129. Haymes SA, Johnston AW, Heyes AD. Relationship between vision impairment and ability to perform activities of daily living. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2002;22:79–91
130. Ginsburg AP. Testing functional vision: important relationships between grating contrast sensitivity and low-contrast letter acuity tests. *Proc. Ophthalmic Lens Design and Fabrication II, SPIE.* 1994;2127:36-43
131. Ginsburg AP. Next generation contrast sensitivity testing. In Rosenthal B, Cole R, ed: *Functional Assessment of Low Vision*, St. Louis ,Mosby Year Book, Inc. 1996,77-88
132. Arden GB-The importance of measuring contrast sensitivity in cases of visual disturbance. *Br. J. Ophtalmol.* 1978,62-198
133. Arden GB-Testing contrast sensitivity in clinical practice. *Clin. Vis. Sci.* 1998,2-213
134. Mäntyjärvi M; Laitinen T Normal values for the Pelli-Robson contrast sensitivity test, *J Cataract Refract Surg.* 2001; 27(2):261-266
135. Mocan Ionela, *SPSS Introducere în analiza datelor*, Editura Univ. „Lucian Blaga” Sibiu, 2005:5-90
136. Maniu Ionela, *Tehnici de analiză a datelor: statistica*, Editura Univ. „Lucian Blaga” Sibiu, 2014:10-166
137. Lindberg CR, Fishman GA, Anderson RJ & Vasquez V (1981): Contrast sensitivity in retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 65:855–858

138. Wolkstein M, Atkin A & Bodis-Wollner I (1980): Contrast sensitivity in retinal disease. *Ophthalmology* 87: 1140–1149
139. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD & de Mets DL (1984): The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch. Ophthalmol* 102: 520–526
140. Ghafour M, Foulds WS, Allan D & McClure E (1982): Contrast sensitivity in diabetic subjects with and without retinopathy. *Br J Ophthalmol* 66: 492–495
141. Trick GL, Burde RM, Gordon MO, Santiago JV & Kilo C (1988): The relationship between hue discrimination and contrast sensitivity deficits in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmology* 95: 693–698
142. Arden GB (1978): The importance of measuring sensitivity in cases of visual disturbance. *Br J Ophthalmol* 62: 198–209
143. De Marco R, Capasso L, Magli A, Franzese A, Gasparini N & Ambrosio G (1997): Measuring contrast sensitivity in aretinopathic patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Doc Ophthalmol* 93: 199–209
144. Buckingham TJ & Young SA (1993): Changes in retinal function with duration of diabetes mellitus. *Clin Vision Sci* 8: 141–145
145. Della Sala S, Bertoni G, Somazzi L, Stubbe F & Wilkins AJ (1985): Impaired contrast sensitivity in diabetic patients with and without retinopathy: a new technique for rapid assessment. *Br J Ophthalmol* 69: 136–142
146. Khosla PK, Rao V, Tewari HK & Kumar A (1994): Contrast sensitivity in diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation. *Ophthalmic Surgery* 25: 516–520
147. Sokol S, Moskowitz A, Skarf B, Evans R, Molitch M & Senior B (1985): Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy. *Arch Ophthalmol* 103: 51–54
148. Brinchmann-Hansen O, Bangstad HJ, Hultgren S, Fletcher R, Dahl-Joørgensen K, Hanssen KF & Sandvik L (1993): Psychophysical visual function, retinopathy, and glycemic control in insulin-dependent diabetics with normal visual acuity. *Acta Ophthalmol Scand* 71: 230–237
149. Kleiner RC, Elman MJ, Murphy RP, Ferris FL. Transient severe visual loss after panretinal photocoagulation. *Am J Ophthalmol* 1988; 106: 298–306
150. McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina* 1985; 5: 5–10

151. Perlman I, Gdal-On M, Miller B, Zonis S. Retinal function of the diabetic retina after argon laser photocoagulation assessed electroretinographically. *Br J Ophthalmol* 1985; 69: 240–6
152. Nonaka A, Kiryu J, Tsujikawa A, Yamashiro K, Nishijima K, Kamizuru H, Ieki Y, Miyamoto K, Nishiwaki H, Honda Y, Ogura Y. Inflammatory response after scatter laser photocoagulation in nonphotocoagulated retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 1204–09
153. Dorin G. Subthreshold and micropulse diode laser photocoagulation. *Semin Ophthalmol* 2003;18:147–153
154. Massin P, Andren F, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema—preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004;111:218–225
155. Talwar D, Sharma N, Pai A, Azad RV, Kohli A, Viridi PS. Contrast sensitivity following focal laser photocoagulation in clinically significant macular edema due to diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2001;29: 17 – 21
156. Hellstedt T, Kaaja R, Teramo K. Contrast sensitivity in diabetic pregnancy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*.1997; 235: 70 – 75
157. Midena E, Segato T, Bottin G, Piermarocchi S, Fregona I. The effect on the macular function of laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992; 230: 162 – 165
158. Browning DJ, Altaweel MM, Bressler NM, Bressler SB, Scott IU. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Diabetic macular edema: what is focal and what is diffuse? *Am J Ophthalmol*. 2008;146:649–55