

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala doctorală de Științe Biomedicale



TEZĂ DE DOCTORAT

IMPORTANȚA PARAMETRILOR CLINICI ȘI PARACLINICI ÎN EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL AFECȚIUNILOR VASCULARE RETINIENE

Doctorand,

IORDACHE (CĂS. TOTOLICI) GEANINA

Conducător științific,

PROF. UNIV. DR. TUTUNARU DANA

Seria M Nr. 49

GALAȚI

2026

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala doctorală de Științe Biomedicale



TEZĂ DE DOCTORAT

IMPORTANȚA PARAMETRILOR CLINICI ȘI PARACLINICI ÎN EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL AFECȚIUNILOR VASCULARE RETINIENE

Doctorand,

IORDACHE (CĂS.TOTOLICI) GEANINA

Președinte

Prof. univ.dr. habil. Ciubară Anamaria

Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

Conducător

Prof. univ.dr.habil. Tutunaru Dana

științific,

Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

Referenți științifici

Prof univ.dr.habil. Jurja Sanda

Universitatea „Ovidius” din Constanța

Prof univ.dr.habil. Gurău Gabriela

Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

Conf. univ. dr. Moraru Andreea Dana

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa ” din Iași

Seria M Nr. 49

GALAȚI

2026

Seriile tezelor de doctorat susținute public în UDJG începând cu 1 octombrie 2013 sunt:

Domeniul fundamental ȘTIINTE INGINERESTI

- Seria I 1: **Biotehnologii**
- Seria I 2: **Calculatoare și tehnologia informației**
- Seria I 3: **Inginerie electrică**
- Seria I 4: **Inginerie industrială**
- Seria I 5: **Ingineria materialelor**
- Seria I 6: **Inginerie mecanică**
- Seria I 7: **Ingineria produselor alimentare**
- Seria I 8: **Ingineria sistemelor**
- Seria I 9: **Inginerie și management în agricultură și dezvoltare rurală**

Domeniul fundamental ȘTIINTE SOCIALE

- Seria E 1: **Economie**
- Seria E 2: **Management**
- Seria E 3: **Marketing**
- Seria SSEF: **Știința sportului și educației fizice**
- Seria SJ: **Drept**

Domeniul fundamental ȘTIINTE UMANISTE

- Seria U 1: **Filologie- Engleză**
- Seria U 2: **Filologie- Română**
- Seria U 3: **Istorie**
- Seria U 4: **Filologie - Franceză**

Domeniul fundamental MATEMATICĂ ȘI ȘTIINTE ALE NATURII

- Seria C: **Chimie**

Domeniul fundamental ȘTIINTE BIOMEDICALE

- Seria M: **Medicină**
- Seria F: **Farmacie**

CUPRINS

INTRODUCERE	1
I. PARTEA GENERALĂ – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	2
1. DATE GENERALE CU PRIVIRE LA RETINOPATIA DIABETICĂ.....	2
1.1 DATE EPIDEMIOLOGICE	2
1.2 NEURODEGENERAREA ÎN RETINOPATIA DIABETICĂ.....	2
1.3 RETINOPATIA DIABETICĂ – AFECȚIUNE INFLAMATORIE.....	3
1.4 DIAGNOSTICUL, CLASIFICAREA ȘI SCREENING-UL RETINOPATIEI DIABETICE	3
2. ROLUL VITAMINEI D ÎN RETINOPATIA DIABETICĂ.....	4
3. ANGIOGRAFIA OCT ȘI INTELIGENȚA ARTIFICIALĂ: INOVAȚII ÎN SCREENING-UL RETINOPATIEI DIABETICE	5
3.1 IMPORTANȚA ANGIO-OCT ÎN SCREENING-UL RETINOPATIEI DIABETICE	5
3.2 INTEGRAREA ANGIO-OCT ÎN MODELE DE INTELIGENȚĂ ARTIFICIALĂ ...	6
II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	7
4. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE ALE CERCETĂRII.....	7
5. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII	8
5.1 PROTOCOL ANALIZE DE LABORATOR	8
5.2 PROTOCOL ANGIO-OCT	9
5.3 PROTOCOL ANALIZĂ STATISTICĂ.....	10
6. STUDIUL 1: ANALIZA IMPACTULUI FACTORILOR CLINICI ȘI PARACLINICI ASUPRA RETINEI LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP II FĂRĂ SEMNE DE RETINOPATIE DIABETICĂ.....	11
6.1 IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVE SPECIFICE	11
6.2 MATERIAL ȘI METODĂ	11
6.3 REZULTATE.....	13
6.3.1 ANALIZA PARAMETRILOR GLICEMICI	13
6.3.2 VITAMINA D.....	13
6.3.3 ANALIZA PARAMETRILOR RETINIENI MĂSURAȚI CU ANGIO-OCT	14

6.3.4 ANGIOPATIA RETINIANĂ (ASR)	17
6.3.5 SCORUL DE RISC	18
6.4 DISCUȚII	19
6.4.1 DISCUȚII ASUPRA PARAMETRILOR GLICEMICI.....	19
6.4.2 DISCUȚII LEGATE DE VITAMINA D	20
6.4.3 DISCUȚII ASUPRA PARAMETRILOR RETINIENI.....	20
6.4.4 DISCUȚII LEGATE DE ANGIOPATIA RETINIANĂ.....	21
6.4.5 DISCUȚII LEGATE DE SCORUL DE RISC.....	22
7. STUDIUL 2: INTEGRAREA INTELIGENȚEI ARTIFICIALE ÎN ANALIZA PARAMETRILOR RETINIENI LA PACIENTUL CU DIABET ZAHARAT TIP II FĂRĂ SEMNE DE RETINOPATIE DIABETICĂ.....	23
7.1 IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVE SPECIFICE	23
7.2 MATERIAL ȘI METODĂ	23
7.3 REZULTATE.....	26
7.3.1 PERIMETRUL FAZ.....	26
7.3.2 ARIA FAZ	27
7.3.3 INDEXUL DE ACIRCULARITATE (IA).....	28
7.3.4 MODELE DE DEEP LEARNING.....	28
7.4 DISCUȚII	32
7.4.1 DISCUȚII LEGATE DE PERIMETRUL FAZ	32
7.4.2 DISCUȚII CU PRIVIRE LA ARIA FAZ.....	33
7.4.3 DISCUȚII CU PRIVIRE LA INDEXUL DE ACIRCULARITATE.....	33
7.4.4 DISCUȚII CU PRIVIRE LA MODELELE DE DEEP LEARNING	34
8. CONCLUZII GENERALE.....	35
9. CONCLUZII SPECIFICE ȘI DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE.....	37
10. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	39
BIBLIOGRAFIE	41
LISTĂ FIGURI.....	45
LISTĂ TABELE.....	46
ANEXE.....	47

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE PE PARCURSUL STUDIILOR DOCTORALE

ARTICOLE ISI CU FACTOR DE IMPACT PUBLICATE ÎN CALITATE DE AUTOR PRINCIPAL

1. **Totolici G**, Miron M, Culea-Florescu A-L. Automatic Segmentation and Statistical Analysis of the Foveal Avascular Zone. *Technologies*. 2024; 12(12):235.
<https://doi.org/10.3390/technologies1212023>
<https://www.mdpi.com/2227-7080/12/12/235>
2. **Totolici G**, Șerban C, Tiutiuca C, Tutunaru D. Effects of Insulin Pumps on Diabetic Retinopathy: a Review. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*. 2023; 15(2):148-160. eISSN:2066-7000WOS:001035463900016.IF:0.6.CategoryQuartile:Q4
<https://rjor.ro/effects-of-insulin-pumps-on-diabetic-retinopathy-a-review/>

ARTICOLE ISI CU FACTOR DE IMPACT PUBLICATE ÎN CALITATE DE AUTOR CORESPONDENT

1. Tiutiuca C, **Totolici G**, Tiutiuca DB, Indrei L, Bratu AM. Correlations Between Microvascular and Neurodegenerative Ocular Changes in Diabetic Patients. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*. 2023. 15(3): 488-499. eISSN: 2066-7000
<https://rjor.ro/correlations-between-microvascular-and-neurodegenerative-ocular-changes-in-diabetic-patients/>
2. Tiutiuca C, **Totolici G**, Boev M, Bratu AM, Tutunaru D, Tiutiuca DB, Dinu C, Badea CF. Detecting of Conjunctival Microangiopathy in children and Teenagers with Type 1 Diabetes – a New Proposed Approach. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*. 2023. 15(4): 511-525 . eISSN: 2066-7000; WOS:001128394100032 . IF: 0.6 .
<https://rjor.ro/detecting-of-conjunctival-microangiopathy-in-children-and-teenagers-with-type-i-diabetes-a-new-proposed-approach/>

ARTICOLE ISI CU FACTOR DE IMPACT PUBLICATE ÎN CALITATE DE CO-AUTOR

1. Bujoreanu Bezman, L., Tiutiuca, C., **Totolici, G.**, Carneciu, N., Bujoreanu, F. C., Ciortea, D. A., Nechita, A. (2023). Latest Trends in Retinopathy of Prematurity: Research on Risk Factors, Diagnostic Methods and Therapies. *International Journal of General Medicine*, 16, 937–949. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S401122>

ARTICOLE BDI PUBLICATE ÎN CALITATE DE AUTOR PRINCIPAL

1. **Totolici G.**, Tiutiuca C., Jurja S., Tutunaru D., Pătrașcu AM. The role of vitamin D in the onset and progression of diabetic retinopathy. *Rom J Ophthalmol*. 2022;66(3):214-218 doi: 10.22336/rjo.2022.42
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9585492/>
2. **Totolici G.**, Tiutiuca C., Jurja S., Tutunaru D. Correlations between dyslipidemia and retinal parameters measured with Angio-OCT in type II diabetics without diabetic retinopathy. *Rom J Ophthalmol*. 2024;68(3):274-282. doi:10.22336/rjo.2024.50
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11503220/>

CAPITOLE DE CARTE

1. Tiutiuca C., **Totolici G.**, Bujoreanu Bezman L., „Retinopatia diabetică din perspectiva neurodegenerării retiniene”, *Oftalmologia Clinică Vol VII*, pag. 324 - 335 sub redacția. Prof. Univ. Dr. Costin Dănuț, Editură Pim, 2024, ISBN 978-606-13-8344-3
2. Tiutiuca C., **Totolici G.**, Bujoreanu Bezman L., „Diabetul Zaharat – Factor de Risc pentru Glaucomul Primitiv cu Unghi Deschis”, *Oftalmologia Clinică Vol VI*, pag. 95-109 sub redacția. Prof. Univ. Dr. Costin Dănuț, Editură Pim, 2023, ISBN 978-606-13-7623-0

3. **Totolici G.**, Tiutiuca C., Bezman L., Cârneciu N., „Computer vision syndrome”, Oftalmologia Clinică Vol V, pag. 311-324, sub redacția. Prof. Univ. Dr. Costin Dănuț, Editură Pim, 2022, ISBN 978-606-13-4577-9
4. **Totolici G.**, Tiutiuca C., ”Noi tehnici de identificare precoce a modificărilor retiniene în diabetul zaharat”. Curs de Oftalmologie Clinică volumul IV, pag. 388-408, sub redacția Prof. Dr. Costin Dănuț, editura Pim, Iași, 2021, ISBN 978-606-13-4577-9.
5. Tiutiuca C, **Totolici G.**, Cârneciu N, Bezman L., ”De la Glaucom la cancer sincron. Caz rar de melanom malign coroidian asociat cu cancer sincron”. Curs de Oftalmologie Clinică volumul IV, pag. 282-293, sub redacția Prof. Dr. Costin Dănuț, editura Pim, Iași, 2021, ISBN 978-606-13-4577-9.
6. Tiutiuca C, **Totolici G.**” Importanța screening-ului pentru retinopatia de prematuritate.” Curs de Oftalmologie Clinică volumul II, pag. 242-266 sub redacția Prof. Dr. Costin Dănuț, editura Pim, Iași, 2019, ISBN 978-606-13-4577-9.
7. Tiutiuca C, **Totolici G.**, ”Inflamațiile Sclerei”. Curs de Oftalmologie Clinică volumul I, pag 70-86 sub redacția Prof. Dr. Costin Dănuț, editura Pim, Iași, 2018, ISBN 978-606-13-4577

LISTĂ ABREVIERI

Abreviere	Denumire completă în limba română	Denumire completă în limba engleză
AAO	Academia Americană de Oftalmologie	<i>American Academy of Ophthalmology</i>
ADA	Asociația Americană de Diabet	<i>American Diabetes Association</i>
ASR	Angioscleroza retiniană	
Alv	Aliură ventriculară	
AV	Acuitate vizuală	
API	Indicele plasmatic aterogen	<i>Atherogenic Index of Plasma</i>
Angio-OCT	Angio-tomografia în coerență optică	<i>Angio Optical Coherence Tomography</i>
CC	Coriocapilara	<i>Choriocapillaris</i>
DBP	Proteina de legare a vitaminei D	<i>Vitamin D binding protein</i>
DL	Învățare profundă	<i>Deep learning</i>
7-DHC	7-dehidrocolesterol	
DV	Densitatea vasculară	
DVFC S	Densitatea vasculară foveală centrală superficială	
DVPF I /S/N/T	Densitate vasculară parafoveală inferior/superior/nazal/temporal	
DVC	Plexul vascular capilar profund	<i>Deep capillary vascular plexus</i>
DZ	Diabet zaharat	
EMD	Edem macular diabetic	
EMDCS	Edem macular clinic semnificativ	
EPR	Epiteliul pigmentar retinian	
ETDRS	Studiul tratamentului precoce al retinopatiei diabetice	<i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i>
FABP4		<i>Fatty Acid Binding Protein 4</i>
FA	Angiografie cu fluoresceină	<i>Fluorescein angiography</i>
FAZ	Zona foveală avasculară	<i>Foveal Avascular Zone</i>

FN/FP	Fals pozitive/fals negative	<i>False Negatives/False Positives</i>
GCL-IPL	Celulele ganglionare și stratul plexiform intern	<i>Ganglion Cell Layer – Inner Plexiform Layer</i>
GCR	Grosimea retinei centrale	
GFAP	Proteina acidă fibrilară glială	<i>Glial Fibrillary Acid Protein</i>
GRParaf I/S/N/T	Grosimea parafoveală inferioară / superioară/nazalătemporală	
GRPeriF I/S/N/T	Grosimea perifoveală inferioară/ superioară/nazală/temporală	
GSH	Glutation	<i>Glutathione</i>
HDL	Lipoproteine de înaltă densitate	<i>High density lipoproteins</i>
HSV	Culoare, saturație, valoare	<i>Hue, Saturation and Value</i>
HTA	Hipertensiune arterială	
HbA1c	Hemoglobina glicozilată	<i>Glycosylated hemoglobin</i>
IA	Index de acircularitate	
ICGA	Angiografie cu verde de indocianină	<i>Indocyanine green angiography</i>
ICO	Consiliul Internațional de Oftalmologie	<i>International Council of Ophthalmology</i>
IDF	Federația Internațională de Diabet	<i>International Diabetes Federation</i>
IL	Interleukine	<i>Interleukins</i>
IMC	Indice de masă corporală	
JNK		<i>Jun N-terminal kinase</i>
LDL	Lipoproteine de densitate scăzută	<i>low density lipoproteins</i>
MMP	Metalopeptidaza matricială	<i>Matrix Metalloproteinase</i>
mfERG	Electroretinograma multifocală	<i>Multifocal electroretinogram</i>
NADPH	Nicotinamid adenin dinucleotid fosfat	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NRD	Neurodegenerare retiniană diabetică	
NVU	Unitate neurovasculară retiniană	<i>Neurovascular Unit</i>

OCT	Tomografie în coerență optică	<i>Optical coherence tomography</i>
Angio-OCT	Angiotomografie în coerență optică	
ON	Oxid nitric	
OS	Stres oxidativ	<i>Oxidative Stress</i>
PCR	Proteina C reactivă	
PIO	Presiunea intraoculară	
PRP	Fotocoagularea panretiniană	<i>Panretinal photocoagulation</i>
RD	Retinopatia diabetică	
RDNP	Retinopatia diabetică neproliferativă	
RNFL	Stratul fibrei nervoase retiniene	<i>Retinal Nerve Fiber Layer</i>
ROS	Specii reactive de oxigen	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SD-OCTA	Domeniu spectral – angiotomografie în coerență optică	Spectral Domain - Optical coherence angiotomography
STL	Laserul subprag	Subthreshold laser
SS-OCTA	Sursă baleiată- angiotomografie în coerență optică	Swept Source - Optical coherence angiotomography
SOD	Superoxid dismutaza	
SVC	Plexul vascular capilar superficial	<i>superficial capillary vascular plexus</i>
TA	Tensiune arterială	
TG	Trigliceride	
TN	Adevărat negative	<i>True Negatives</i>
TNF- α	Factorul de necroză tumorală alfa	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>
TP	Adevărat pozitive	<i>True Positives</i>
UL	Nivelul superior tolerabil al aportului	<i>Tolerable upper intake level</i>
VDR	Receptori specifici pentru vitamina D	<i>Specific receptors for vitamin D</i>
VEGF	Factor de creștere endotelial vascular	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor	
VTDR	Retinopatia diabetică care amenință vederea	<i>Vision-Threatening Diabetic Retinopathy</i>

INTRODUCERE

Retinopatia diabetică este cea mai frecventă complicație microvasculară a diabetului zaharat (DZ), reprezentând una din principalele cauze prevenibile de orbire în rândul populației active [1], [2].

Dezvoltarea angiografiei cu tomografie în coerență optică (angio-OCT) a permis vizualizarea neinvazivă a microvascularizației retiniene, contribuind la identificarea precoce a modificărilor vasculare în retină [3], [4]. Prin intermediul acestei tehnici au fost detectate anomalii precoce ale plexurilor vasculare retiniene chiar și la pacienți cu diabet zaharat care nu prezentau semne clinice evidente de RD [3]. Totuși, cercetările recente au evidențiat că, pe lângă modificările vasculare, neurodegenerarea și neuroinflamația apar precoce în evoluția bolii diabetice retiniene [5]. În ultimii ani, literatura științifică s-a concentrat tot mai mult pe analiza și interpretarea noilor parametri morfologici furnizați de OCT și angio-OCT [6]. În acest context, lucrarea de față își propune să investigheze și să coreleze primele modificări structurale și vasculare ale retinei, evidențiate prin imagistica angio-OCT. Acest demers integrativ are potențialul de a contribui la o înțelegere mai profundă a fazelor preclinice ale RD și la identificarea unor biomarkeri timpurii pentru detectarea și monitorizarea bolii.

Lucrarea de față conține două studii retrospective de tip caz-control, desfășurate în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sfântul Apostol Andrei” din Galați, în perioada 2021–2022. Primul studiu a avut ca obiectiv dezvoltarea unui model de scor de risc pentru apariția modificărilor retiniene precoce la pacienții cu diabet zaharat tip II fără semne clinice de RD, prin corelarea parametrilor clinici, de laborator și retinieni. Al doilea studiu s-a concentrat pe analiza zonei foveale avasculare (FAZ) folosind imagini angio-OCT, cu scopul de a evalua modificările morfometrice preclinice și de a testa soluții automate de segmentare prin modele de învățare profundă (deep learning – DL).

Prin integrarea analizei clinico-paraclinice cu tehnici moderne de procesare a imaginilor și inteligență artificială, lucrarea își propune să contribuie la dezvoltarea unor instrumente predictive și de screening cu aplicabilitate practică în oftalmologia modernă.

I. PARTEA GENERALĂ – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. DATE GENERALE CU PRIVIRE LA RETINOPATIA DIABETICĂ

1.1 DATE EPIDEMIOLOGICE

Diabetul zaharat și retinopatia diabetică reprezintă provocări majore de sănătate publică atât la nivel național cât și la nivel global, cu o prevalență aflată într-o continuă creștere și cu un impact economic și social considerabil [2], [7]. Potrivit estimărilor Federației Internaționale de Diabet, numărul persoanelor afectate de DZ la nivel global era de aproximativ 463 de milioane în anul 2019 [8], [9] și de aproximativ 537 de milioane de persoane în 2021, iar proiecțiile indică o creștere semnificativă a acestui număr, estimându-se că până în 2030 vor fi afectați 643 de milioane de oameni, iar până în 2045 – 783 de milioane [8]–[10].

Date epidemiologice în România

Studiul național intitulat PREDATORR a avut ca obiectiv principal determinarea prevalenței DZ și a prediabetului în rândul persoanelor cu vârsta între 20 și 79 de ani, precum și investigarea asocierilor dintre metabolismul glucozei și diverși factori de risc cardio-metabolici, demografici și comportamentali [11]. Rezultatele obținute sunt relevante atât prin valoarea lor epidemiologică, cât și prin implicațiile de sănătate publică. Conform datelor colectate, prevalența DZ în rândul adulților cu vârste între 20 și 79 de ani a fost estimată la 11,6%, în timp ce prevalența prediabetului s-a situat la 16,5% [11].

1.2 NEURODEGENERAREA ÎN RETINOPATIA DIABETICĂ

În ultimii ani, interesul cercetătorilor s-a intensificat în ceea ce privește rolul degenerării neuronale în patogeneza RD, fenomen cunoscut sub denumirea de neurodegenerare retiniană diabetică (NRD) [12]. Studii recente evidențiază faptul că RD reprezintă rezultatul unei disfuncții complexe a *unității neurovasculare retiniene (NVU)*, caracterizată prin activarea celulelor gliale – precum astrocitele, celulele Müller și microglia – concomitent cu degenerarea celulelor neuronale, inclusiv a celor ganglionare, bipolare, orizontale și amacrine. Aceste modificări neuroinflamatorii și degenerative constituie procese patologice distincte, dar interconectate cu alterările microvasculare, contribuind împreună la dezvoltarea RD [13].

1.3 RETINOPATIA DIABETICĂ – AFECȚIUNE INFLAMATORIE

Inflamația joacă un rol esențial în patogeneza RD, fiind implicată atât în inițierea, cât și în progresia leziunilor microvasculare retiniene. Expresia crescută a citokinelor proinflamatorii a fost documentată extensiv la pacienții cu RD, iar nivelurile acestora se corelează pozitiv cu severitatea bolii, ceea ce le conferă un potențial important ca biomarkeri pentru diagnostic precoce și prognostic [14], [15]. În condiții de hiperglicemie, expresia factorilor inflamatori precum interleukinele (IL) IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17A și factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α) este semnificativ crescută, atât la nivel sistemic, cât și la nivelul țesutului retinian [16].

1.4 DIAGNOSTICUL, CLASIFICAREA ȘI SCREENING-UL RETINOPATIEI DIABETICE

Diagnosticul RD este în general unul clinic, bazat pe identificarea la nivelul fundului de ochi a semnelor specifice precum: microanevrisme, hemoragii ”în punct” sau ”în flacără”, exudate dure sau vătoase, neovascularizație și edem retinian [17].

Pe baza acestor semne Academia Americană de Oftalmologie (AAO) a propus, în anul 2001, o nouă clasificare a RD, care a fost oficial adoptată în februarie 2003 [18]. Din punct de vedere al acestei clasificări RD cuprinde două stadii clinice: RD neproliferativă și proliferativă.

Conform clasificării internaționale a RD, tipului de resurse disponibile și accesului la servicii medicale, Asociația Americană de Diabet (ADA) și Consiliul Internațional de Oftalmologie (ICO) [19] recomandă diferite intervale de timp pentru efectuarea screening-ului, adaptate severității bolii:

- în absența semnelor de RD se recomandă reevaluarea la un interval de 1–2 ani;
- RDNP formă incipientă necesită efectuarea evaluării la fiecare 6–24 luni, în funcție de resursele disponibile;
- RDNP formă moderată are nevoie de o reevaluare oftalmologică recomandată la un interval de 3–12 luni;
- RDNP formă severă necesită control oftalmologic la mai puțin de 3 luni, efectuat de un specialist oftalmolog;
- RDP în care pacientul trebuie examinat lunar, pentru stabilirea conduitei terapeutice, luându-se în considerare efectuarea fotocoagulării laser;
- EMD în care se recomandă examinări la intervale de 1–3 luni, în funcție de localizarea centrală sau periferică a edemului [19].

2. ROLUL VITAMINEI D ÎN RETINOPATIA DIABETICĂ

Primele date asupra legăturii dintre vitamina D și analizatorul vizual au fost stabilite de Verstappen și colab. în 1986, când a fost identificată prezența calbindinului (proteină specifică de transport a vitaminei D) la nivelul retinei umane [20].

Prezența VDR și a hidroxilazei la nivelul celulelor globului ocular sugerează faptul că vitamina D poate avea un rol benefic în prevenția și evoluția diverselor afecțiuni oculare precum:

- miopia;
- retinoblastomul;
- degenerescenta maculară legată de vârstă;
- glaucomul;
- uveita;
- sindromul de ochi uscat;
- retinopatia diabetică [20], [21].

În acest context, vitamina D a fost investigată ca posibil modulator al riscului și progresiei RD, datorită proprietăților sale antiinflamatorii, antioxidante și antiangiogenice [20], [22]. Studiile transversale recente au identificat o relație inversă între nivelurile serice de 25-hidroxitamina D [25(OH)D] și prezența sau severitatea retinopatiei diabetice la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 și tip 2 [23]–[26]. Rezultatele au sugerat că nivelurile scăzute de 25(OH)D sunt asociate cu o prevalență și severitate crescută a RD, ceea ce susține ipoteza unui rol protector al vitaminei D în contextul patologiei microvasculare oculare diabetice. Posibilele mecanisme implică inhibarea producerii de citokine proinflamatorii, reducerea stresului oxidativ și suprimarea neovascularizației anormale prin reglarea expresiei VEGF [24]–[28]. Astfel, alături de monitorizarea parametrilor metabolici clasici, evaluarea și corectarea statusului vitaminic, în special al vitaminei D, devine o recomandare practică importantă în abordarea pacientului diabetic cu afectare oculară [29], [30].

În concluzie, vitamina D depășește cu mult rolul său clasic în homeostazia calciului, având funcții imunologice, antioxidante și vasculoprotectoare relevante pentru complicațiile diabetului.

3. ANGIOGRAFIA OCT ȘI INTELIGENȚA ARTIFICIALĂ: INOVAȚII ÎN SCREENING-UL RETINOPATIEI DIABETICE

Tradițional, evaluarea rețelei vasculare retiniene și a coriocalilareii se realizează prin angiografie cu fluoresceină (FA) și angiografie cu verde de indocianină (ICGA). Aceste tehnici implică administrarea intravenoasă a unui agent de contrast, asociindu-se cu un risc, deși rar, de reacții adverse severe, inclusiv complicații fatale [31], [32]. În contrast, angio-OCT este o tehnică imagistică avansată, neinvazivă, care permite vizualizarea tridimensională a microvascularizației retiniene și coroidiene cu o rezoluție apropiată de cea histologică [31], [33]. Există două tipuri principale de tehnologie OCT utilizate în angio-OCT: domeniul spectral (Spectral Domain - SD-OCTA) și sursa baleiată (Swept Source - SS-OCTA). SD-OCTA utilizează o sursă de lumină centrată pe o lungime de undă de aproximativ 840 nm și are o rată de achiziție de 70.000–100.000 de scanări A pe secundă, oferind o rezoluție axială de aproximativ 5–10 μm în țesut și transversală de aproximativ 20 μm [34], [35].

Derivată din OCT, tehnologie care a revoluționat îngrijirea oftalmologică și s-a impus ca cea mai frecvent utilizată metodă imagistică în acest domeniu [36], [37], angio-OCT nu a fost încă consacrată drept metodă standard în rutina clinică, însă domeniul se află într-o expansiune rapidă [36].

3.1 IMPORTANȚA ANGIO-OCT ÎN SCREENING-UL RETINOPATIEI DIABETICE

Un corp tot mai extins de dovezi indică faptul că modificările microvasculare pot fi detectate în stadiile preclinice ale RD, anterior apariției semnelor clasice observabile oftalmoscopic [38]–[41]. În acest context, mai multe studii au raportat prezența unor alterări structurale în retina pacienților aflați în stadiile incipiente ale DZ [42], [43].

În contextul evaluării neinvazive a modificărilor retiniene în RD, angio-OCT a adus o paradigmă nouă prin furnizarea de biomarkeri cantitativi și morfologici cu valoare predictivă, diagnostică și prognostică. Acești biomarkeri includ atât parametri vasculari, cât și indicatori ai integrității arhitecturii retiniene, fiind validați prin studii clinice și corelați cu funcția vizuală [44], [45].

3.2 INTEGRAREA ANGIO-OCT ÎN MODELE DE INTELIGENȚĂ ARTIFICIALĂ

Rețelele neuronale convoluționale (CNN) reprezintă o arhitectură fundamentală a învățării profunde, fiind consacrate ca un model standard în prelucrarea imaginilor datorită performanței lor superioare în sarcini de clasificare, recunoaștere de tipar și extracție de trăsături [46].

CNN-urile se disting printr-o arhitectură inspirată biologic, capabilă să extragă caracteristici relevante din imagini complexe cu un minim de procesare prealabilă [46]. Acest lucru le face extrem de potrivite pentru aplicații în oftalmologie, cum ar fi analiza automată a imaginilor OCT, angio-OCT sau cele de la fundus camera, contribuind esențial la diagnosticarea precoce a afecțiunilor oculare precum retinopatia diabetică, EMD sau degenerescenta maculară legată de vârstă [47].

O serie de studii recente au validat utilitatea rețelelor neuronale convoluționale în detectarea modificărilor patologice în imagistica OCT asociate cu EMD și degenerescenta maculară legată de vârstă formă exudativă [47]. Un exemplu notabil este studiul realizat de Kermany et al., în care algoritmul de DL a atins o sensibilitate de 97,8%, o specificitate de 97,4% și un AUROC (aria de sub curba caracteristică de funcționare a receptorului) de 0,99, ceea ce indică o performanță excepțională în detectarea formelor de DMLV care necesită trimitere către specialist [48].

Creșterea incidenței RD constituie una dintre cele mai importante provocări ale oftalmologiei moderne, iar în acest context, dezvoltarea de algoritmi bazați pe AI și ML, capabili să identifice și să clasifice RD, a devenit o direcție prioritară în cercetare. Multiple studii recente au explorat capacitatea acestor sisteme de a automatiza procesul de triere și diagnosticare a RD, reducând astfel presiunea asupra oftalmologilor și permițând o acoperire mai largă a programelor de screening [47].

Implicații pentru screeningul RD în practică clinică

Datele disponibile evidențiază faptul că algoritmi de DL pot fi integrați cu succes în *fluxurile clinice de screening*, atât în mediile cu resurse limitate, cât și în centrele cu volum mare de pacienți. Un exemplu notabil este sistemul IDx-DR, aprobat de FDA în SUA, care funcționează ca un instrument complet autonom de diagnosticare a DR pe baza fotografiilor fundului de ochi. Totodată, alte inițiative precum Google DeepMind sau EyeArt continuă să dezvolte modele similare, cu potențial extins de aplicabilitate globală [47].

II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

4. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE ALE CERCETĂRII

Deoarece incidența diabetului zaharat este într-o continuă creștere iar RD este una din principalele cauze de orbire în rândul populației active, depistarea precoce, chiar înainte de apariția semnelor clasice de RD, este esențială pentru menținerea acuității vizuale a pacienților cu DZ și totodată pentru reducerea costurilor asociate acestei afecțiuni [49].

Scopul de bază al prezentei lucrări este evaluarea gradului de implicare a parametrilor clinici, paraclinici și retinieni în apariția retinopatiei diabetice la pacienții cu DZ tip II, precum și analiza eficacității privind utilizarea unor algoritmi de inteligență artificială, de tip rețele neuronale, în screening-ul acesteia.

În cadrul lucrării au fost analizate valorile parametrilor clinici, paraclinici și retinieni ai pacienților diagnosticați cu DZ tip II dar care nu prezentau semne de RD la examenul clasic al fundului de ochi. Ulterior, acestea au fost comparate cu datele subiecților clinic sănătoși. Unii parametri retinieni au fost obținuți în mod automat cu ajutorul angio-OCT-ului iar unii au fost obținuți prin utilizarea unor modele de învățare profundă (deep learning - DL).

Pentru îndeplinirea scopului propus s-au avut în vedere realizarea mai multor obiective:

- caracterizarea celor mai importante date demografice ale loturilor studiate, în vederea identificării unor posibili factori de risc implicați în apariția RD;
- descrierea parametrilor clinici și de laborator pentru aprecierea gradului de implicare în etiopatogenia RD;
- analiza parametrilor retinieni mășurați cu ajutorul aparatului de angio-OCT;
- realizarea, cu ajutorul parametrilor obținuți, a unei scale pentru evaluarea riscului de a dezvolta RD;
- extragerea suplimentară a parametrilor retinieni cu ajutorul programelor ce stau la baza modelelor de inteligență artificială.

5. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

Lucrarea de față are în componența sa două studii. Acestea sunt studii retrospective, de tip caz-control, ce s-au desfășurat în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sfântul Apostol Andrei” din Galați, în perioada 2021-2022.

Criteriile generale de includere în cadrul studiilor au cuprins:

- vârsta peste 40 de ani;
- diagnostic susținut clinic și paraclinic de DZ tip II.

Pacienții selectați au fost împărțiți în funcție de prezența HTA esențială în două loturi: un lot care a cuprins doar pacienți cu DZ tip II (lot DZ) și un lot de pacienți care asociau DZ tip II și HTA esențială (lot DZ+HTA). A fost selectat și un lot de pacienți care erau din punct de vedere clinic și paraclinic sănătoși, acesta fiind denumit în continuare lot martor.

Pentru includerea în analiză fiecare pacient a semnat consimțământul informat prezent în foaia de observație. De asemenea, lucrarea respectă codul de etică conform declarației de la Helsinki și a fost aprobat de consiliul de conducere al Comitetului de Etică al Colegiului Medicilor din Galați. (Nr. 398/11.04.2024) (Anexa 1)

Informațiile de bază obținute în urma efectuării anamnezei au inclus: vârstă, sex, greutate, înălțime, mediul de proveniență, ocupație, și vechimea DZ. Folosind tensiometrul mecanic a fost măsurată TA sistolică și diastolică.

Pentru fiecare pacient s-a efectuat un examen oftalmologic complet ce a cuprins:

- determinarea acuității vizuale (AV) în sistem Snellen;
- determinarea refracției oculare cu auto refracto/keratometrul Unicos URK-800F;
- măsurarea presiunii intraoculare (PIO) cu ajutorul aplanotonometrului Goldman;
- biomicroscopia polului anterior și al polului posterior a fost executată cu ajutorul biomicroscopului Topcon și a lentilei Volk +78D;
- examen angio-OCT cu Topcon 3D Maestro 2.

5.1 PROTOCOL ANALIZE DE LABORATOR

Au fost determinate valorile serice ale următorilor parametri:

- glucoza;
- hemoglobina glicozilată (HbA1c);
- colesterol total;

- lipoproteine de înaltă densitate (HDL);
- lipoproteine cu densitate scăzută (LDL);
- colesterol restant (CR) calculat după formula: $CR = \text{Colesterol total} - LDL - HDL$;
- trigliceride (TG);
- uree;
- creatinină;
- acid uric;
- proteină C reactivă (PCR);
- viteza de sedimentare a hematiilor (VSH);
- fibrinogen;
- vitamina D.

Toate determinările au fost efectuate în cadrul laboratorului de analize medicale al Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sfântul Apostol Andrei” din Galați.

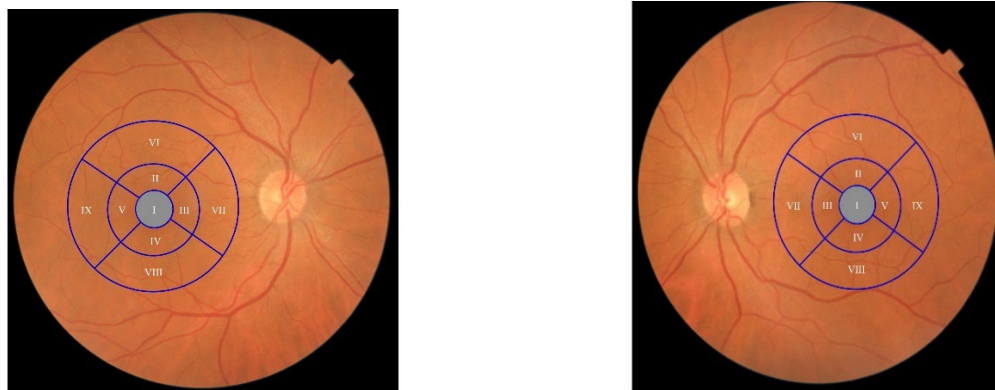
5.2 PROTOCOL ANGIO-OCT

Imaginile angio-OCT au fost achiziționate cu aparatul Topcon 3D Maestro 2, după dilatarea în prealabil a pupilei cu Tropicamidă 5mg/ml.

Personal am efectuat examinările tuturor pacienților incluși în studii, obținând imagini de la ambii ochi. Deoarece, la fiecare individ, există caracteristici structurale și vasculare retiniene similare între cei doi ochi, pentru evitarea rezultatelor fals pozitive, în cadrul studiilor a fost selectat pentru participare un singur ochi, și anume cel care a avut imagini cu o calitate superioară. Calitatea imaginii obținute este raportată de dispozitivul de angio-OCT prin măsurarea intensității semnalului. A fost selectat protocolul standard de 6x6mm pentru examinarea angio-OCT macular.

În cadrul acestui protocol prin aplicarea grilei standard ETDRS, aria maculară este divizată în 9 regiuni. Acestea sunt situate în interiorul a trei inele concetrice cu diametrul de 1, 3 și respectiv 6 mm. Inelul de 1 mm este denumit câmp retinian central. Inelele de 3 și 6 mm sunt situate la 3 și la 6 mm de primul inel, și sunt denumite zona parafoveală și respectiv zona perifoveală. Zonele parafoveale și perifoveale au fost subdivizate cu două linii diagonale, în 4 cadrane: superior, inferior, nazal și temporal (Fig. 5.1) [50], [51].

Sistemul de clasificare ETDRS bazat pe aplicarea grilei standard și pe recunoașterea subiectivă a leziunilor vasculare reprezintă standardul de aur pentru clasificarea RD [52].



Figură 5.1 Grila ETRD cu cele 9 regiuni analizate în protocolul macular de 6x6mm – ambii ochi (sursa: arhiva Secției de Oftalmologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sfântul Apostol Andrei” din Galați)

5.3 PROTOCOL ANALIZĂ STATISTICĂ

Analiza statistică a fost realizată cu ajutorul programului IBM SPSS Statistics 21. Datele au fost colectate folosind programul Excel 2019. Testele statistice utilizate în vederea efectuării analizei au fost:

- *Testul Mann Whitney U*
- *Testul Kruskal – Wallis H*
- *Testul Wilcoxon*
- *Testul t*
- *Testul Chi-Pătrat*
- *Indicatorul de corelație Spearman (ρ sau ρ_{ho})*
- Normalitatea distribuțiilor a fost stabilită cu ajutorul *testelor Kolmogorov-Smirnov* și *Shapiro-Wilk*, precum și prin analiză vizuală.

6. STUDIUL 1: ANALIZA IMPACTULUI FACTORILOR CLINICI ȘI PARACLINICI ASUPRA RETINEI LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP II FĂRĂ SEMNE DE RETINOPATIE DIABETICĂ

6.1 IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVE SPECIFICE

Factorii clinici și de laborator joacă un rol important în dezvoltarea și progresia RD, influențând severitatea afecțiunii. Parametrii precum nivelurile glicemiei, TA, profilul lipidic și alți markeri biologici sunt strâns corelați cu riscul de apariție a modificărilor retiniene. Înțelegerea acestora poate contribui la prevenirea sau la identificarea precoce a leziunilor retiniene, permițând un tratament mai eficient și o îmbunătățire a calității vieții pacienților cu RD.

Scopul acestui studiu este dezvoltarea unui model de evaluare a riscului pentru apariția modificărilor vasculare și structurale retiniene, la pacienții cu DZ tip II fără semne de RD.

Obiectivele specifice studiului au cuprins:

- descrierea indicatorilor demografici și analiza gradului de implicare al acestora asupra modificărilor retiniene, cu scopul identificării unor noi potențiali factori de risc pentru RD;
- analiza indicatorilor clinici, de laborator cu evaluarea corelațiilor dintre aceștia și datele asupra statusului retinian, obținute cu ajutorul aparatului de angio-OCT;
- realizarea, cu ajutorul parametrilor obținuți, a unui scor de risc de dezvoltare a modificărilor subclinice de RD;
- crearea unui model de screening pentru pacienți.

6.2 MATERIAL ȘI METODĂ

Pacienții selectați pentru participarea în cadrul studiului au fost evaluați în cadrul secției de Oftalmologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sfântul Apostol Andrei” din Galați în perioada 2021-2022.

Pe baza criteriilor de includere și excludere, au fost selectați pentru participare în cadrul studiului un număr de 215 pacienți cu DZ tip II fără semne de RD. În funcție de prezența HTA aceștia au fost împărțiți în două loturi:

- un lot doar cu DZ tip II format din 128 de pacienți;
- un lot cu DZ tip II + HTA format din 87 de pacienți.

Separat, lotul de control format din subiecți clinic și paraclinic sănătoși a cuprins un număr de 48 de participanți.

Protocolul scorului de risc

Pentru îndeplinirea obiectivelor specifice acestui studiu am elaborat și calculat pentru pacienții analizați, un scor de risc al modificărilor retiniene, precursori RD. În formula de calcul al scorului de risc am introdus 14 parametri. Dintre aceștia unii sunt raportați și de alte studii de specialitate, ca fiind factori de risc pentru dezvoltarea RD: vârsta, vechimea DZ, TA, IMC, glicemia, profilul lipidic. Pe lângă acești factori de risc cunoscuți, am adăugat alți parametri noi precum: vitamina D, raportul LDL/HDL, gradul de angioscleroză retiniană și DVFC S.

Fiecare parametru a primit între 0 și 4 puncte în funcție de anumite clasificări conform tabelului VI.1. Punctajul total a avut valori cuprinse între 0 și 40. După ce am punctat fiecare parametru inclus în modul de calcul al scorului, am realizat o clasificare a acestuia, astfel: cei cu punctaj mai mic de 10 au fost încadrați cu risc scăzut, risc moderat au avut cei cu punctaje între 10-15, risc crescut cei între 16-25 iar risc foarte crescut cei cu punctaje între 26-40.

Pornind de la această clasificare a scorului de risc am elaborat o schemă de screening, prezentată în tabelul VI.1.

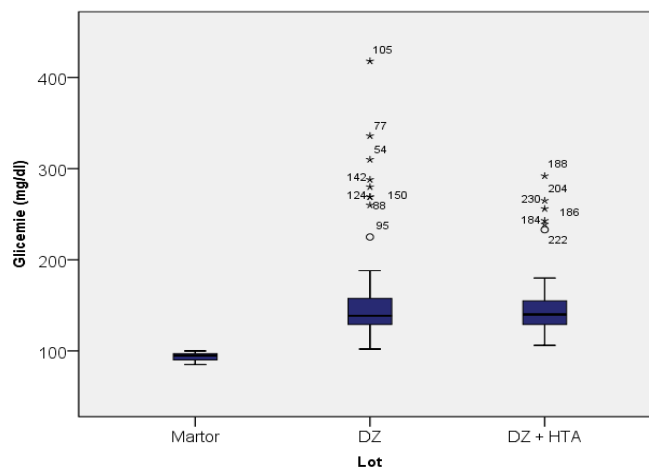
Tabel VI.1 Screening-ul recomandat în funcție de scorul de risc

Scor de risc	Punctaj	Screening-ul recomandat
Risc scăzut	<10	2 ani
Risc moderat	10-15	1 an
Risc crescut	16-25	6 luni- 1 an
Risc foarte crescut	26-40	6 luni

6.3 REZULTATE

6.3.1 ANALIZA PARAMETRIILOR GLICEMICI

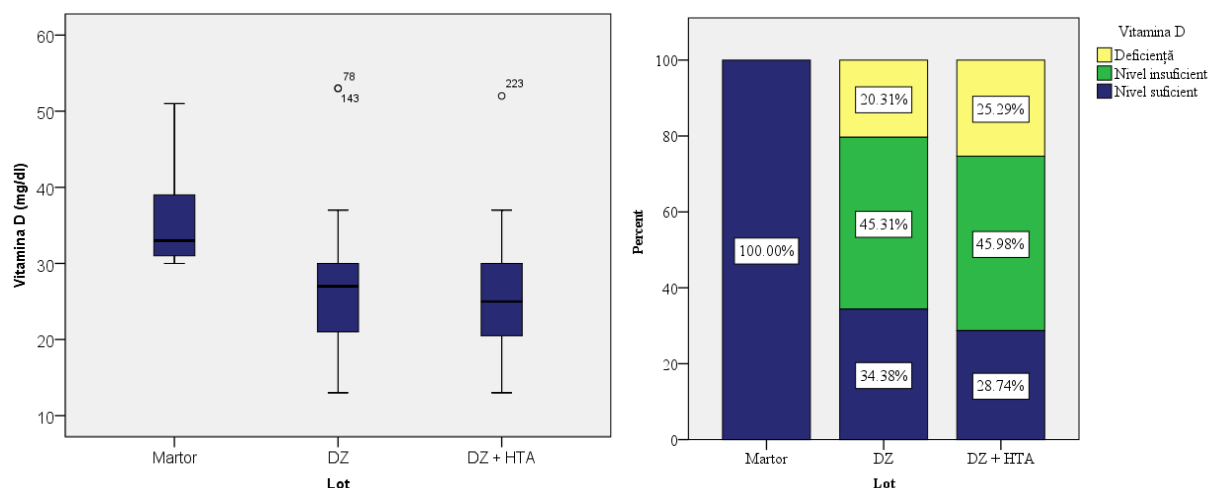
Aplicarea unui test Kruskal Wallis a indicat că pacienții din lotul martor au prezentat glicemii semnificativ mai scăzute comparativ cu pacienții din loturile cu DZ, respectiv cu DZ+HTA. Pacienții cu DZ și cei cu DZ+HTA au prezentat valori similare pentru glicemie. ($\chi^2=17.428$, $p\leq 0.001$).



Figură 6.1 Distribuția cazurilor în funcție de glicemie

6.3.2 VITAMINA D

În urma aplicării testului Chi-pătrat s-a remarcat că între nivelul vitaminei D și lotul din care face parte pacientul există o asociere semnificativă statistic, aceasta fiind una directă și de intensitate puternică ($\chi^2=74.349$, coef. Phi=0.532, coef. V a lui Cramer=0.376, $p\leq 0.001$). Acest test statistic, împreună cu reprezentarea grafică, ne arată faptul că pacienții cu diabet zaharat cu sau fără HTA asociată, au o tendință puternică de a prezenta valori semnificativ mai scăzute ale vitaminei D decât pacienții fără patologii. În privința pacienților diabetici nu s-au observat diferențe semnificative între lotul cu HTA și lotul fără HTA, aceștia prezentând niveluri similare ale vitaminei D ($p=0.579$).

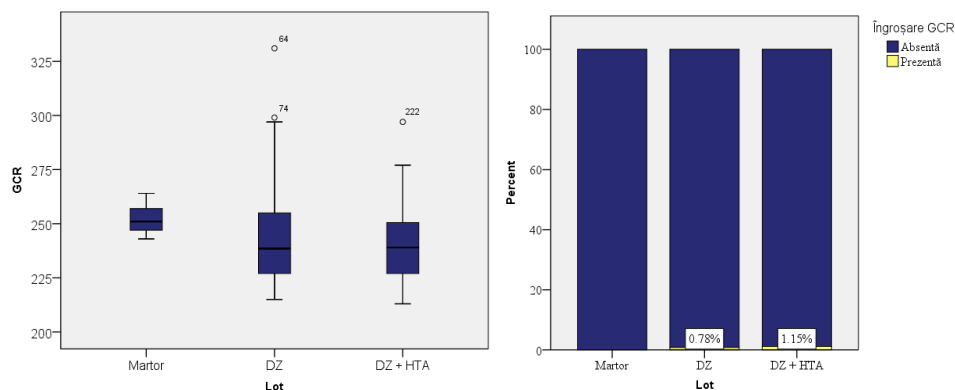


Figură 6.2 Distribuția cazurilor în funcție de nivelul vitaminei D

6.3.3 ANALIZA PARAMETRIILOR RETINIENI MĂSURĂȚI CU ANGIO-OCT

Grosimea centrală a retinei (GCR)

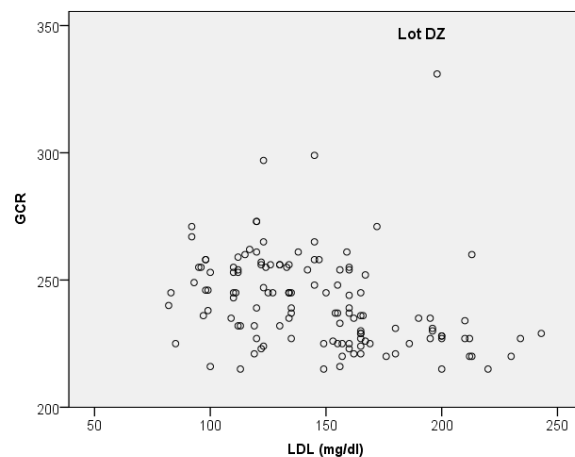
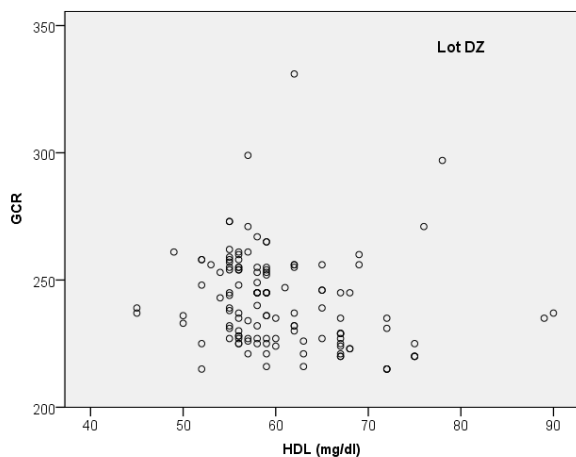
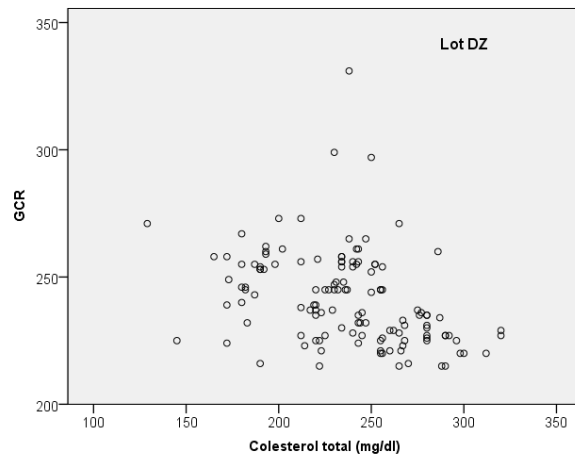
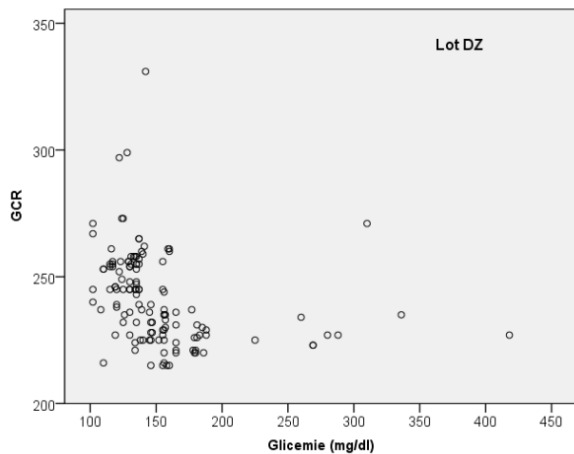
Distribuția GCR nu a fost similară în toate loturile, așa cum reiese din analiza vizuală a figurii 6.54. Diferențele de grosime dintre cele 3 grupuri au fost semnificative statistic, $\chi^2(2)=29.094$, $p \leq 0.001$. Mai apoi, au fost aplicate comparații pereche folosind procedura Dunn cu o corecție Benferroni pentru a realiza comparații multiple. Analiza post-hoc a stabilit diferențe semnificative statistic în ceea ce privește GCR între pacienții cu DZ (rang 121.92) și cei din lotul martor (rang 185.34) ($p \leq 0.001$), precum și între GCR a pacienților cu DZ+HTA (rang 117.40) și a celor din lotul martor ($p \leq 0.001$), dar nu și între GCR a pacienților cu DZ și DZ+HTA ($p=0.668$). Acest test statistic ne indică faptul că GCR a pacienților cu DZ, respectiv a celor cu DZ+HTA, diferă semnificativ de GCR a pacienților fără patologii (normali), dar că GCR a celor cu DZ+HTA nu diferă semnificativ statistic de a celor cu DZ.

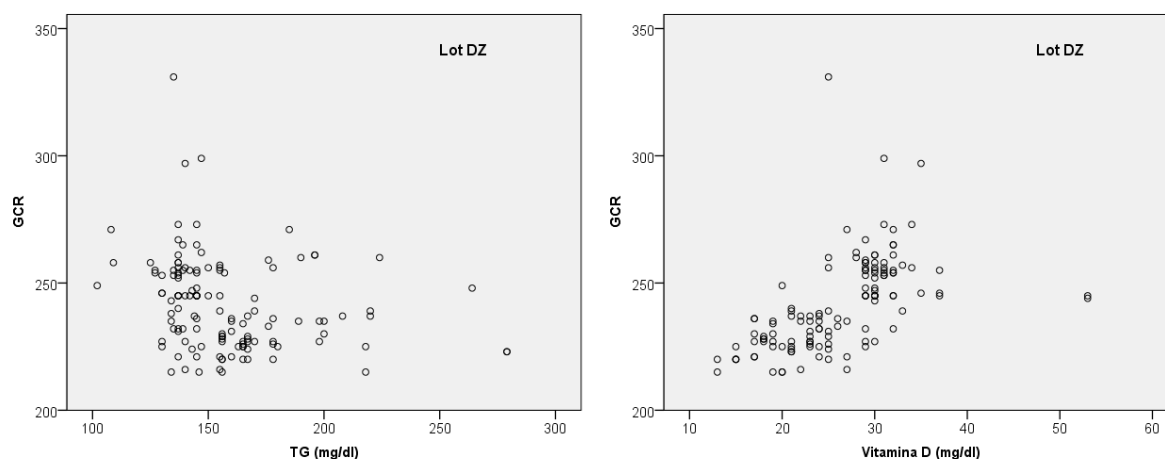


Figură 6.3 Distribuția cazurilor în funcție de GCR

În privința GCR, la pacienții cu DZ s-au remarcat următoarele:

- asocierea indirectă și de intensitate puternică între GCR și glicemie, în sensul că GCR a fost mai scăzută la pacienții cu glicemii mai ridicate ($r_s = -0.529$, $p \leq 0.001$);
- pe măsură ce parametrii lipidici, aici incluzând colesterolul total, HDL-ul, LDL-ul, și raportul LDL/HDL au avut valori mai crescute, GCR a prezentat o tendință ușoară de scădere (colesterol total: $r_s = -0.444$, $p \leq 0.001$, HDL: $r_s = -0.318$, $p \leq 0.001$, LDL: $r_s = -0.434$, $p \leq 0.001$, raport LDL/HDL: $r_s = -0.305$, $p \leq 0.001$);
- o corelație semnificativă statistic, directă și de intensitate foarte puternică între GCR și nivelul vitaminei D. Astfel, GCR este mai crescută la pacienții cu niveluri crescute ale vitaminei D ($r_s = 0.708$, $p \leq 0.001$);

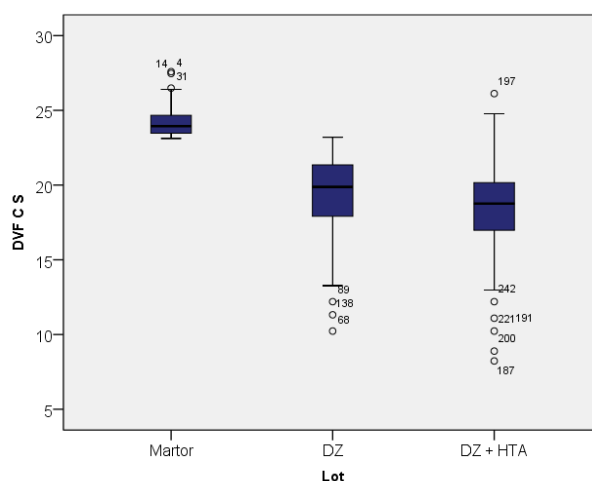




Figură 6.4 Corelații între GCR și alți parametri în lotul DZ

Densitatea vasculară foveală centrală superficială

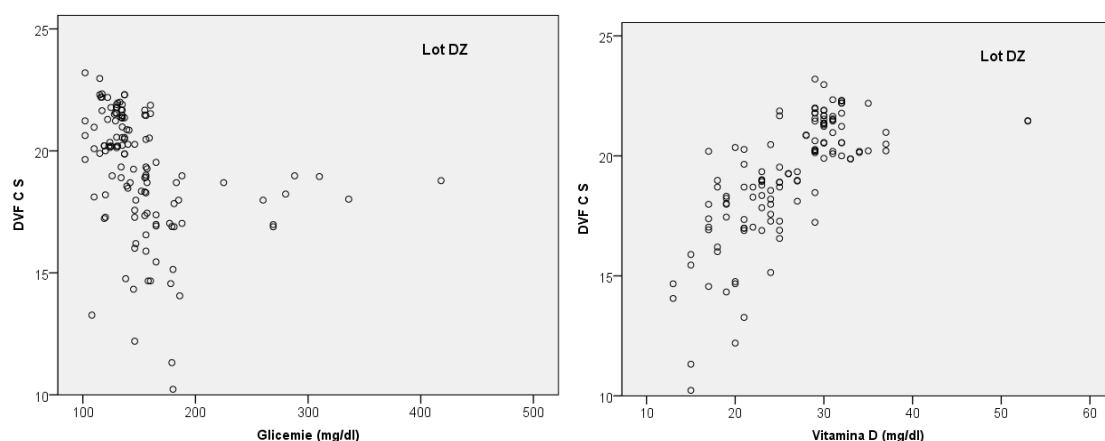
Pentru a determina dacă există diferențe ale DVC S între cele 3 loturi de pacienți a fost aplicat testul Kruskal-Wallis H. Distribuția DVFC S nu a fost similară în toate grupurile, așa cum reiese din verificarea vizuală. Diferențele de DV dintre cele 3 grupuri au fost semnificative statistic ($\chi^2(2)=15.051$, $p \leq 0.001$). Testele statistice ne indică faptul că densitatea vasculară centrală a pacienților cu DZ, respectiv a celor cu DZ+HTA, diferă semnificativ de DVFC S a pacienților fără patologii dar că DVFC S a celor cu DZ+HTA nu diferă semnificativ statistic de a celor cu DZ.



Figură 6.5 Distribuția cazurilor în funcție de DVFC S

În ceea ce privește DVFC S la pacienții cu DZ s-au remarcat următoarele aspecte:

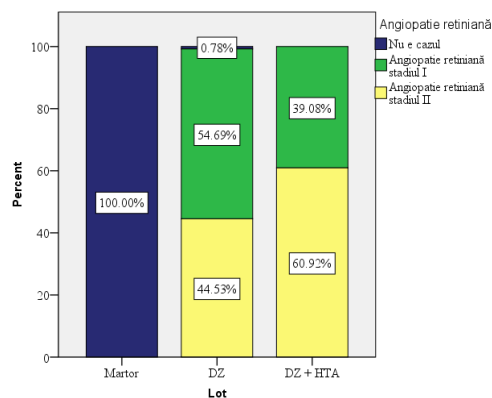
- asocierea indirectă și de intensitate puternică între DVFC S și glicemie, în sensul că DVFC S era puternic mai scăzută la pacienții cu glicemii mai ridicate ($r_s = -0.561$, $p \leq 0.001$), asociere remarcată și în lotul DZ+HTA;
- o corelație semnificativă statistic, directă și de intensitate foarte puternică între DVFC S și nivelul vitaminei D. DVFC S este mai crescută la pacienții cu niveluri normale ale vitaminei D ($r_s = 0.765$, $p \leq 0.001$). Aceeași creștere a DVFC S direct proporțională cu nivelul vitaminei D se înregistrează și la pacienții diabetici ce asociază HTA;



Figură 6.6 Distribuția cazurilor cu DZ în funcție de DVFC S și de alți parametri cu care se asociază semnificativ statistic

6.3.4 ANGIOPATIA RETINIANĂ (ASR)

Aplicarea unui test Chi-pătrat a indicat că între prezența patologiilor asociate și prezența angiopatiei retiniene există o asociere semnificativă statistic, aceasta fiind una directă și de intensitate foarte puternică ($\chi^2 = 262.968$, coef. Phi=1.00, coef. V a lui Cramer=0.707, $p \leq 0.001$).



Figură 6.7 Distribuția cazurilor de angiopatie retiniană, pe loturi

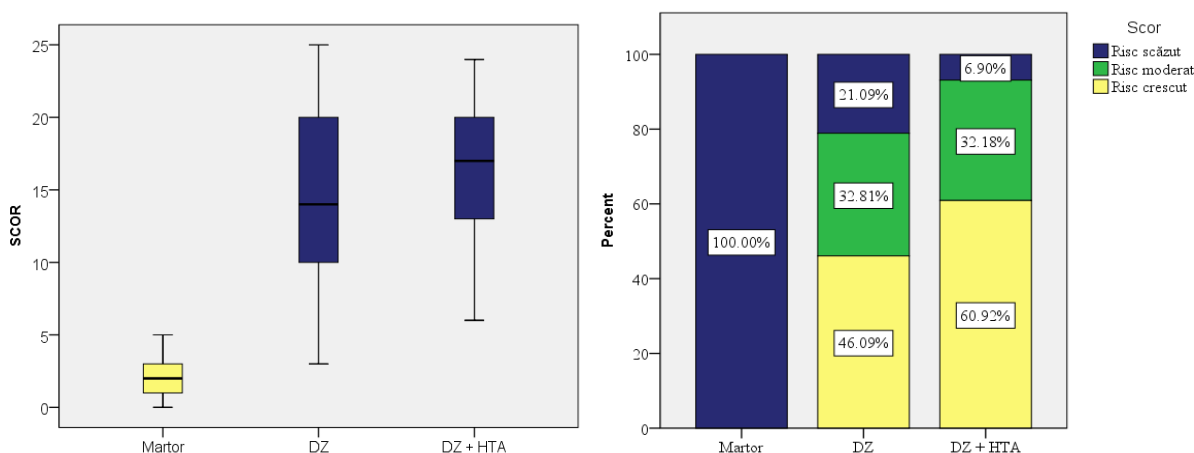
A fost efectuată o regresie logistică pentru a stabili efectele parametrilor vârstă, sex, vechimea diabetului, IMC, prezența HTA, glicemia, controlul diabetului, nivelul trigliceridelor, nivelul vitaminei D și colesterolul total asupra probabilității ca pacienții diabetici să înregistreze o agravare a angiopatiei retiniene de la stadiul I la stadiul II. Modelul de regresie logistică a fost semnificativ statistic, $\chi^2_{(10)} = 153.644$, $p < 0.0005$. Modelul a explicat 68.3% din varianța angiopatiilor retiniene (conform indicelui Nagelkerke R^2) și a clasificat corect 86% din cazuri. Sensibilitatea a fost de 89.1%, specificitatea a fost de 82.7%. Dintre cele zece variabile predictive incluse în analiză, doar trei au fost semnificative statistic: glicemia, controlul diabetului și nivelul vitaminei D.

Comparativ cu pacienții cu un control bun al diabetului, cei cu un control slab au avut șanse de 6.04 ori mai mari de a prezenta o agravare a angiopatiei retiniene (de la stadiul I la stadiu II), iar cei cu un control foarte slab al diabetului au avut șanse de 14.14 ori mai mari de agravare. Creșterea glicemiei a fost asociată cu o probabilitate crescută de agravare a angiopatiei retiniene. Creșterea cu o unitate a glicemiei a fost asociată cu o sporire a șanselor de agravare a angiopatiei cu 3.3%. În schimb, creșterea nivelului vitaminei D a fost asociată cu o reducere a probabilității agravării angiopatiei retiniene. Astfel, pentru o creștere cu o unitate a vitaminei D a fost asociată cu o reducere a șanselor de agravare cu aproximativ 12%.

6.3.5 SCORUL DE RISC

Subiecții incluși în studiu au prezentat un scor cuprins între 0 și 25, cu o valoare medie de 13.09 (deviația standard 6.92; CI: [12.25; 13.93]) și o valoare mediană de 14. Conform clasificării, 30.80% dintre pacienți au obținut un risc scăzut ($n=81$), 26.62% un risc moderat ($n=70$), respectiv 42.59% un risc crescut ($n=112$). Nu au fost cazuri care să prezinte risc foarte crescut.

Aplicarea unui test Chi-pătrat a indicat că între scor și lotul din care face parte pacientul există o asociere semnificativă statistic, aceasta fiind una directă și de intensitate puternică ($\chi^2=138.001$, coef. Phi=0.724, coef. V a lui Cramer=0.512, $p \leq 0.001$). Acest test statistic, împreună cu reprezentarea grafică, ne indică faptul că pacienții cu patologii (DZ, respectiv cu DZ+HTA) au o tendință puternică de a prezenta risc semnificativ mai crescut decât pacienții fără patologii. De asemenea, s-a remarcat și faptul că dintre pacienții diabetici, cei care prezentau HTA aveau asociată o tendință ușoară de a prezenta riscuri mai crescute comparativ cu diabeticii fără HTA (coef. Phi=0.205, $p=0.011$).



Figură 6.8 Distribuția scorurilor de risc în funcție de patologia asociată

6.4 DISCUȚII

6.4.1 DISCUȚII ASUPRA PARAMETRILOR GLICEMICI

Lotul martor a prezentat valori strict în limitele normale, în timp ce pacienții cu diabet zaharat tip II (DZ), respectiv DZ asociat hipertensiunii arteriale (DZ+HTA), au înregistrat valori semnificativ mai mari. Analiza statistică ($\chi^2=121.918$, $p\leq 0.001$) susține existența unor diferențe relevante clinic. Se poate afirma că prezența HTA la pacientul diabetic este asociată cu o agravare a nivelului HbA1c. Aceste constatări sunt susținute de literatura recentă, care arată că o proporție semnificativă a pacienților cu DZ tip II nu reușesc să atingă țintele glicemice recomandate, ceea ce crește riscul de complicații cardiovasculare [53].

În cadrul studiului, pacienții cu DZ+HTA au prezentat un control glicemic semnificativ mai deficitar comparativ cu cei cu DZ izolat ($\chi^2=13,858$, $p\leq 0.001$). Doar 25,29% dintre pacienții cu DZ+HTA aveau un control bun al diabetului, comparativ cu 50% în lotul DZ. Studiile recente arată o asociere strânsă între HTA și un control mai slab al glicemiei, sugerând o interdependență negativă între cele două afecțiuni [54], [55]. Valorile HbA1c $\geq 6.5\%$ sunt recunoscute drept predictor ai complicațiilor micro- și macrovasculare în rândul pacienților diabetici. În acest studiu, proporția de pacienți cu HbA1c peste limita recomandată (7%) a fost mai mare în lotul DZ+HTA (75,96%) decât în lotul DZ (47,66%). Această observație este în concordanță cu dovezile științifice care arată o corelație directă între valorile crescute ale HbA1c și riscul de boli cardiovasculare sau deces prematur [53], [56].

6.4.2 DISCUȚII LEGATE DE VITAMINA D

Testele statistice efectuate au pus în evidență o asociere puternică între nivelul vitaminei D și grupul din care face parte pacientul. Analiza statistică indică faptul că pacienții cu diabet cu sau fără HTA asociată, au tendința de a avea valori semnificativ mai scăzute ale vitaminei D comparativ cu subiecții sănătoși. Între loturile cu DZ nu au fost identificate diferențe semnificative, nivelurile vitaminei D fiind similare. Rezultate asemănătoare au fost publicate într-un review în care au fost selectate 13 studii cu modele variate, în care s-a identificat o asociere semnificativă între deficiența de vitamina D și dezvoltarea diabetului de tip I și II [57]. Astfel, atât în studiile experimentale cât și în cele epidemiologice deficitul de vitamina D a fost legat de eliberarea mai scăzută de insulină, de rezistența la insulină și de prezența diabetului de tip II [58].

6.4.3 DISCUȚII ASUPRA PARAMETRILOR RETINIENI

Discuții legate de GCR

Între loturi se observă astfel o scădere constantă a parametrului GCR, testul Kruskal-Wallis H indicând că pacienții fără patologii au înregistrat valori semnificativ mai crescute decât cei cu DZ sau DZ+HTA, loturile de pacienții cu patologii (DZ vs. DZ+HTA) având valori similare ale GCR. ($\chi^2=29.094$, $p\leq 0.001$). Această tendință la subțiere a GCR a fost identificată și în studiul realizat de Harwal și colab. în care au fost incluși 440 de ochi provenind de la 220 de subiecți, împărțiți în două grupuri: unul ce a inclus pacienți cu DZ tip II fără semne de RD și unul în care au fost incluși subiecți normali fără comorbidități sistemice sau oculare. În acest studiu GCR a fost de $216,69 \pm 2,06 \mu\text{m}$ în grupul cu DZ tip II și $237 \pm 1,26 \mu\text{m}$ în grupul de subiecți normali [59].

În cadrul acestui studiu am analizat relația dintre GCR și controlul diabetului raportat prin nivelul HbA1c. Am identificat o scădere a valorilor GCR pe măsură ce controlul diabetului a fost mai slab, deci HbA1c a avut valori mai mari. Studiul realizat de Jiang și colab. au raportat rezultate similare, indicând o scădere a grosimii retinei în zonele centrale și temporale la pacienții cu DZ tip II fără semne de RD. S-a constatat de asemenea că un nivel ridicat al HbA1c a fost asociat cu o retină mai subțire în zona temporală perifoveală [50].

Există de asemenea studii ale căror rezultate sunt în contradicție cu cele obținute în studiul de față. Alți cercetători au identificat o tendință spre creștere a GCR la persoanele cu DZ tip II și RD și au stabilit o corelație pozitivă între grosimea maculară și nivelul HbA1c [60]–[62]. Cel mai frecvent studiile care au raportat o scădere a GCR, aici incluzând și studiul personal, au avut eșantioane de pacienți cu DZ tip II dar fără semne de RD sau cu RD minimă. În schimb studiile

cele care au evidențiat îngroșări ale retinei au fost efectuate preponderent pe eșantioane cu DZ ce aveau stadii moderat-severe de RD.

Pe baza rezultatelor obținute în cadrul acestui studiu și al studiilor anterioare putem emite ipoteza că procesele neurodegenerative manifestate prin subțierea retinei au loc înainte de modificările vasculare, care de obicei se asociază cu o îngroșare a retinei, și că aceste modificări degenerative apar încă din stadiile preclinice ale RD.

Tot o tendință moderată de scădere a GCR a fost asociată cu prezența dislipidemiei, manifestată prin valori crescute ale colesterolului total, LDL-ului și TG. Rezultate similare au avut și Karaca și colab. precum și SH New și colab., ei raportând o grosime redusă a maculei la pacienții cu sindrom metabolic comparativ cu lotul martor [63], [64].

Discuții legate de DVFC S

Rezultatele testelor statistice efectuate în cadrul studiului arată că DVFC S a pacienților cu DZ și DZ+HTA este semnificativ mai mică față de DVFC S a pacienților din lotul de control. De asemenea, pentru cele două loturi de diabetici s-a remarcat o asociere indirectă și de intensitate puternică între DVFC S și glicemie sau HbA1c. Astfel, cei care au prezentat glicemii sau HbA1c crescute au avut modificări retiniene în sensul scăderii DVFC S.

De asemenea sunt studii care au rezultate echivalente cu cele prezentate în această cercetare, în care s-a arătat că DVFC S scade chiar și la pacienții cu DZ fără semne de RD, indicând faptul că reducerea DV poate fi un semn precoce al RD [65], [66].

Pornind de la concluziile numeroaselor studii care au stabilit că pacienții diabetici care au niveluri mai reduse ale vitaminei D prezintă un risc crescut de dezvoltare RD, am analizat tipul de relație dintre vitamina D și DVFC S [67]–[69]. A fost identificată o corelație directă și foarte puternică în intensitate între DVFC S și nivelul seric al vitaminei D. Astfel, pentru cele două loturi de diabetici, cu cât vitamina D avea valori mai mici cu atât și DVFC S era mai mică.

6.4.4 DISCUȚII LEGATE DE ANGIOPATIA RETINIANĂ

Având în vedere asocierile semnificative statistic dintre gradul angiopatiei retiniene și mulți parametri clinici și paraclinici, am realizat un model de regresie logistică pentru evaluarea impactului acestor factori asupra riscului de agravare a angiopatiei retiniene. Acest model de regresie logistică a arătat că pacienții cu un control slab și foarte slab al diabetului au avut un risc de 6,04 și respectiv de 14,14 ori mai mare de agravare a angiopatiei retiniene, iar creșterea glicemiei cu o unitate a determinat creșterea riscului de progresie a angiopatiei cu 3,3%. În schimb

creșterea tot cu o unitate a vitaminei D a fost asociată cu reducerea riscului de agravare a angiopatiei cu aproximativ 12%.

6.4.5 DISCUȚII LEGATE DE SCORUL DE RISC

Numeroase studii au arătat că vârsta, sexul, durata diabetului, IMC, prezența HTA, dislipidemia reprezintă factori de risc pentru retinopatia diabetică [70]–[72].

Pentru calcularea scorului de risc pentru fiecare lot în parte au fost luate în calcul următoarele date: vârsta, vechimea bolii, IMC, vitamina D, TA, parametrii glicemici, parametrii lipidici, DVFC S și stadiul angiopatiei retiniene. Scorul elaborat a avut valori cuprinse între 0 și 40, cei cu punctaje între 16-25 și 26-40 fiind încadrați cu risc crescut, respectiv foarte crescut de a dezvolta în timp RD. Pacienții incluși în studiu au avut un scor între 0 și 25, media fiind de 13,09. Din cei 263 de pacienți studiați, 30.80% au avut un risc scăzut, obținând un punctaj mai mic de 10, 26,62% au prezentat un risc moderat cu punctaje între 10 și 15, iar 42,59% au avut un risc crescut cu punctaje între 16 și 25. Nu au existat pacienți care să aibă risc foarte crescut.

Privitor la repartiția pe loturi s-a observat o creștere a scorului de risc pe măsură ce se asociază mai multe patologii. Astfel, pacienții din lotul martor au avut scoruri cuprinse între 0 și 5, cu o valoare medie de 2.19, cei din lotul cu DZ au prezentat un scor între 3 și 25 cu o valoare medie de 14,8 iar cei din lotul cu DZ+HTA au avut valori ale scorului între 6 și 24 cu o medie de 16,49. Pentru lotul cu DZ s-a menținut repartiția pe sexe, bărbații din lot prezentând scoruri mai crescute comparativ cu femeile. Valori mai crescute ale scorului de risc au obținut și bărbații din lotul cu DZ+HTA, doar că, spre deosebire de lotul cu DZ, aceste diferențe nu sunt semnificative din punct de vedere statistic.

7. STUDIUL 2: INTEGRAREA INTELIGENȚEI ARTIFICIALE ÎN ANALIZA PARAMETRILOR RETINIENI LA PACIENTUL CU DIABET ZAHARAT TIP II FĂRĂ SEMNE DE RETINOPATIE DIABETICĂ

7.1 IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVE SPECIFICE

În ultimii ani progresele tehnologice au permis încorporarea modelelor de deep learning (DL) și în sfera oftalmologiei. Modele bazate pe învățarea profundă au adus îmbunătățiri semnificative în acuratețea segmentării imaginilor utilizate în diagnosticarea afecțiunilor retiniene. Aceste tehnici au permis o mai bună identificare a structurilor retiniene și o mai mare precizie în detectarea anomaliilor, contribuind astfel la avansarea diagnosticării și totodată la eficientizarea tratamentului [73], [74].

Scopul acestui studiu este extragerea parametrilor zonei foveale avasculare (FAZ) pe baza imaginilor angio-OCT și analiza acestora în vederea identificării modificărilor preclinice ale RD.

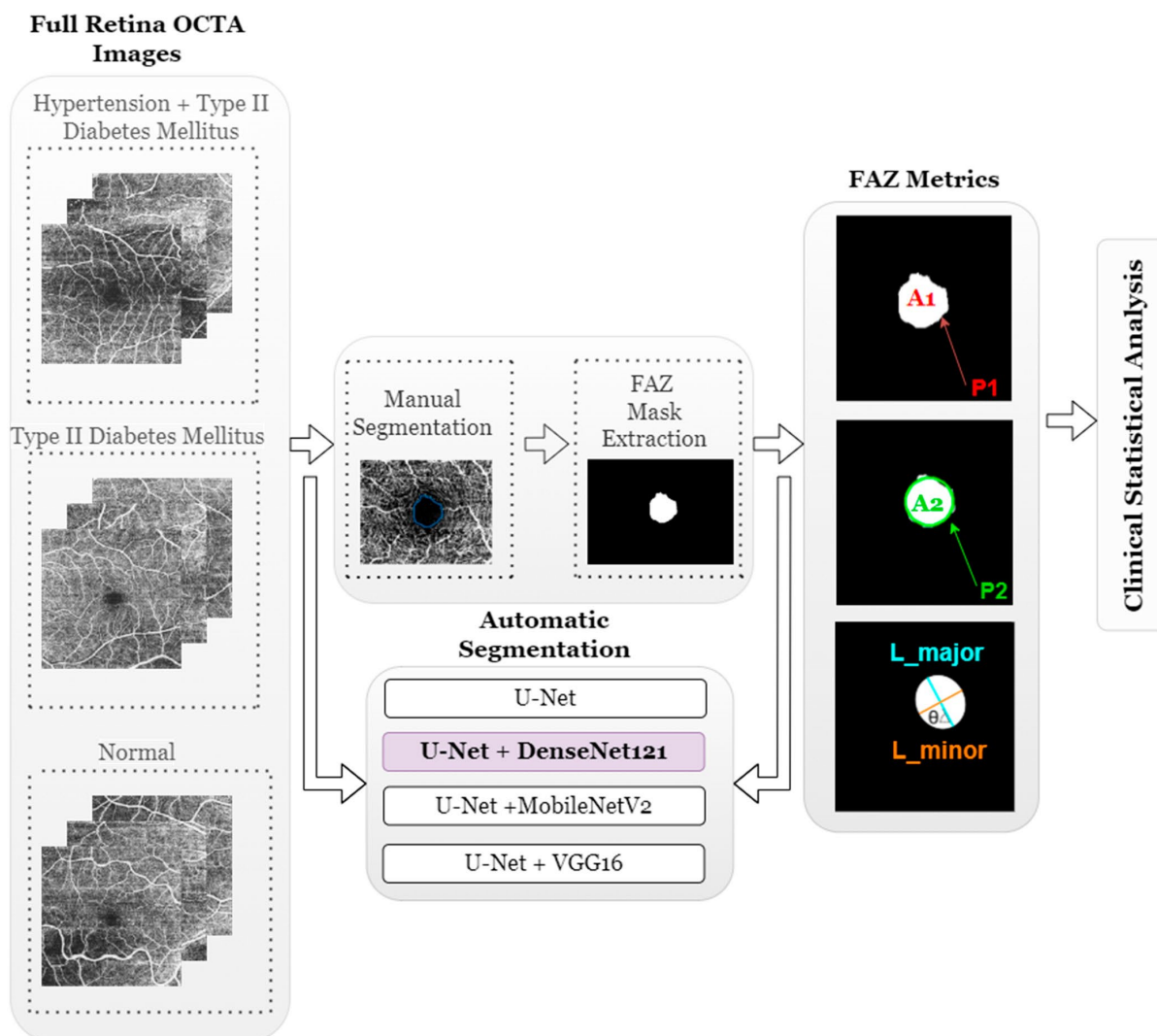
Obiectivele specifice acestui studiu au fost:

- extragerea parametrilor FAZ cu ajutorul unui algoritm bazat pe Python;
- analiza parametrilor FAZ precum: perimetrul, aria, perimetrul cercului echivalent, indicele de acircularitate, axa majoră și minoră a cercului echivalent, raportul axelor și unghiul FAZ-ului;
- corelarea parametrilor FAZ cu datele clinice, de laborator precum și cu alți parametri măsurați în mod automat de aparatul de angio-OCT, în vederea identificării unor noi posibili factori de risc implicați în patogenia RD;
- utilizarea unor modele de deep learning pentru realizarea automată a segmentării zonei foveale avasculare, în vederea posibilității de a le implementa în viitor, în cadrul tehnicilor de screening ale RD.

7.2 MATERIAL ȘI METODĂ

În vederea îndeplinirii scopului și obiectivelor specifice acestui studiu, am desfășurat o colaborare cu ingineri specializați în inteligență artificială din cadrul Departamentului de Informatică și Tehnologia Informației, precum și al Departamentului de Electronică și Telecomunicații ale Universității „Dunărea de Jos” din Galați.

Studiul de față propune un cadru metodologic bazat pe un algoritm al limbajului de programare Python, destinat extragerii măștilor binare și a principalilor parametri morfometrici ale FAZ, din imaginile obținute cu angio-OCT. În plus, au fost evaluate patru modele avansate de deep learning, pentru a facilita generarea automată a măștilor binare ale FAZ (Fig. 7.1)[75].



Figură 7.1 Diagrama cadrului metodologic propus (Sursa: G. Totolici, M. Miron, and A. L. Culea-Florescu, "Automatic Segmentation and Statistical Analysis of the Foveal Avascular Zone," Technologies, vol. 12, no. 12, 2024, doi: 10.3390/technologies12120235 [75])

Colectarea datelor

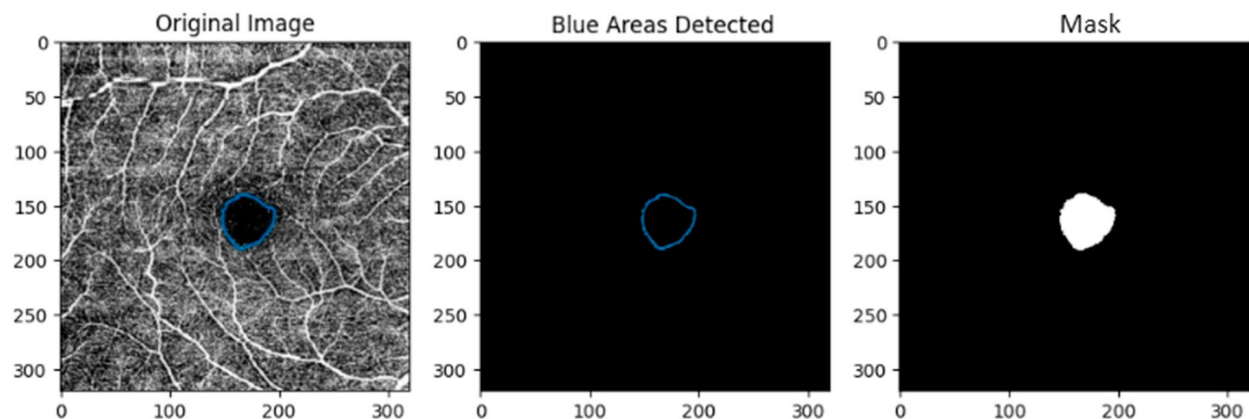
Inițial, am utilizat baza de date folosită la realizarea primului studiu din cadrul acestei lucrări. Softul aparatului de angio-OCT Topcon 3D Maestro 2 generează imagini separate de la nivelul retinei superficiale, profunde, coriocalpării și pentru întreaga retină (full retina). Pentru acest studiu au fost analizate imaginile de "full retina" de la cei 263 de pacienți înrolați în primul

studiu. Pacienții a căror imagini de ”full retina” au avut un semnal slab sau care au prezentat artefacte, au fost excluși. În urma analizei imaginilor și a aplicării criteriilor de excludere au rămas 236 de pacienți distribuiți astfel:

- lotul martor - 42 de pacienți;
- lotul cu DZ tip II – 112 pacienți;
- lotul cu DZ+HTA – 82 pacienți.

Segmentarea manuală și extragerea măștilor binare

Pentru a asigura precizia extragerii metricilor FAZ și generării măștilor binare, personal am analizat și am trasat conturul FAZ. Ulterior, conturul FAZ evidențiat într-o culoare albastră distinctă este detectat cu ajutorul unui algoritm bazat pe Python (versiunea 3.10.12–OpenCV, Numpy, Matplotlib and Pandas Libraries) iar măștile binare sunt generate (Fig. 7.2) [75].



Figură 7.2 Schema de extragere a măștii de referință a FAZ (Sursa: G. **Totolici**, M. Miron, and A. L. Culea-Florescu, “Automatic Segmentation and Statistical Analysis of the Foveal Avascular Zone,” Technologies, vol. 12, no. 12, 2024, doi: 10.3390/technologies12120235 [75])

Modelele de deep learning

Pentru automatizarea integrală a procesului de extragere a zonei avasculare foveale (FAZ), a fost evaluată performanța a patru modele de învățare profundă: U-Net, o variantă U-Net cu DenseNet121, o variantă U-Net cu MobileNetV2 și o variantă U-Net cu VGG16.

Pentru îmbunătățirea setului de date utilizat în cadrul procesului de antrenare și evaluare a modelelor de deep learning, s-au aplicat tehnici de augmentare a datelor folosind funcții Open CV în Python, inclusiv rotații de 30° și 60° atât în sensul acelor de ceas, cât și în sens invers, precum și redimensionarea imaginilor la dimensiunea de 224x224 pixeli. Setul inițial de 236 imagini angi-OCT ale retinei a fost extins la 672 de cazuri, incluzând 42 de imagini de la pacienți sănătoși,

357 de imagini de la pacienți cu DZ tip II și 273 de imagini de la pacienți diagnosticați atât cu DZ de tip II, cât și cu HTA. Acest set de date extins oferă o bază mai solidă pentru analiza imagistică a retinei, permițând o mai bună diferențiere între cazurile sănătoase și cele afectate de DZ și HTA. Setul de date a fost divizat în proporție de 80/20, alocând 80% pentru instruire și validare și 20% pentru testare, astfel încât modelul să fie antrenat pe un volum suficient de date, menținând totodată un set de testare independent pentru evaluarea performanței și capacității de generalizare.

Pentru a evalua capacitatea rețelelor neuronale de a segmenta zona FAZ, le-am analizat performanța pe setul de date de testare folosind 3 parametri:

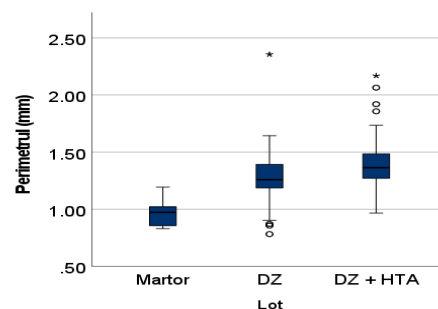
- **Acuratețea pixelilor**
- **Indicele Jaccard sau Intersecție peste Unire (IoU)** este o măsură a suprapunerii dintre o predicție și adevărul de bază (ground truth), utilizată în probleme de segmentare și detectare a obiectelor [75]–[78].
- **Coeficientul de zaruri (Dice Coefficient)**, este o altă metrică utilizată pentru a evalua suprapunerea dintre segmentarea prezisă și adevărul de bază, fiind mai sensibilă la regiuni mici comparativ cu IoU [75]–[78].

7.3 REZULTATE

7.3.1 PERIMETRUL FAZ

Perimetrul FAZ

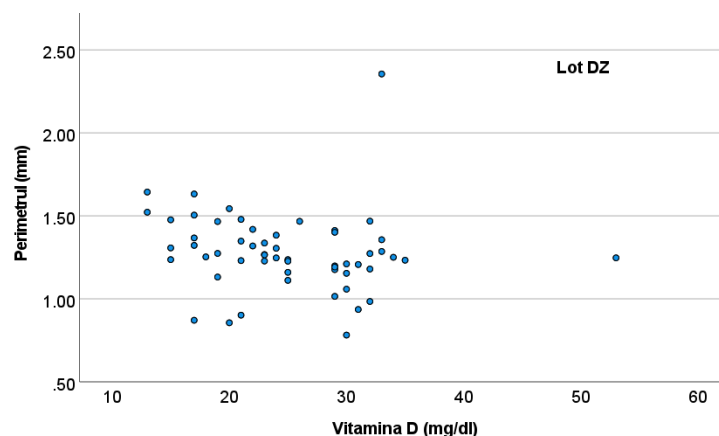
S-a utilizat testul Kruskal-Wallis H pentru a determina dacă există diferențe ale perimetrului între cele 3 loturi de pacienți. Perimetrele pacienților din cele 3 grupuri au diferit semnificativ statistic, $\chi^2=83.944$, $p\leq 0.001$. Acest test statistic ne indică faptul că perimetrul pacienților analizați diferă semnificativ între toate cele 3 loturi, mai precis acesta crește cu cât pacientul are mai multe patologii (DZ, respectiv DZ+HTA)



Figură 7.3 Distribuția pacienților cu DZ în funcție de perimetrul FAZ

Corelația dintre perimetrul FAZ și vitamina D

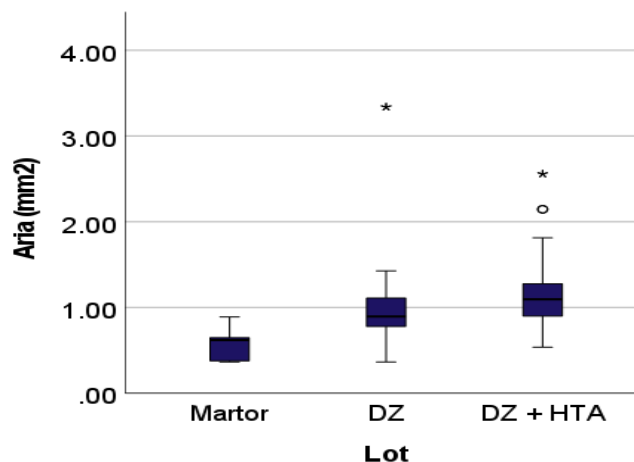
A fost măsurat un coeficient de corelare Spearman pentru a evalua relația dintre perimetrul FAZ și nivelul vitaminei D la pacienții cu DZ. Reprezentarea grafică indică o relație monotonă. Există o corelație indirectă și moderată ca intensitate între perimetrul FAZ și vitamina D, $r_s = -0.311$, $p = 0.001$. Astfel, la cazurile studiate, un nivel mai scăzut al vitaminei D este asociat cu un perimetru mai mare.



Figură 7.4 Distribuția cazurilor în funcție de perimetrul FAZ și de vitamina D în lotul cu DZ

7.3.2 ARIA FAZ

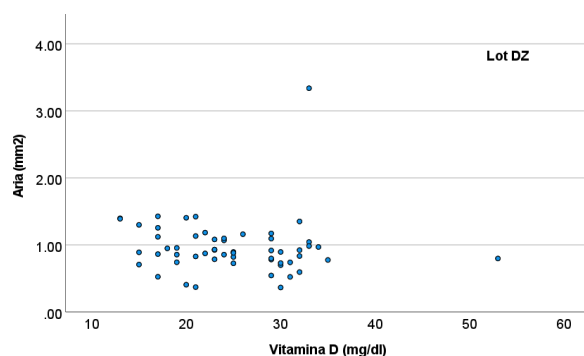
Testul Kruskal-Wallis H a arătat că ariile pacienților din cele 3 grupuri au fost diferite semnificativ statistic, $\chi^2 = 76.401$, $p \leq 0.001$. Acest test statistic ne indică faptul că aria FAZ diferă semnificativ între toate cele 3 loturi de pacienți analizați, mai precis aceasta crește cu cât pacientul are mai multe patologii (DZ sau DZ+HTA).



Figură 7.5 Distribuția cazurilor în funcție de aria FAZ

Corelația dintre aria FAZ și vitamina D

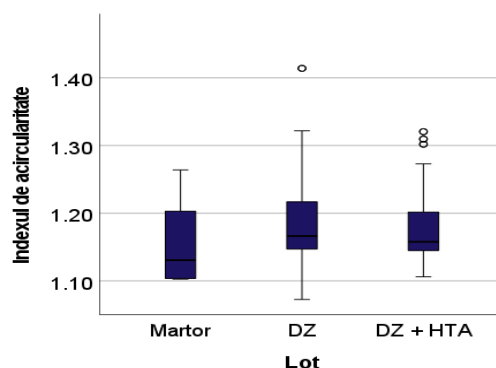
În urma calculării coeficientului de corelare Spearman pentru a evalua relația dintre arie și nivelul vitaminei D la pacienții cu DZ, s-a stabilit că există o corelație indirectă și de intensitate slabă între arie și vitamina D, $r_s = -0.221$, $p = 0.019$. Astfel, la pacientul diabetic, un nivel mai scăzut al vitaminei D este asociat cu o arie mai mare.



Figură 7.6 Distribuția cazurilor în funcție de aria FAZ și de vitamina D în lotul cu DZ

7.3.3 INDEXUL DE ACIRCULARITATE (IA)

Indicele de acircularitate a prezentat valori similare din punct de vedere statistic în toate cele 3 loturi de pacienți, însă s-a observat o scădere ușoară a valorilor acestuia în rândul pacienților normali.

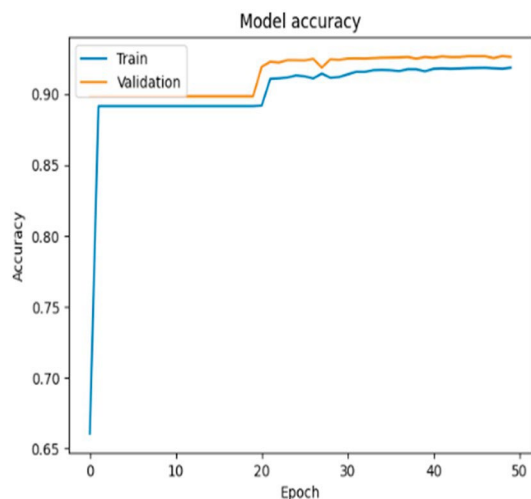


Figură 7.7 Distribuția cazurilor în funcție de indexul de acircularitate

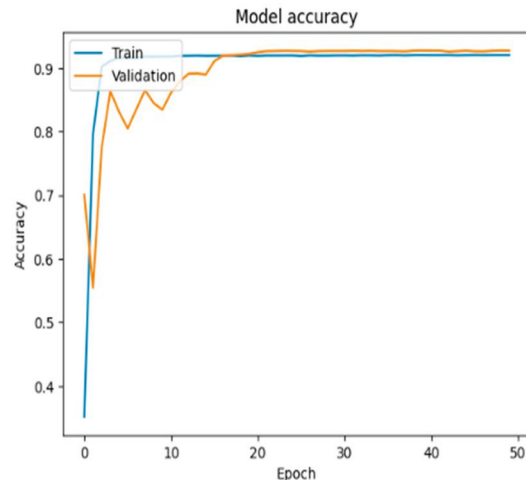
7.3.4 MODELE DE DEEP LEARNING

Figurile 13–15 arată acuratețea instruirii și validării pentru fiecare lot analizat în diferite Modele U-Net. După cum am detaliat în capitolul *Material și Metodă*, setul inițial ce cuprindea 263 imagini a fost mărit și redimensionat, rezultând un total de 672 de imagini, fiecare cu o rezoluție de 224×224 pixeli.

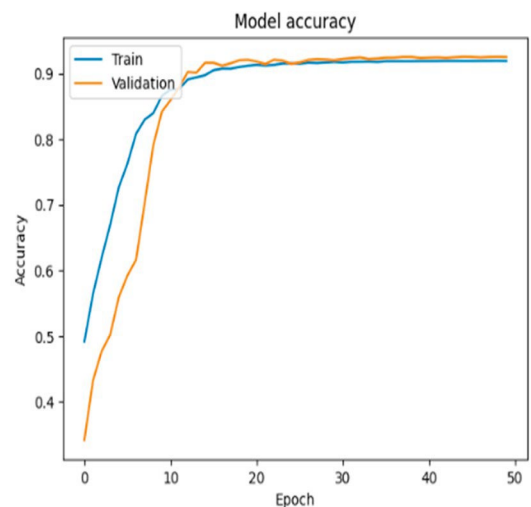
Preciziile de instruire și validare pe diferite modele U-Net arată consistente performanțe cu ușoare variații între grupuri. În cazul lotului normal (Figura 7.26), valorile au fost următoarele: 91,84% și 92,60%—U-Net; 92% și 92,69%—UNet cu DenseNet121; 91,90% și 92,50%—U-Net cu MobileNetV2; și 91,09% și 91,54% — U-Net cu VGG16.



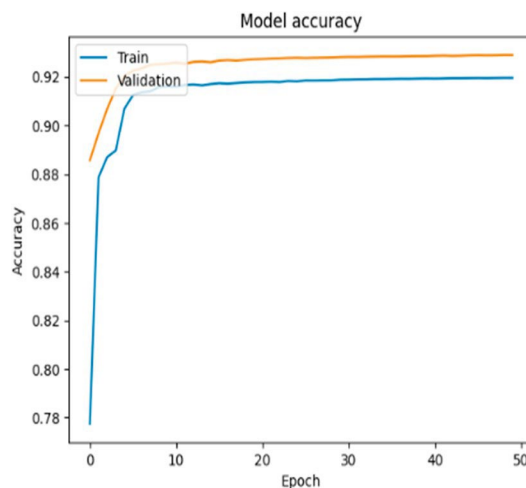
(a)



(b)



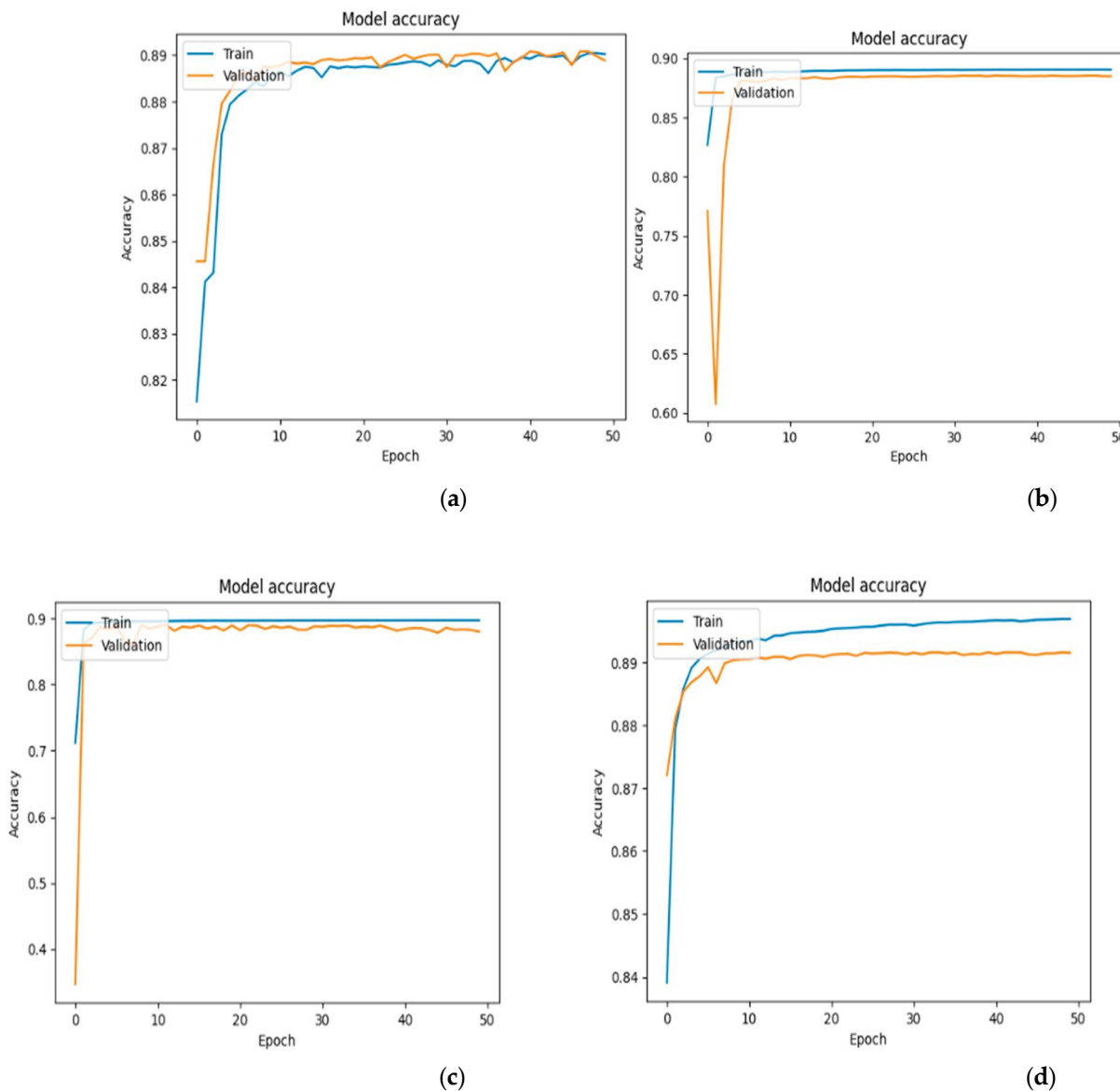
(c)



(d)

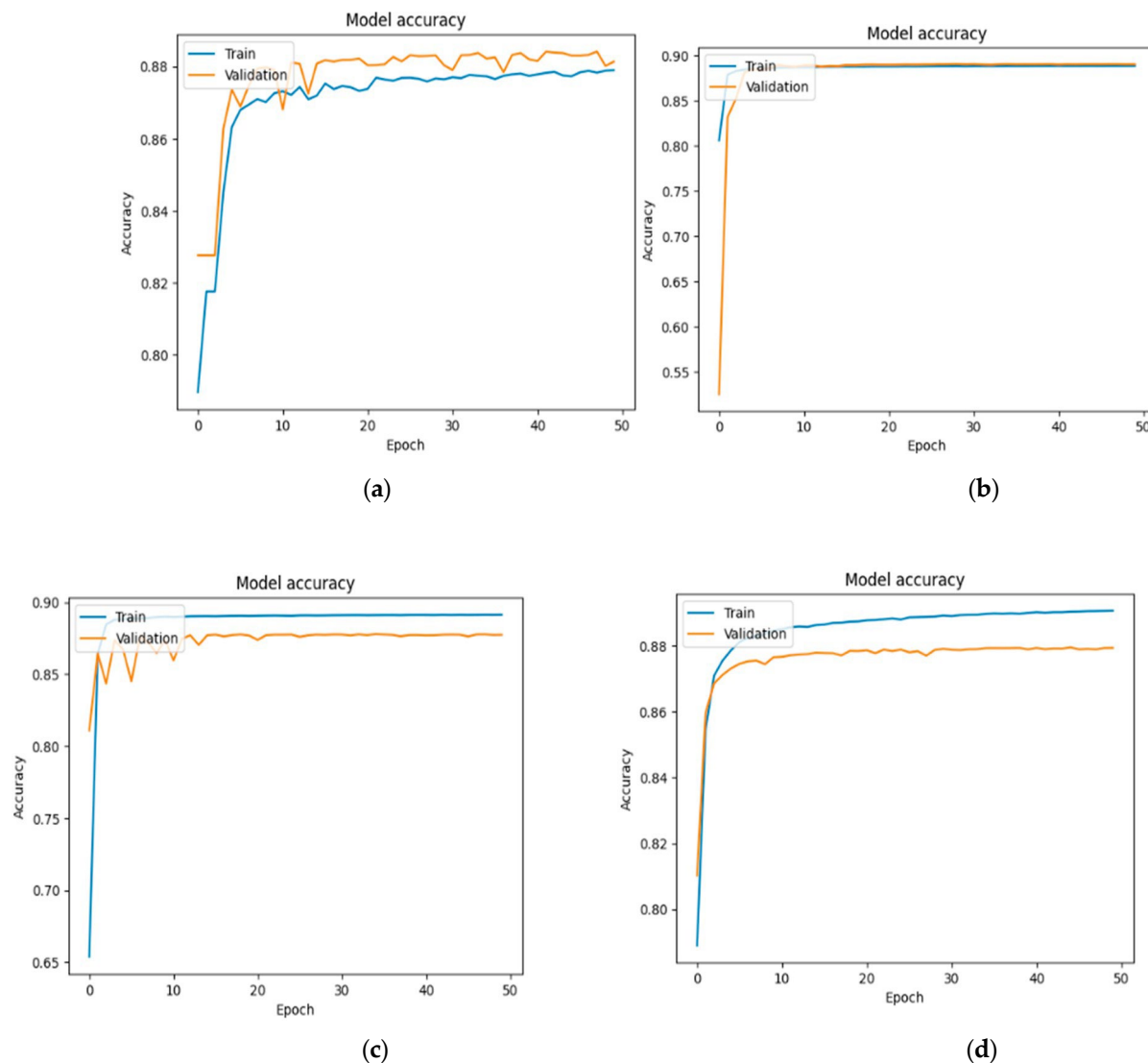
Figură 7.8 Antrenarea și validarea acurateții pentru lotul de control (a) U-Net; (b) U-Net cu DenseNet121; (c) U-Net cu MobileNetV2; (d) U-Net cu VGG16 (Sursa: **G. Totolici**, M. Miron, and A. L. Culea-Florescu, “Automatic Segmentation and Statistical Analysis of the Foveal Avascular Zone,” Technologies, vol. 12, no. 12, 2024, doi: 10.3390/technologies12120235 [75])

În cazul lotului cu DZ tip II preciziile de instruire și validare au fost: 89,02% și 88,88%—U-Net; 89,03% și 88,47% — U-Net cu DenseNet121; 89,70% și 88,00%—U-Net cu MobileNetV2; și 89,68% și 89,14%—U-Net cu VGG16.



Figură 7.9 Antrenarea și validarea acurateții pentru lotul cu DZ tip II: **(a)** U-Net; **(b)** U-Net cu DenseNet121; **(c)** U-Net cu MobileNetV2; **(d)** U-Net cu VGG16 (Sursa: **G. Totolici**, M. Miron, and A. L. Culea-Florescu, “Automatic Segmentation and Statistical Analysis of the Foveal Avascular Zone,” Technologies, vol. 12, no. 12, 2024, doi: 10.3390/technologies12120235 [75]).

În cazul lotului cu DZ+HTA valorile testelor de precizie și validare pentru cele patru modele folosite sunt: 87,90% și 88,13%—U-Net; 88,87% și 89,05% — U-Net cu DenseNet121; 89,12% și 87,73%—U-Net cu MobileNetV2; și 89,06% și 87,93%—U-Net cu VGG16.



Figură 7.10 Antrenarea și validarea acurateții pentru lotul cu DZ+HTA: (a) U-Net; (b) U-Net cu DenseNet121; (c) U-Net cu MobileNetV2; (d) U-Net cu VGG16 (Sursa: **G. Totolici**, M. Miron, and A. L. Culea-Florescu, “Automatic Segmentation and Statistical Analysis of the Foveal Avascular Zone,” Technologies, vol. 12, no. 12, 2024, doi: 10.3390/technologies12120235 [75])

Parametrii de performanță obținuți pentru fiecare lot studiat în funcție de modele U-Net sunt prezentate în tabelul VII.1.

Tabelul VII.1 Parametrii de performanță ale modelelor U-Net pentru loturile analizate (Sursa: **G. Totolici**, M. Miron, and A. L. Culea-Florescu, “Automatic Segmentation and Statistical Analysis of the Foveal Avascular Zone,” Technologies, vol. 12, no. 12, 2024, doi: 10.3390/technologies12120235 [75]).

Model rețelei neuroale	Lotul	Acuratețea [%]	IoU [%]	Coeficientul de zaruri [%]
U-net	Lotul de control	98.35	77.90	87.57
	Lotul DZ tip II	96.32	73.02	84.40
	Lotul DZ+HTA	95.82	70.65	82.80
U-net + DenseNet121	Lotul de control	98.73	82.50	90.41
	Lotul DZ tip II	97.97	83.07	90.75
	Lotul DZ+HTA	97.46	80.09	88.94
U-net + MobileNetV2	Lotul de control	98.48	78.40	87.89
	Lotul DZ tip II	96.24	72.35	83.95
	Lotul DZ+HTA	96.93	76.56	86.72
U-Net + VGG16	Lotul de control	98.00	72.82	84.27
	Lotul DZ tip II	97.86	81.50	89.80
	Lotul DZ+HTA	97.27	79.03	88.28

Modelul U-Net cu DenseNet121 depășește modelele standard U-Net, U-Net cu MobileNetV2 și U-Net cu VGG16 în ceea ce privește precizia, IoU și coeficientul de zaruri iar acest lucru sugerează că este mai robust pentru segmentarea zonei FAZ, în special la pacienți cu afecțiuni complexe precum DZ+HTA. De asemenea, toate modelele arată o scădere a parametrilor de performanță (acuratețe, IoU și coeficientul de zaruri) pe măsură ce complexitatea cazurilor crește, de la normal la DZ de tip II și mai departe. Acest lucru evidențiază necesitatea îmbunătățirii modelului sau a unei antrenări suplimentare cu un set de date mai diversificat.

7.4 DISCUȚII

7.4.1 DISCUȚII LEGATE DE PERIMETRUL FAZ

Rezultatele evidențiază o creștere progresivă a dimensiunilor FAZ odată cu prezența și acumularea patologiilor metabolice, sugerând un impact direct al acestora asupra microcirculației retiniene. Aceste constatări sunt în acord cu literatura de specialitate recentă, care demonstrează că diabetul zaharat determină alterări precocce ale microvascularizației retiniene, reflectate inclusiv

prin modificări ale perimetrului FAZ, încă din stadiile subclinice ale retinopatiei diabetice [79]. Hiperglicemia cronică induce disfuncție endotelială și alterarea perfuziei capilare, ceea ce contribuie la extinderea zonei avasculare [80]. De asemenea, hipertensiunea arterială, în contextul diabetului zaharat, accelerează afectarea vasculară retiniană prin amplificarea stresului oxidativ și a inflamației sistemice [81]. Astfel, combinația DZ+HTA are un efect sinergic, conducând la o dilatare suplimentară a FAZ, așa cum se observă în datele analizate.

În concluzie, creșterea perimetrului FAZ în funcție de numărul comorbidităților reflectă o afectare progresivă a vascularizației retiniene, ceea ce subliniază importanța monitorizării oftalmologice regulate la pacienții cu DZ, în special atunci când sunt asociați și alți factori de risc cardiovasculari, precum HTA.

7.4.2 DISCUȚII CU PRIVIRE LA ARIA FAZ

Rezultatele obținute indică o diferență semnificativă în ceea ce privește aria zonei avasculare foveale (FAZ) între cele trei loturi de pacienți: lotul martor, pacienții cu diabet zaharat (DZ), și cei cu diabet zaharat asociat cu hipertensiune arterială (DZ+HTA). Aria medie FAZ a crescut progresiv de la lotul martor (0.59 mm^2) către cel cu DZ (0.97 mm^2), atingând un maxim în rândul pacienților cu DZ+HTA (1.17 mm^2).

Aceste constatări susțin ipoteza că afectarea microvasculară, reflectată prin creșterea ariei FAZ, este accentuată progresiv în prezența diabetului și se agravează odată cu asocierea hipertensiunii arteriale. Și în studiul efectuat de AttaAllah și colab. au fost obținute rezultate similare, în care zona FAZ a fost semnificativ mai mare la ochii pacienților diabetici cu sau fără edem macular decât la ochii pacienților din grupul de control [79]. Există pe de altă parte și studii care nu au identificat nici o diferență între lotul cu DZ tip II fără semne de RD și lotul de control, în ceea ce privește aria FAZ [82].

7.4.3 DISCUȚII CU PRIVIRE LA INDEXUL DE ACIRCULARITATE

În datele analizate, IA a variat între 1.10 și 1.26 în lotul martor, cu o medie de 1.15 și o mediană de 1.13. Valorile pentru loturile cu DZ (1.18, medie) și DZ+HTA (1.17, medie) au fost ușor mai mari, însă nu semnificativ statistic. De asemenea, intervalele de încredere pentru medii au fost înguste și aproape suprapuse între loturi, ceea ce sugerează o stabilitate generală a formei FAZ, în ciuda modificărilor semnificative ale dimensiunilor (arie și perimetru).

Această constatare este relevantă, deoarece indică faptul că afectarea vasculară asociată cu DZ și HTA se manifestă predominant prin expansiune și neregularitate fină a conturului, dar nu într-o măsură suficientă pentru a produce modificări semnificative ale formei globale a FAZ. Scăderea ușoară a valorilor IA în lotul martor poate reflecta o formă foveală mai regulată în absența patologiilor sistemice, dar diferențele sunt modeste.

Rezultate similare în care valoarea medie a IA a fost de 1.32 atât pentru lotul de control cât și pentru cel cu DZ tip II fără semne de RD, au fost stabilite în studiul efectuat de Brian D. Krawitz și colab. De asemenea ei au identificat o creștere a IA pe măsura severității RD începând cu stadiul de RDNP formă ușoară [83].

7.4.4 DISCUȚII CU PRIVIRE LA MODELELE DE DEEP LEARNING

Modelul U-Net cu DenseNet121 a demonstrat în mod consecvent performanțe superioare față de celelalte arhitecturi testate. În cazul lotului de pacienți cu DZ+HTA, considerat cel mai complex din punct de vedere clinic, acest model a obținut o acuratețe de 97,46%, un scor IoU de 80,09% și un coeficient de zaruri de 88,94%. Aceste valori sunt superioare celor obținute de celelalte arhitecturi testate, inclusiv U-Net simplu, MobileNetV2 și VGG16, sugerând o capacitate mai bună de generalizare și adaptare la variațiile morfologice ale zonei FAZ în condiții patologice avansate.

Un alt aspect important observat este consistența performanțelor în cadrul fiecărui model. Valorile acurateții de instruire și validare au fost apropiate, sugerând o bună generalizare și o absență semnificativă a fenomenului de supraînvățare (overfitting). Acest lucru indică faptul că strategia de augmentare și redimensionare a setului de date — de la 263 la 672 de imagini de 224×224 pixeli — a fost eficientă în stabilizarea antrenării.

Comparativ, modelul nostru bazat pe U-Net cu DenseNet121 a obținut în cazul pacienților cu DZ+HTA un coeficient Dice de 88,94% și un IoU de 80,09%, valori în concordanță cu cele raportate în literatura de specialitate, dar ușor inferioare modelelor specializate, precum DensePMSFNet, care a atins valori ale Dice de 94,84% în imagini OCTA de 6x6mm. De remarcat este că studiul nostru s-a concentrat pe un set de date mai redus, generat prin augmentare, și pe o arhitectură standardizată ce are la bază modele diverse, ceea ce oferă flexibilitate și scalabilitate, dar limitează performanța maximă posibilă în fața unor modele avansate optimizate pentru segmentarea multi-scară.

8. CONCLUZII GENERALE

Concluzii privind parametrii glicemici

Valorile glicemice și ale hemoglobinei glicozilate (HbA1c) au fost semnificativ mai mari în loturile cu patologie comparativ cu lotul martor, reflectând un control metabolic precar. Pacienții cu DZ+HTA au avut un control glicemic mai slab decât cei cu DZ izolat, ceea ce confirmă interdependența negativă dintre HTA și controlul diabetului. Aceste date indică faptul că prezența HTA complică controlul diabetului și că în acest caz se impune necesitatea unei abordări terapeutice integrate, care să vizeze simultan normalizarea tensiunii arteriale și a glicemiei.

Concluzii privind nivelul de vitamina D

Analiza rezultatelor a arătat o asociere semnificativă între nivelul scăzut al vitaminei D și prezența DZ, cu valori semnificativ mai scăzute ale vitaminei D la pacienții cu DZ, indiferent de prezența HTA asociate. Rezultatele obținute indică o corelație între deficitul de vitamina D și riscul de a dezvolta diabetul de tip II. Nivelurile serice de vitamina D au înregistrat o corelație invers proporțională cu parametrii glicemici (glicemie și HbA1c) și cu IMC indicând o relație directă între hipovitaminoza D și controlul metabolic deficitar.

Concluzii privind GCR

Rezultatele au arătat o subțiere semnificativă a GCR la pacienții cu DZ și DZ+HTA comparativ cu lotul martor. Aceste modificări structurale retiniene au fost corelate negativ cu valorile HbA1c, indicând o posibilă legătură între controlul glicemic deficitar și degenerarea neuroretiniană. Pe baza rezultatelor obținute în acest studiu este posibil să avansăm ipoteza că procesele neurodegenerative care se manifestă prin subțierea retinei au loc mult înainte de apariția modificărilor vasculare, care sunt adesea asociate cu îngroșarea retinei. Aceste modificări neurodegenerative ar putea apărea în stadiile preclinice ale retinopatiei diabetice, înainte ca semnele vasculare să devină evidente.

Astfel, GCR se dovedește a fi un biomarker sensibil în monitorizarea precoce a complicațiilor vizuale la pacienții cu DZ.

Concluzii privind DVFC S

Rezultatele au evidențiat o scădere semnificativă a DVFC S la pacienții cu DZ (valoarea medie – 19.21%) și DZ+HTA (valoarea medie – 18.35%) comparativ cu lotul de control (valoarea

medie – 24.37%), acestea demonstrând o scădere semnificativă a DV la nivelul plexului capilar superficial chiar și în absența semnelor clinice de RD.

Un aspect important abordat în cadrul lucrării de față este relația dintre DVFC S, AV și nivelul de vitamina D. S-a stabilit o corelație directă și puternică între AV și vitamina D pe de o parte și DVFC S pe de altă parte. Astfel, cu cât nivelul vitaminei D este mai crescut cu atât DVFC S este mai mare, iar AV tinde și ea să fie mai bună, ceea ce sugerează că o microvascularizație retiniană sănătoasă este esențială pentru menținerea unei funcții vizuale optime.

Aceste concluzii subliniază importanța DVFC S ca un marker important al sănătății microvasculare retiniene, oferind informații esențiale pentru diagnosticarea precoce și gestionarea RD. Măsurarea DVFC S prin angio-OCT, corelată cu parametrii glicemici, lipidici, inflamatori renali și vitamina D, poate ajuta în monitorizarea progresiei bolii și în personalizarea tratamentelor pentru pacienții diabetici.

Concluzii privind angiopatia retiniană

Angiopatia retiniană a fost diagnosticată la peste jumătate dintre pacienții cu DZ și la aproape două treimi dintre cei cu DZ+HTA. Gradul acesteia s-a corelat direct cu nivelurile de HbA1c și invers cu cele de vitamina D. Rezultatele din regresia logistică sugerează că pentru fiecare unitate de creștere a glicemiei, riscul de agravare a angiopatiei retiniene crește cu 3,3% iar pacienții cu un control glicemic foarte slab au prezentat un risc de 14,14 ori mai mare de a dezvolta forme severe de angiopatie, în timp ce pentru fiecare unitate în plus de vitamina D, riscul de progresie a ASR a scăzut cu aproximativ 12%.

Concluzii privind perimetrul FAZ, aria FAZ, perimetrul cercului echivalent și IA

Rezultatele au arătat o creștere semnificativă statistic a perimetrului, ariei FAZ și a perimetrului cercului echivalent în loturile cu patologie comparativ cu lotul martor ($p \leq 0.001$), aceste valori fiind semnificativ mai mari la pacienții cu DZ+HTA decât la cei cu DZ. În schimb, IA nu a prezentat diferențe semnificative între cele trei grupuri, indicând o conservare relativă a formei FAZ. Aceste constatări sugerează că extinderea și remodelarea dimensiunilor FAZ sunt corelate cu severitatea comorbidităților sistemice, în timp ce geometria generală a conturului rămâne relativ stabilă. Parametrii analizați pot reprezenta biomarkeri utili în detectarea și monitorizarea afectării microvasculare retiniene la pacienții cu boli metabolice și cardiovasculare.

9. CONCLUZII SPECIFICE ȘI DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE

Concluzii privind scorul de risc

Scorul de risc elaborat în cadrul lucrării, a combinat indicatori clinici, paraclinici și imagistici. Analizând scorurile de risc în funcție de tipul de lot, s-a observat tendința clară de creștere a scorului de risc pe măsură ce pacienții prezentau mai multe patologii. Rezultatele obținute evidențiază importanța monitorizării riguroase a factorilor de risc și adaptării programului de screening, precum și a tratamentului în funcție de scorul de risc, pentru a preveni apariția RD și a altor complicații asociate DZ.

În concluzie, scorul de risc elaborat este un instrument eficient și inovator în managementul diabetului, permițând astfel o abordare preventivă și personalizată. Utilizarea corectă a scorului în practica clinică va spori capacitatea de anticipare și de control al progresiei bolii, contribuind astfel la reducerea complicațiilor DZ și la creșterea speranței de viață și a calității acesteia. În acest sens propun mai multe direcții viitoare de cercetare:

1. Integrarea scorului de risc elaborat în modele AI - deoarece scorul elaborat în prezenta lucrare oferă o stratificare eficientă a riscului de apariție a RD, un demers logic ar fi integrarea acestuia în cadrul unui sistem de inteligență artificială capabil să ofere recomandări automate al programului de screening. Acest demers ar permite un triaj eficient al pacienților în funcție de risc, optimizând astfel resursele medicale.

2. Testarea și validarea scorului de risc prin aplicarea în populații mai mari și diverse – având în vedere că în studiul efectuat nu au existat pacienți cu risc foarte crescut (scor >25), este necesară extinderea acestuia în populații mai mari și mai heterogene, eventual cu o durată mai mare a DZ, pentru a confirma robustețea scorului și aplicabilitatea acestuia în practica clinică.

3. Analiza influenței vitaminei D și a altor factori de risc metabolici - prezența vitaminei D printre paramentrii testați în scorul de risc elaborat este o abordare relativ neexplorată în studiile AI privind RD. Astfel, o direcție de cercetare promițătoare ar fi evaluarea mai detaliată a rolului vitaminei D și a altor parametri metabolici în progresia RD, atât prin studii statistice, cât și prin dezvoltarea și antrenarea unor modele predictive bazare pe AI .

4. Automatizarea scorului de risc prin platformă digitală - având în vedere dezvoltarea rapidă a platformelor medicale asistate de AI, se poate construi o aplicație digitală sau un sistem algoritmic online care să calculeze scorul elaborat și să îl coreleze cu recomandările AI, astfel încât

diabetologii sau medicii de familie să decidă rapid asupra necesității trimiterii la screening oftalmologic.

5. Colaborare interdisciplinară pentru atestare clinică – având în vedere că scorul elaborat îmbină parametri oftalmologici, metabolici și sociodemografici, este important să se efectueze o validare clinică prin colaborare între medicii oftalmologi, diabetologi, nutriționiști și specialiști în sănătate publică, astfel încât scorul de risc să devină un instrument aplicabil la scară largă.

Concluzii privind modelele de DL

Rezultatele au indicat o performanță ridicată a modelelor analizate, în special U-Net cu DenseNet121, care a avut valori ale coeficientului Dice de până la 88,94% în cazul pacienților cu comorbidități. Performanțele modelului s-au menținut stabile între antrenare și validare, indicând o capacitate bună de generalizare în limitele setului de date utilizat. Studiul a utilizat un set de date extins artificial și redimensionat limitând performanța rețelelor neuronale testate, comparativ cu performanța rețelelor care utilizează seturi de date publice ce oferă imagini de înaltă rezoluție și etichetări expertizate. Rezultatele sugerează următoarele direcții viitoare de cercetare:

- implementarea integrată a modulelor de fuziune multi-scală – pentru a crește capacitatea de a încorpora informații din mai multe niveluri de rezoluție, optimizând astfel performanța rețelei neuronale;
- utilizarea bazelor de date publice precum OCTA-500 pentru testare și validare extinsă;
- explorarea arhitecturilor hibride care îmbină robustețea U-Net cu metode avansate de atenție și prelucrare spațială.

Aceste direcții de cercetare pot contribui la dezvoltarea unor sisteme automate cu acuratețe și fiabilitate sporită, cu aplicabilitate în screeningul și managementul afecțiunilor retiniene.

10.CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Prezenta lucrare se distinge print-o contribuție personală complexă care combină evaluarea clinică, analiza paraclinică și interpretarea detaliată a parametrilor retinieni cuantificați prin angio-OCT cu abordări moderne bazate pe inteligență artificială (AI), cu scopul de a anticipa riscul de apariție a retinopatiei diabetice la pacienții cu diabet zaharat tip II în absența semnelor clinice manifeste.

O contribuție majoră constă în colectarea, organizarea și analiza comparativă a datelor clinice și paraclinice de la pacienți diagnosticați cu DZ tip II fără semne clinice de RD, cu sau fără HTA și de la subiecți sănătoși, utilizând metode statistice robuste. Această etapă a permis identificarea unor diferențe subtile, dar semnificative între aceste categorii, susținând ipoteza implicării precoce a microangiopatiei retiniene în patogeneza RD.

Factorii clinici și de laborator, inclusiv nivelurile glicemiei, profilul lipidic și nivelul vitaminei D au fost analizați cu scopul de a evalua impactul lor asupra dezvoltării RD. Aceste analize au confirmat importanța acestora în determinarea riscului de apariție a modificărilor retiniene și au contribuit la evidențierea unor factori de risc suplimentari, care pot fi utilizați în practica clinică pentru prevenirea sau diagnosticarea precoce a RD.

Un obiectiv major este reprezentat de elaborarea unui scor de evaluare a riscului pentru apariția modificărilor vasculare și structurale retiniene la pacienții cu DZ tip II fără semne de RD și propunerea implementării acestuia într-un model de screening. Acest scor de risc a fost realizat prin integrarea parametrilor obținuți din datele clinice, paraclinice și retiniene, rezultând un model util pentru stratificarea pacienților în funcție de probabilitatea de a dezvolta RD, atingând astfel scopul propus de a facilita prevenția și diagnosticarea precoce a RD.

O altă contribuție esențială este reprezentată de evaluarea parametrilor retinieni morfometrici (aria FAZ, perimetrul cercului echivalent, indexul de acircularitate) pe baza imaginilor angio-OCT, cu analiza diferențelor între loturi și interpretarea lor în context clinic. Rezultatele obținute au demonstrat modificări semnificative ale dimensiunilor zonei avasculare foveale la pacienții cu DZ, cu accentuarea acestor modificări în prezența comorbidității HTA. Această abordare a permis formularea unor concluzii relevante privind potențialul acestor parametri ca biomarkeri timpurii în screening-ul RD.

Utilizarea inteligenței artificiale evidențiază încă un aspect inovativ al lucrării prin aplicarea tehnicilor de deep learning pentru extragerea automată a parametrilor retinieni din imaginile angio-OCT. Aceste tehnici de învățare profundă au demonstrat un mare potențial în segmentarea automată a zonei foveale avasculare, având o precizie mai mare decât metodele tradiționale de evaluare manuală. Utilizarea tehnicilor de deep learning reprezintă un real progres în diagnosticarea și monitorizarea RD, iar implementarea acestora în cadrul screening-ului pentru RD va revoluționa metodele actuale de depistare timpurie a afecțiunii.

Această lucrare aduce o contribuție originală în domeniul oftalmologiei și al medicinei predictive, prin abordarea integrată și aplicarea unor metode moderne de analiză derivate din dezvoltarea unui model de screening ce are la bază scorul de risc elaborat, parametrii angio-OCT clasici și noi obținuți prin utilizarea rețelelor neuronale. Modelul obținut susține astfel implementarea unor noi protocoale standardizate de depistare timpurie a RD, cu impact atât asupra managementului clinic individual, cât și asupra politicilor de sănătate publică.

BIBLIOGRAFIE

- [1] T. Y. Wong and T. E. Tan, "The Diabetic Retinopathy 'Pandemic' and Evolving Global Strategies: The 2023 Friedenwald Lecture," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 64, no. 15, pp. 47–47, Dec. 2023, doi: 10.1167/IOVS.64.15.47.
- [2] H. Sun *et al.*, "IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045," *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 183, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- [3] L. Frizziero *et al.*, "Early retinal changes by oct angiography and multifocal electroretinography in diabetes," *J. Clin. Med.*, vol. 9, no. 11, pp. 1–14, 2020, doi: 10.3390/jcm9113514.
- [4] J. P. Campbell *et al.*, "Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography," *Sci. Rep.*, vol. 7, Feb. 2017, doi: 10.1038/SREP42201.
- [5] R. F. Spaide, "Measurable Aspects of the Retinal Neurovascular Unit in Diabetes, Glaucoma, and Controls," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 207, pp. 395–409, Nov. 2019, doi: 10.1016/J.AJO.2019.04.035/ASSET/8E770550-7608-4966-98F3-ED9C468F1115/MAIN.ASSETS/GR5.JPG.
- [6] J. Chua *et al.*, "Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetes and Diabetic Retinopathy," *J. Clin. Med. 2020, Vol. 9, Page 1723*, vol. 9, no. 6, p. 1723, Jun. 2020, doi: 10.3390/JCM9061723.
- [7] T. Y. Wong and T. E. Tan, "The Diabetic Retinopathy 'Pandemic' and Evolving Global Strategies: The 2023 Friedenwald Lecture," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 64, no. 15, 2023, doi: 10.1167/iows.64.15.47.
- [8] Z. L. Teo *et al.*, "Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis," *Ophthalmology*, vol. 128, no. 11, pp. 1580–1591, 2021, doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
- [9] P. Saeedi *et al.*, "Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition," *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 157, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- [10] A. Heiran, S. P. Azarchehry, S. Dehghankhalili, M. Afarid, S. Shaabani, and A. Mirahmadizadeh, "Prevalence of diabetic retinopathy in the Eastern Mediterranean Region: a systematic review and meta-analysis," *J. Int. Med. Res.*, vol. 50, no. 10, 2022, doi: 10.1177/03000605221117134.
- [11] M. Mota *et al.*, "Prevalence of diabetes mellitus and prediabetes in the adult Romanian population: PREDATORR study," *J. Diabetes*, vol. 8, no. 3, pp. 336–344, 2016, doi: 10.1111/1753-0407.12297.
- [12] C. Tiutiuca, G. Totolici, and B. L. Bezman, "Retinopatia diabetică din perspectiva neurodegenerării retiniene," in *Oftalmologia Clinică*, Editura PI., C. Prof. Dr. Dănuț, Ed. Iași, 2024.
- [13] T. W. Gardner and J. R. Davila, "The neurovascular unit and the pathophysiologic basis of diabetic retinopathy," *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 255, no. 1, Jan. 2017, doi: 10.1007/S00417-016-3548-Y.
- [14] S. Feng *et al.*, "Levels of inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17A, and TNF- α in aqueous humour of patients with diabetic retinopathy," *J. Diabetes Res.*, vol. 2018, 2018, doi: 10.1155/2018/8546423.
- [15] H. Li *et al.*, "Research progress on the pathogenesis of diabetic retinopathy," *BMC Ophthalmol.*, vol. 23, no. 1, pp. 1–9, 2023, doi: 10.1186/s12886-023-03118-6.
- [16] R. S. Araújo, D. F. Santos, and G. A. Silva, "The role of the retinal pigment epithelium and Müller cells secretome in neovascular retinal pathologies," *Biochimie*, vol. 155, pp. 104–108, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.biochi.2018.06.019.
- [17] U. V. Shukla, ; Koushik, and T. Affiliations, "Diabetic Retinopathy," Aug. 2023, Accessed: May 27, 2025. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560805/>.
- [18] S. D. Solomon *et al.*, "Diabetic retinopathy: A position statement by the American Diabetes Association," *Diabetes Care*, vol. 40, no. 3, pp. 412–418, Mar. 2017, doi: 10.2337/DC16-2641.
- [19] T. Y. Wong *et al.*, "Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings," *Ophthalmology*, vol. 125, no. 10, pp. 1608–1622, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.ophtha.2018.04.007.
- [20] G. Totolici, C. Tiutiuca, S. Jurja, D. Tutunaru, and A.-M. Pătrașcu, "The role of vitamin D in the onset and progression of diabetic retinopathy," *Rom. J. Ophthalmol.*, vol. 66, no. 3, p. 214, Oct. 2022, doi: 10.22336/RJO.2022.42.
- [21] R. Y. Reins and A. M. McDermott, "Vitamin D: Implications for ocular disease and therapeutic potential," *Exp. Eye Res.*, vol. 134, pp. 101–110, May 2015, doi: 10.1016/j.exer.2015.02.019.
- [22] F. Tecilazich, A. M. Formenti, and A. Giustina, "Role of vitamin D in diabetic retinopathy: Pathophysiological and clinical aspects," *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, vol. 22, no. 4, pp. 715–727, 2021, doi: 10.1007/s11154-

- 020-09575-4.
- [23] Y. Xiao, L. Wei, X. Xiong, M. Yang, and L. Sun, "Association Between Vitamin D Status and Diabetic Complications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study in Hunan China," *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, vol. 11, no. September, 2020, doi: 10.3389/fendo.2020.564738.
 - [24] C. E. Petrea, L. A. Ghenciu, R. Iacob, E. R. Stoicescu, and D. Săndesc, "Vitamin D Deficiency as a Risk Factor for Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Biomedicines*, vol. 13, no. 1, pp. 1–18, 2025, doi: 10.3390/biomedicines13010068.
 - [25] K. L. Kim, S. Y. Moon, H. M. Noh, S. P. Park, and Y. K. Kim, "Serum and aqueous humor vitamin D levels in patients with diabetic macular edema," *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 257, no. 6, pp. 1191–1198, 2019, doi: 10.1007/S00417-019-04305-2.
 - [26] J. Yuan *et al.*, "Could Vitamin D be Associated with Proliferative Diabetic Retinopathy? Evidence from Pooling Studies," *Horm. Metab. Res.*, vol. 51, no. 11, pp. 729–734, 2019, doi: 10.1055/a-1010-6449.
 - [27] M. Rohilla *et al.*, "Discussing pathologic mechanisms of Diabetic retinopathy & therapeutic potentials of curcumin and β -glucogallin in the management of Diabetic retinopathy," *Biomed. Pharmacother.*, vol. 169, no. November, p. 115881, 2023, doi: 10.1016/j.biopha.2023.115881.
 - [28] M. Mrugacz, K. Pieńczykowska, and A. Bryl, "The Role of Vitamin D3 in Ocular Diseases," *Nutrients*, vol. 16, no. 12, Jun. 2024, doi: 10.3390/NU16121878.
 - [29] A. Gverović Antunica, L. Znaor, M. Ivanković, V. Puzović, I. Marković, and S. Kaštelan, "Vitamin D and Diabetic Retinopathy," *Int. J. Mol. Sci.* 2023, Vol. 24, Page 12014, vol. 24, no. 15, p. 12014, Jul. 2023, doi: 10.3390/IJMS241512014.
 - [30] S. Fekri, M. Soheilian, S. Roozdar, S. H. Abtahi, and H. Nouri, "The effect of vitamin D supplementation on the outcome of treatment with bevacizumab in diabetic macular edema: a randomized clinical trial," *Int. Ophthalmol.*, vol. 42, no. 11, pp. 3345–3356, 2022, doi: 10.1007/s10792-022-02333-2.
 - [31] Y. Lu *et al.*, "Retinal Microvasculature and Choriocapillaris Flow Deficit in Relation to Serum Uric Acid Using Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography," *Transl. Vis. Sci. Technol.*, vol. 11, no. 8, pp. 1–11, 2022, doi: 10.1167/tvst.11.8.9.
 - [32] R. Lejoyeux *et al.*, "Choriocapillaris: Fundamentals and advancements," *Prog. Retin. Eye Res.*, vol. 87, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.100997.
 - [33] O. Mc Grath, M. W. Sarfraz, A. Gupta, Y. Yang, and T. Aslam, "Clinical utility of artificial intelligence algorithms to enhance wide-field optical coherence tomography angiography images," *J. Imaging*, vol. 7, no. 2, 2021, doi: 10.3390/jimaging7020032.
 - [34] J. Takeuchi *et al.*, "Optical coherence tomography angiography to quantify choroidal neovascularization in response to aflibercept," *Ophthalmologica*, vol. 240, no. 2, pp. 90–98, Jul. 2018, doi: 10.1159/000487611.
 - [35] R. F. Spaide, "Optical Coherence Tomography Angiography Signs of Vascular Abnormalization With Antiangiogenic Therapy for Choroidal Neovascularization," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 160, no. 1, pp. 6–16, Jul. 2015, doi: 10.1016/J.AJO.2015.04.012.
 - [36] D. M. Sampson, A. M. Dubis, F. K. Chen, R. J. Zawadzki, and D. D. Sampson, "Towards standardizing retinal optical coherence tomography angiography: a review," *Light Sci. Appl.*, vol. 11, no. 1, 2022, doi: 10.1038/s41377-022-00740-9.
 - [37] J. Fujimoto and E. Swanson, "The development, commercialization, and impact of optical coherence tomography," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 57, no. 9, pp. OCT1–OCT13, 2016, doi: 10.1167/IOVS.16-19963.
 - [38] H. Safi, S. Safi, A. Hafezi-Moghadam, and H. Ahmadi, "Early detection of diabetic retinopathy," *Surv. Ophthalmol.*, vol. 63, no. 5, pp. 601–608, Sep. 2018, doi: 10.1016/J.SURVOPHTHAL.2018.04.003/ASSET/AC38614C-4068-414F-B419-CA69D2A94D8A/MAIN.ASSETS/GR1.SML.
 - [39] R. B. Rosen *et al.*, "Earliest Evidence of Preclinical Diabetic Retinopathy Revealed Using Optical Coherence Tomography Angiography Perfused Capillary Density," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 203, pp. 103–115, Jul. 2019, doi: 10.1016/J.AJO.2019.01.012/ATTACHMENT/B97EC6D9-11B4-4390-9E73-A1B1FEE8E75F/MMC1.XML.
 - [40] Z. Li *et al.*, "Do microvascular changes occur preceding neural impairment in early-stage diabetic retinopathy? Evidence based on the optic nerve head using optical coherence tomography angiography," *Acta Diabetol.*, vol. 56, no. 5, pp. 531–539, May 2019, doi: 10.1007/S00592-019-01288-8/METRICS.
 - [41] Y. Zeng *et al.*, "Early retinal neurovascular impairment in patients with diabetes without clinically detectable retinopathy," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 103, no. 12, pp. 1747–1752, Dec. 2019, doi: 10.1136/BJOPHTHALMOL-2018-313582.

- [42] Q. Chai, Y. Yao, C. Guo, H. Lu, and J. Ma, "Structural and functional retinal changes in patients with type 2 diabetes without diabetic retinopathy," *Ann. Med.*, vol. 54, no. 1, pp. 1816–1825, 2022, doi: 10.1080/07853890.2022.2095010.
- [43] J. Y. Yang *et al.*, "Microvascular retinal changes in pre-clinical diabetic retinopathy as detected by optical coherence tomographic angiography," *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 258, no. 3, pp. 513–520, Mar. 2020, doi: 10.1007/S00417-019-04590-X.
- [44] A. Markan, A. Agarwal, A. Arora, K. Bazgain, V. Rana, and V. Gupta, "Novel imaging biomarkers in diabetic retinopathy and diabetic macular edema," *Ther. Adv. Ophthalmol.*, vol. 12, Jan. 2020, doi: 10.1177/2515841420950513.
- [45] A. S. Lazăr, H. T. Stanca, B. Tăbăcaru, C. Danieleescu, M. Munteanu, and S. Stanca, "Quantitative Parameters Relevant for Diabetic Macular Edema Evaluation by Optical Coherence Tomography Angiography," *Med.*, vol. 59, no. 6, pp. 1–20, 2023, doi: 10.3390/medicina59061120.
- [46] X. Liu, L. Song, S. Liu, and Y. Zhang, "A Review of Deep-Learning-Based Medical Image Segmentation Methods," *Sustain. 2021, Vol. 13, Page 1224*, vol. 13, no. 3, p. 1224, Jan. 2021, doi: 10.3390/SU13031224.
- [47] A. D. Moraru, D. Costin, R. L. Moraru, and D. C. Branisteanu, "Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology - present and future (Review)," *Exp. Ther. Med.*, vol. 20, no. 4, pp. 3469–3473, Oct. 2020, doi: 10.3892/ETM.2020.9118.
- [48] D. S. Kermany *et al.*, "Identifying Medical Diagnoses and Treatable Diseases by Image-Based Deep Learning," *Cell*, vol. 172, no. 5, pp. 1122–1131.e9, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.cell.2018.02.010.
- [49] M. Kropp *et al.*, "Diabetic retinopathy as the leading cause of blindness and early predictor of cascading complications-risks and mitigation," *EPMA J.*, vol. 14, no. 1, pp. 21–42, Mar. 2023, doi: 10.1007/S13167-023-00314-8.
- [50] J. Jiang *et al.*, "Analysis of changes in retinal thickness in type 2 diabetes without diabetic retinopathy," *J. Diabetes Res.*, vol. 2018, 2018, doi: 10.1155/2018/3082893.
- [51] N. Relhan and H. W. Flynn, "The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study historical review and relevance to today's management of diabetic macular edema," *Curr. Opin. Ophthalmol.*, vol. 28, no. 3, pp. 205–212, 2017, doi: 10.1097/ICU.0000000000000362.
- [52] S. A. Agemy *et al.*, "RETINAL VASCULAR PERFUSION DENSITY MAPPING USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN NORMALS AND DIABETIC RETINOPATHY PATIENTS," *Retina*, vol. 35, no. 11, pp. 2353–2363, Oct. 2015, doi: 10.1097/IAE.0000000000000862.
- [53] S. K. Adjei, P. Adjei, and P. A. Nkrumah, "Poor Glycemic Control and Its Predictors Among Type 2 Diabetes Patients: Insights From a Single-Centre Retrospective Study in Ghana," *Heal. Sci. Reports*, vol. 8, no. 3, pp. 1–8, 2025, doi: 10.1002/hsr2.70558.
- [54] S. Chen *et al.*, "Association of glycemic control with hypertension in patients with diabetes: a population-based longitudinal study," *BMC Cardiovasc. Disord.*, vol. 23, no. 1, pp. 1–8, 2023, doi: 10.1186/s12872-023-03478-3.
- [55] G. Jia and J. R. Sowers, "Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease," *Hypertension*, vol. 78, no. 5, pp. 1197–1205, 2021, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981.
- [56] E. T. Tarekegn, M. Y. Gobezie, M. B. Haile, and A. A. Zerga, "Glycemic control and associated factors among type 2 diabetes patients attending at Dessie comprehensive specialized hospital outpatient department," *Sci. Rep.*, vol. 15, no. 1, pp. 1–10, 2025, doi: 10.1038/s41598-025-93739-2.
- [57] T. M. Abugoukh *et al.*, "Does Vitamin D Have a Role in Diabetes?," *Cureus*, vol. 25, no. 10, pp. 1–6, 2022, doi: 10.7759/cureus.30432.
- [58] P. Lips *et al.*, "Vitamin D and type 2 diabetes," *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 173, pp. 280–285, Oct. 2017, doi: 10.1016/J.JSBMB.2016.11.021.
- [59] H. N, S. S, H. HR, B. R, and V. BN, "Comparative study to evaluate retinal changes using spectral-domain optical coherence tomography in diabetics without diabetic retinopathy," *Indian J. Ophthalmol.*, vol. 71, no. 3, 2023, doi: 10.4103/IJO.IJO_1649_22.
- [60] S. Sharma, P. Karki, S. N. Joshi, and S. Parajuli, "Influence of glycaemic control on macular thickness in diabetic retinopathy," *Endocrinol. Diabetes Metab.*, vol. 5, no. 1, pp. 1–5, 2022, doi: 10.1002/edm2.308.
- [61] S. Pandey *et al.*, "Correlation of glycosylated hemoglobin (HbA1c) with retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness and central macular thickness (CMT) in the diabetic population in North India," *Indian J. Ophthalmol.*, vol. 72, no. 8, pp. 1186–1191, Aug. 2024, doi: 10.4103/IJO.IJO_2981_23.
- [62] T. Oshitari, K. Hanawa, and E. Adachi-Usami, "Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes," *Eye*, vol. 23, no. 4, pp. 884–889, 2009, doi: 10.1038/eye.2008.119.

- [63] C. Karaca and Z. Karaca, "Beyond hyperglycemia, evidence for retinal neurodegeneration in metabolic syndrome," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 59, no. 3, pp. 1360–1367, 2018, doi: 10.1167/iov.17-23376.
- [64] S. H. New, S. N. Leow, S. K. Vasudevan, I. B. Idris, S. F. Tang, and N. M. Din, "Relationship between anthropometric and biochemical changes of metabolic syndrome with retinal nerve fiber layer and macular thickness," *PLoS One*, vol. 16, no. 2 February, pp. 1–13, 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0246830.
- [65] Q. You *et al.*, "REPRODUCIBILITY OF VESSEL DENSITY MEASUREMENT WITH OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN EYES WITH AND WITHOUT RETINOPATHY," *Retina*, vol. 37, no. 8, pp. 1475–1482, Aug. 2017, doi: 10.1097/IAE.0000000000001407.
- [66] M. Al-Sheikh, H. Akil, M. Pfau, and S. R. Sadda, "Swept-Source OCT Angiography Imaging of the Foveal Avascular Zone and Macular Capillary Network Density in Diabetic Retinopathy," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 57, no. 8, pp. 3907–3913, Jul. 2016, doi: 10.1167/IOVS.16-19570.
- [67] G. Zoppini *et al.*, "Lower levels of 25-hydroxyvitamin D3 are associated with a higher prevalence of microvascular complications in patients with type 2 diabetes," *BMJ open diabetes Res. care*, vol. 3, no. 1, Apr. 2015, doi: 10.1136/BMJDRC-2014-000058.
- [68] M. T. Tomić *et al.*, "Vitamin D Deficiency as a Risk Factor for Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis," vol. 13, p. 68, 2024, doi: 10.3390/biomedicines13010068.
- [69] G. Nadri *et al.*, "Serum vitamin D is a biomolecular biomarker for proliferative diabetic retinopathy," *Int. J. Retin. Vitr.*, vol. 5, no. 1, pp. 1–5, Nov. 2019, doi: 10.1186/S40942-019-0181-Z/FIGURES/2.
- [70] G. Zhang *et al.*, "Risk factors for diabetic retinopathy, diabetic macular edema, and sight-threatening diabetic retinopathy," *Asia-Pacific J. Ophthalmol.*, vol. 13, no. 3, p. 100067, May 2024, doi: 10.1016/J.APJO.2024.100067.
- [71] Y. K. Lin *et al.*, "The Prevalence of Diabetic Microvascular Complications in China and the USA," *Curr. Diab. Rep.*, vol. 21, no. 6, pp. 1–11, Jun. 2021, doi: 10.1007/S11892-021-01387-3/METRICS.
- [72] N. H. White *et al.*, "Risk Factors for the Development of Retinopathy in Prediabetes and Type 2 Diabetes: The Diabetes Prevention Program Experience," *Diabetes Care*, vol. 45, no. 11, pp. 2653–2661, 2022, doi: 10.2337/dc22-0860.
- [73] M. H. Akpinar, A. Sengur, O. Faust, L. Tong, F. Molinari, and U. R. Acharya, "Artificial intelligence in retinal screening using OCT images: A review of the last decade (2013–2023)," *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 254, p. 108253, Sep. 2024, doi: 10.1016/J.CMPB.2024.108253.
- [74] A. Moraru, D. Costin, R. Moraru, and D. Branisteanu, "Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology - present and future (Review)," *Exp. Ther. Med.*, pp. 3469–3473, 2020, doi: 10.3892/etm.2020.9118.
- [75] G. Totolici, M. Miron, and A. L. Culea-Florescu, "Automatic Segmentation and Statistical Analysis of the Foveal Avascular Zone," *Technologies*, vol. 12, no. 12, 2024, doi: 10.3390/technologies12120235.
- [76] D. Müller, I. Soto-Rey, and F. Kramer, "Towards a guideline for evaluation metrics in medical image segmentation," *BMC Res. Notes*, vol. 15, no. 1, pp. 1–8, 2022, doi: 10.1186/s13104-022-06096-y.
- [77] Y. Lecun, Y. Bengio, and G. Hinton, "Deep learning," *Nature*, vol. 521, no. 7553, pp. 436–444, May 2015, doi: 10.1038/NATURE14539.
- [78] Y. Fu, Y. Lei, T. Wang, W. J. Curran, T. Liu, and X. Yang, "A review of deep learning based methods for medical image multi-organ segmentation," *Phys. Medica*, vol. 85, pp. 107–122, May 2021, doi: 10.1016/J.EJMP.2021.05.003.
- [79] H. R. AttaAllah, A. A. M. Mohamed, and M. A. Ali, "Macular vessels density in diabetic retinopathy: quantitative assessment using optical coherence tomography angiography," *Int. Ophthalmol.*, vol. 39, no. 8, pp. 1845–1859, 2019, doi: 10.1007/s10792-018-1013-0.
- [80] W. B. Horton and E. J. Barrett, "Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus and Cardiometabolic Disease," *Endocr. Rev.*, vol. 42, no. 1, pp. 29–55, 2021, doi: 10.1210/endrev/bnaa025.
- [81] I. N. Mohamed *et al.*, "Diabetes exacerbates retinal oxidative stress, inflammation, and microvascular degeneration in spontaneously hypertensive rats," *Mol. Vis.*, vol. 18, no. June, pp. 1457–1466, 2012.
- [82] D. Cao *et al.*, "Optical coherence tomography angiography discerns preclinical diabetic retinopathy in eyes of patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy," *Acta Diabetol.*, vol. 55, no. 5, pp. 469–477, 2018, doi: 10.1007/s00592-018-1115-1.
- [83] B. D. Krawitz *et al.*, "Acircularity index and axis ratio of the foveal avascular zone in diabetic eyes and healthy controls measured by optical coherence tomography angiography," *Vision Res.*, vol. 139, pp. 177–186, 2017, doi: 10.1016/j.visres.2016.09.019.

LISTĂ FIGURI

Figură 5.1 Grila ETRD cu cele 9 regiuni analizate în protocolul macular de 6x6mm	10
Figură 6.1 Distribuția cazurilor în funcție de glicemie	13
Figură 6.2 Distribuția cazurilor în funcție de nivelul vitaminei D.....	14
Figură 6.3 Distribuția cazurilor în funcție de GCR.....	14
Figură 6.4 Corelații între GCR și alți parametri în lotul DZ	16
Figură 6.5 Distribuția cazurilor în funcție de DVFC S	16
Figură 6.6 Distribuția cazurilor cu DZ în funcție de DVFC S și de alți parametri cu care se asociază	17
Figură 6.7 Distribuția cazurilor de angiopatie retiniană, pe loturi.....	17
Figură 6.8 Distribuția scorurilor de risc în funcție de patologia asociată	19
Figură 7.1 Diagrama cadrului metodologic propus	24
Figură 7.2 Schema de extragere a măștii de referință a FAZ	25
Figură 7.3 Distribuția pacienților cu DZ în funcție de perimetrul FAZ.....	26
Figură 7.4 Distribuția cazurilor în funcție de perimetrul FAZ și de vitamina D în lotul cu DZ ...	27
Figură 7.5 Distribuția cazurilor în funcție de aria FAZ	27
Figură 7.6 Distribuția cazurilor în funcție de aria FAZ și de vitamina D în lotul cu DZ.....	28
Figură 7.7 Distribuția cazurilor în funcție de indexul de acircularitate	28
Figură 7.8 Antrenarea și validarea acurateții pentru lotul de control (a) U-Net; (b) U-Net cu DenseNet121; (c) U-Net cu MobileNetV2; (d) U-Net cu VGG16.....	29
Figură 7.9 Antrenarea și validarea acurateții pentru lotul cu DZ tip II: (a) U-Net; (b) U-Net cu DenseNet121; (c) U-Net cu MobileNetV2; (d) U-Net cu VGG16.....	30
Figură 7.10 Antrenarea și validarea acurateții pentru lotul cu DZ+HTA: (a) U-Net; (b) U-Net cu DenseNet121; (c) U-Net cu MobileNetV2; (d) U-Net cu VGG16.....	31

LISTĂ TABELE

Tabel VI.1	12
Tabel VII.1	32

ANEXE

ANEXA 1



COLEGIUL MEDICILOR GALAȚI
Str. Domneasca, nr. 47, Galați-România
Tel./Fax: 0236/461104
E-mail: colmedgl@yahoo.com; www.colmedgl.ro

Nr. 398 din 11.04.2024

Către,

UNIVERSITATEA "DUNĂREA DE JOS" GALAȚI

În atenția,

Comisiei de Etică

Prin prezenta vă facem cunoscut că la nivelul Colegiului Medicilor Galați a fost analizată adresa înregistrată la unitatea noastră cu nr. 388 din 09.04.2024 prin care se solicită punctul nostru de vedere în legătură cu utilizarea datelor provenite de la pacienții din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sf. Ap. Andrei” Galați, în vederea întocmirii și susținerii tezei de doctorat cu titlul – *Importanța parametrilor clinici și paraclinici în evoluția și prognosticul afecțiunilor vasculare retiniene* – având drept coordonator de doctorat pe doamna Prof. univ. habil. dr. Dana Tutunaru.

Biroul Executiv al Colegiului Medicilor Galați a aprobat în unanimitate cererea doamnei dr. Iordache (căs. Totolici) Geanina, sub rezerva respectării Ordinului comun al Ministerului Sănătății Publice și a Ministerului Educației Cercetării și Tineretului nr.140/1515 din 26.01.2007 și anume asigurarea ordinii și disciplinei în spațiile unde se desfășoară activitatea de învățământ medico-farmaceutic, Legii nr. 46/2003 privind drepturile pacienților, Legii numărul 448/2006 republicată privind protecția și promovarea drepturilor persoanelor cu handicap, Legii numărul 506/2004, privind prelucrarea datelor cu caracter personal în sectorul comunicațiilor electronice, Legii numărul 363/2018 privind protecția persoanelor fizice referitoare la prelucrarea datelor cu caracter personal și a Hotărârii numărul 52/15.12.2006 privind reglementările de autorizare/notificare a studiilor clinice de către Agenția Națională a Medicamentului, a studiilor noninvenționale efectuate cu medicamente de uz uman în România.

Președinte
Colegiul Medicilor Galați
Prof. univ. dr. Dana Tutunaru

