

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**

**EVALUAREA MODIFICĂRILOR MICROVASCULARE ALE  
RETINOPATIEI HIPERTENSIVE LA PACIENȚII CU  
DISLIPIDEMIE  
- REZUMAT -**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. ARAMĂ ȘTEFAN SORIN**

**Student-doctorand:**

**BÂRCĂ IRINA CRISTINA**

# Cuprins

|                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Cuprins                                                                                                                          | 1  |
| Listă cu lucrări științifice publicate                                                                                           | 4  |
| Listă cu abrevieri și simboluri                                                                                                  | 5  |
| Introducere                                                                                                                      | 8  |
| I. Partea generală                                                                                                               | 11 |
| 1. Hipertensiunea arterială primară                                                                                              | 11 |
| 2. Noțiuni legate de anatomia și histologia retinei și a coroidei                                                                | 13 |
| 2.1. Vascularizația retiniană și coroidiană                                                                                      | 17 |
| 2.1.1. Tehnici de evaluare a retinei și a vascularizației retiniene                                                              | 19 |
| 3. Angiografia prin tomografie în coerență optică (OCTA)                                                                         | 25 |
| 3.1. Bazele biologice ale OCTA                                                                                                   | 27 |
| 3.2. Angiografia prin tomografie în coerență optică versus metodele angiografice cu substanță de contrast                        | 27 |
| 3.3. Principalele utilizări ale OCTA                                                                                             | 28 |
| 3.4. Modificări microvasculare ale retinopatiei hipertensive evidențiate folosind angiografia prin tomografie în coerență optică | 30 |
| 4. Retinopatia hipertensivă                                                                                                      | 33 |
| 4.1. Epidemiologie și patogenie                                                                                                  | 33 |
| 4.2. Manifestări oculare                                                                                                         | 34 |
| 4.3. Clasificarea retinopatiei hipertensive                                                                                      | 36 |
| 4.4. Diagnostic pozitiv, diferențial și investigații                                                                             | 37 |
| 4.5. Tratament și direcții viitoare                                                                                              | 39 |
| II. Contribuții personale                                                                                                        | 41 |
| 5. Ipoteza de lucru și obiectivele generale                                                                                      | 41 |

|                                                                                                                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 6. Metodologia generală a cercetării                                                                                                                                       | 43  |
| 7. Studiul 1. Monitorizarea progresiei retinopatiei hipertensive la pacienții cu dislipidemie utilizând OCTA. Putem îmbunătăți sistemul de inteligență artificială (A.I.)? | 47  |
| 7.1. Introducere                                                                                                                                                           | 47  |
| 7.2. Materiale și metode                                                                                                                                                   | 48  |
| 7.3. Rezultate                                                                                                                                                             | 50  |
| 7.4. Discuții                                                                                                                                                              | 61  |
| 7.5. Concluzii                                                                                                                                                             | 62  |
| 8. Studiul 2. Relevanța OCTA în screeningul și monitorizarea pacientului hipertensiv cu stenoză de artere carotide                                                         | 64  |
| 8.1. Introducere                                                                                                                                                           | 64  |
| 8.2. Materiale și metode                                                                                                                                                   | 65  |
| 8.3. Rezultate                                                                                                                                                             | 67  |
| 8.4. Discuții                                                                                                                                                              | 86  |
| 8.5. Concluzii                                                                                                                                                             | 89  |
| 9. Studiul 3. Disfuncția retiniană la pacienții hipertensivi cu plăci aterosclerotice prezente pe ecografia Doppler de artere carotide: o evaluare OCTA.                   | 90  |
| 9.1. Introducere                                                                                                                                                           | 90  |
| 9.2. Materiale și metode                                                                                                                                                   | 92  |
| 9.3. Rezultate                                                                                                                                                             | 96  |
| 9.4. Discuții                                                                                                                                                              | 110 |
| 9.5. Concluzii                                                                                                                                                             | 113 |
| 10. Concluzii și contribuții personale                                                                                                                                     | 115 |
| Bibliografie                                                                                                                                                               | 120 |
| Anexe                                                                                                                                                                      | 129 |

|                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Anexa 1: Consimțământul informat                                                    | 129 |
| Anexa 2: Avizul Comisiei de etică                                                   | 132 |
| Anexa 3: Date statistice extinse                                                    | 134 |
| Anexa 4: Studii clinice desfășurate de studentul doctorand în perioada doctoratului | 144 |

## **Rezumatul tezei de doctorat**

### **”Evaluarea modificărilor microvasculare ale retinopatiei hipertensive la pacienții cu dislipidemie”**

Structura prezentei teze cuprinde două părți:

- partea generală care ilustrează date despre hipertensiunea arterială primară, noțiuni legate de anatomia și histologia retinei și a coroidelor, Angiografia prin Tomografie în coerență optică (OCTA), retinopatia hipertensivă, și
- partea specială în care sunt prezentate studiile ce au stat la baza cercetării noastre: monitorizarea progresiei retinopatiei hipertensive la pacienții cu dislipidemie utilizând OCTA, îmbunătățirea sistemelor de inteligență artificială (A.I.), relevanța OCTA în screeningul și monitorizarea pacientului cu hipertensiunea arterială (HTA) și stenoza de artere carotide, evaluarea posibilității ca OCTA să demonstreze disfuncția retiniană la pacienții hipertensivi cu ateroscleroză de artere carotide.

## **Partea generală**

### **Capitolul 1. Hipertensiunea arterială primară**

Hipertensiunea arterială este clasificată ca și HTA primară sau esențială atunci când nu este identificabilă o cauză pentru apariția ei, și secundară, atunci când este determinată de nefropatii, anomalii congenitale ale inimii, de endocrinopatii sau anumite clase de medicamente. Hipertensiunea arterială primară reprezintă 90% din cazurile de HTA.

Stadializarea nivelelor pentru tensiunea arterială (T.A.), conform Societății Europene de Hipertensiune (ESH, European Society of Hypertension) și a Societății Europene de Cardiologie (ESC, European Society of Cardiology) folosită și în țara noastră este [1]:

- T.A. optimă: <120 mmHg T.A.S. și <80 mmHg T.A.D.,
- T.A. normală: 120-129 mmHg T.A.S. și/sau 80-84 mmHg T.A.D.,
- T.A. înalt normală: 130-139 mmHg T.A.S. și/sau 85-89 mmHg T.A.D.,

- HTA gradul 1: 140-159 mmHg T.A.S. și/sau 90-99 mmHg T.A.D.,
- HTA gradul 2: 160-179 mmHg T.A.S. și/sau 100-109 mmHg T.A.D.,
- HTA gradul 3:  $\geq 180$  mmHg T.A.S. și/sau  $\geq 110$  mmHg T.A.D.,
- HTA izolată sistolică  $\geq 140$  mmHg T.A.S. și  $< 90$  mmHg T.A.D.,
- HTA izolată distolică  $< 140$  mmHg T.A.S. și  $\geq 90$  mmHg T.A.D.

HTA este asimptomatică până la asocierea cu apariția unor patologii cardiace și cardiovasculare, precum infarct miocardic acut, insuficiență cardiacă congestivă, accident vascular cerebral, nefropatie, retinopatie hipertensivă, coroidopatie și neuropatie optică cu risc de orbire. Hipertensiunea arterială rămâne principala cauză prevenibilă și tratabilă de deces din Uniunea Europeană și de la nivel global [2-4].

## **Capitolul 2. Noțiuni legate de anatomia și histologia retinei și a coroidei.**

Globul ocular este situat în orbită. Stuctural, ochiul uman este alcătuit din trei părți, care dinspre interior spre exterior sunt reprezentate de retină, uvee, scleră și cornee.

Retina se întinde anterior până la ora serrata și are ca scop final absorția și procesarea fotonilor din spectrul luminii vizibile. Histologic, retina este formată din multiple straturi, iar Tomografia prin coerență optică (OCT) face posibilă vizualizarea acestora, astfel încât pe OCT, straturile histologice și zonele vizibile care se succed dinspre exterior spre interior sunt: epiteliul pigmentar retinian (EPR), zona interdigitată, segmentul extern al celulelor fotoreceptoare, segmentul intern al celulelor fotoreceptoare cu zona miodă și elipsoidă, membrana limitantă externă, stratul nuclear extern, stratul plexiform extern, stratul nuclear intern, stratul plexiform intern, stratul celulelor ganglionare, stratul fibrelor nervoase retiniene și membrana limitantă internă.

Coroida, sau tunica mijlocie a globului ocular, menține funcția optimă a retinei, este implicată în absorția luminii, în termoreglare și în ajustarea tensiunii intraoculare prin drenajul umorii apoase din camera anterioară folosind calea uveo-sclerală.

Circulația retiniană și coroidiană asigură nutriția polului posterior al ochiului. Vasele sangvine retiniene asigură nutriția a două treimi interne din retină, iar coroida asigură

vascularizația retinei externe. Vasele retiniene se regăsesc la nivelul stratului de fibre nervoase retiniene.

### **Capitolul 3. Angiografia prin Tomografie în coerență optică (OCTA)**

Prin OCTA se pot vizualiza microcirculația și fluxul sangvin al capilarelor retiniene și coroida. OCTA prezintă *in vivo* coriicapilara și plexurile vasculare retiniene și profunde. Aceasta este o metodă rapidă, reproductibilă și non-invazivă de evaluare a vascularizației retiniene și coroidiene în profunzime, care nu necesită administrarea de substanță de contrast [5-7].

Scanările obținute împart rezultatele în: plexul vascular retinian intern superficial (ce cuprinde vascularizația din stratul celulelor ganglionare și a fibrelor nervoase retiniene), plexul vascular retinian profund (cu vascularizația joncțiunilor straturilor nuclear intern-plexiform extern și nuclear intern-plexiform intern), retină externă și coriicapilară.

OCTA are la bază variații ale semnalului OCT produse de hematiile în mișcare, variații ce contrastează cu țesutul neurosenzorial static din vecinătate, fiind astfel similară mișcării particulelor din evaluarea Doppler vascular. Metoda permite identificarea precoce a ischemiei prin afectarea debitului sangvin și astfel evaluarea severității bolii [8].

Modificările angiografice în cazul subiecților hipertensivi cu un control slab al T.A., cuprind: reducerea fluxurilor vascular superficial și profund, reducerea densității fluxului vascular foveolar și parafoveolar profund, reducerea grosimii retinei interne parafoveolare raportată la grosimea totală a retinei, creșterea în suprafață și în perimetru a zonei avasculare.

OCTA oferă informații despre modificările pre-clinice microvasculare la pacienții hipertensivi, astfel încât modificările microcirculației retiniene pot fi văzute ca biomarkeri în evaluarea riscului de apariție a complicațiilor și a afectării oculare, cardiace, cerebrale și renale. Potențiali biomarkeri obținuți prin OCTA sunt reprezentați de densitatea plexului vascular capilar superficial și profund, de zona avasculară foveolară și coriicapilara. În cazul pacienților cu un control slab al tensiunii arteriale, există o reducere progresivă a numărului de coriicapilare, cu o creștere a ariilor ce prezintă deficite ale fluxului coriicapilar [9].

## **Capitolul 4. Retinopatia hipertensivă**

Retinopatia hipertensivă este o manifestare oculară secundară tensiunii arteriale sistemice crescute. În cadrul retinopatiei hipertensive se pot vizualiza modificări acute, cauzate de creșterea bruscă a TA, și cel mai adesea modificări cronice care apar din cauza hipertensiunii arteriale cronice.

Hipertensiunea arterială este un factor de risc pentru apariția ocluziilor vasculare retiniene venoase și arteriale, pentru dezvoltarea și progresia retinopatiei diabetice, a emboliilor arteriolare retiniene, a macroanevrismului arterial retinian, a dezvoltării neuropatiei optice ischemice non-arteritică, pentru apariția glaucomului și a degenerescenței maculare. Retinopatia avansată este asociată în mod independent cu AVC clinic și subclinic, cu insuficiența cardiacă congestivă, cu mortalitatea de cauză cardiovasculară, cu boala renală terminală, cu demența și declinul cognitiv [10, 11].

Manifestările oculare ale hipertensiunii arteriale sunt clasificate în retinopatie hipertensivă, coroidopatie hipertensivă și edemul hipertensiv al discului optic. Diagnosticul de retinopatie hipertensivă este unul clinic, prin vizualizarea la biomicroscop a modificărilor oculare caracteristice, prezente la nivel de retină, coroidă și de disc optic, modificări asociate presiunii arteriale crescute [12].

Investigațiile imagistice completează diagnosticul clinic. Retinofotografia fundului de ochi, Angiofluorografia retiniană (AFG) și OCTA fac parte din aceste metode de evaluare.

Terapia hipertensiunii arteriale urmează două linii: tratamentul medicamentos și adoptarea unui stil de viață sănătos.

## **II. Contribuții personale**

### **Capitolul 5. Ipoteza de lucru și obiectivele generale**

HTA implică reducerea progresivă a numărului de coriicapilare retiniene, precum și creșterea deficitului de flux coriicapilar. Afectarea microcirculației în HTA este asociată cu un risc cardiovascular crescut, cauzat de un tonus vascular anormal, de îngroșarea peretelui vascular și de scăderea lumenului [11, 13].

Scopul principal al actualei tezei de doctorat a fost ca prin metoda OCTA să se poată realiza:

- identificarea precoce a progresiei patologiei oculare din stadiul II către stadiul III, în absența modificărilor vizibile la examen F.O sau în absența simptomatologiei oculare,
- identificarea în stadii incipiente a cazurilor cu risc de progresie și de complicații,
- propunerea de actualizare a clasificării retinopatiei HTA pe baza criteriului instrumental,
- stabilirea unor noi corelații între markerii vasculari retinieni și cei biochimici cu factor de impact în reducerea mortalității premature de cauză cardiovasculară (prin IMA și AVC) și în reducerea morbidității asociate retinopatiei HTA,
- evaluarea utilității de includere a OCTA în protocolul de evaluare al pacientului hipertensiv, asociat cu: examen fund de ochi (F.O.), ecografie cord, ecografie Doppler de artere carotide interne și vertebrale,
- corelații OCTA-ecografie Doppler de artere carotide interne și vertebrale la subiecții cu stenoză de arteră carotidă internă (ACI),
- screening, monitorizare și ajustarea protocolului terapeutic al pacienților cu angiopatie HTA și stenoză de ACI,
- reducerea ratei de complicații oculare, cardiovasculare, cerebrale și renale ale HTA și ale dislipidemie,
- identificarea cu acuratețe crescută (prin intermediul OCTA) a modificărilor microvasculare la pacientul hipertensiv cu dislipidemia și ateroscleroză carotidiană,
- corelații OCTA cu ecografia Doppler de artere carotide în terapia antihipertensivă și în tratamentele pentru dislipidemie, în scopul reducerii riscului cardiovascular al bolnavului.

## Capitolul 6. Metodologia generală a cercetării

Din prezenta lucrare fac parte trei studii analitice, de tip observațional, de cohortă prospective.

În primul studiu al tezei am analizat dacă valorile T.A., ale colesterolului total, a colesterolului cu densitate crescută (HDL), colesterolului cu densitate scăzută (LDL) și ale trigliceridelor se corelează cu progresia retinopatiei HTA. Evaluarea progresiei retinopatiei HTA s-a realizat prin OCTA, calculând următorii parametrii vasculari: zona foveală avasculară (FAZ) (cu analiza ariei, a perimetrului, a circularității), aria de non-perfuzie vasculară (NFA), aria de perfuzie vasculară (VFA) (analiza ariei, a fluxului vascular), grila ETDRS, densitatea și scheletul capilar vascular.

Cel de al doilea studiu a dorit să aducă date despre utilizarea OCTA pentru stabilirea unor noi corelații între markerii vasculari retinieni și cei biochimici, markeri cu potențial factor de impact în reducerea mortalității premature de cauză cardiovasculară (prin IMA și AVC) și a morbidității asociate angiopatiei HTA.

Un alt obiectiv al celui de-al doilea studiu a fost stabilirea de corelații OCTA-ecografie Doppler de artere carotide interne și vertebrale la pacienții cu stenoză de ACI.

În cel de al treilea studiu am urmărit să observăm dacă OCTA poate demonstra disfuncția vaselor retiniene la subiecții cu HTA, dislipidemie și ateroscleroză de artere carotide, încercând astfel reducerea ratei de complicații oculare, cardiovasculare, cerebrale și renale ale afecțiunilor cronice.

Obținerea de corelații OCTA cu ecografia Doppler de artere carotide în terapia antihipertensivă, cu propunerea de a ajusta schemele de tratament ale pacienților noștri, a fost un alt obiectiv urmărit.

Metodologiile specifice fiecărui studiu sunt detaliate la capitolele corespunzătoare. Toate studiile au fost efectuate în cadrul Policliniei Regina Maria Primăverii cu acordul Comisiei de etică.

## **Capitolul 7. Studiul 1. Monitorizarea progresiei retinopatiei hipertensive la pacienții cu dislipidemie utilizând OCTA. Putem îmbunătăți sistemul A.I. ?**

### **7.1. Introducere**

HTA afectează preponderent adulții cu vârsta cuprinsă între 30-79 ani. Hipertensiunea arterială este o cauză majoră de mortalitate prematură, și este un factor de risc pentru evenimente vasculare. Dislipidemia crește riscul de apariție al bolilor cardiovasculare [3, 4].

Utilizând OCTA s-au formulat următoarele ipoteze de studiu:

- se pot identifica potențiali parametri OCTA de analizat utilizând A.I.,
- OCTA poate stabili noi corelații între markerii vasculari retinieni și cei biochimici cu factor de impact în reducerea mortalității premature de cauză cardiovasculară (prin IMA și AVC) și în reducerea morbidității asociate retinopatiei HTA,
- identificarea precoce a progresiei patologiei oculare din stadiul II către stadiul III, în absența modificărilor vizibile la examenul F.O sau în absența simptomatologiei oculare,
- identificarea subclinică a modificărilor microvasculare retiniene în plexurile superficiale și profunde corelate cu HTA și dislipidemia,
- justificarea includerii OCTA în protocolul de evaluare al pacientului hipertensiv, asociat examenului F.O.,
- o potențială actualizare a clasificării retinopatiei HTA folosind criteriul instrumental.

### **7.2. Materiale și metode**

Am realizat un studiu analitic de tip observațional, de cohortă prospectiv, evaluând 77 de subiecți cu HTA și dislipidemie, cu monitorizare pe 18 luni. 154 de ochi au fost analizați în total.

Protocolul de investigare a cuprins determinarea bilunară a T.A., determinarea la trei luni a profilului lipidic, a glicemiei, a HbA1c, IMC și consult oftalmologic complet (inclusiv determinarea acuității vizuale, autorefractometrie, examen biomicroscop, tonometrie Goldmann, examen F.O. și OCTA).

Întregul lot a fost împărțit în două grupe: ochiul drept și ochiul stâng, și fiecare grup a fost subdivizat în grupurile de hipercolesterolemie (analizând colesterolul total, HDL și LDL) și de hipertrigliceridemie (analizând trigliceridele). Pentru fiecare grup s-au determinat parametrii OCTA specifici: FAZ Area, FAZ perimeter, FAZ circularity, NFA Area, VFA Area, VFA Flow Area, Density Total, Density ETDRS, Skeleton Total și Skeleton ETDRS.

În cadrul studiului am corelat valorile de T.A., de colesterol total, HDL, LDL și de trigliceride cu analiza progresiei retinopatiei HTA, prin analiza inferențială (testul t) a parametrilor OCTA și a corelațiilor Pearson, cu evidențierea pragului de semnificație p-value (2-tailed). Testul t a fost folosit pentru a determina diferența semnificativă statistic între parametrii OCTA ai grupelor ochiul drept (OD)/ ochiul stâng (OS), utilizând t-value (t), p-value (p) și degrees of freedom (df). Pentru a analiza modul în care interacționează colectiv acești factori a fost realizată o analiză factorială pentru extragerea principalelor componentelor. Aceasta a evidențiat patru componente principale, utilizând testul Kaiser-Meyer-Olkin, testul Bartlett's și metodele Rotated Component Matrix, Total Variance Explained și Scree Plot.

### **7.3. Rezultate**

Analiza statistică s-a efectuat utilizând SPSS. Subiecții au fost împărțiți în două grupuri: OD și OS. S-au realizat corelații cu grupurile de hipercolesterolemie și de hipertrigliceridemie.

În grupul de pacienți cu hipercolesterolemie, la ochiul drept, am găsit corelații între VFA Area și nivelul de HDL ( $r=0.274$ ;  $p=0.016$ ), demonstrând că, cu cât este mai mare nivelul de HDL, cu atât fluxul vascular este ameliorat. Un HDL crescut este un factor de protecție și în dislipidemie.

În grupul de subiecți cu hipercolesterolemie, la ochiul stâng, rezultate semnificative statistic au fost determinate pentru colesterolul total cu FAZ Circularity ( $r=0.287$ ;  $p=0.011$ ), NFA Area ( $r=0.245$ ;  $p=0.032$ ), VFA Area ( $r=0.273$ ;  $p=0.016$ ), VFA Flow ( $r=-0.257$ ;  $p=0.024$ ), Skeleton Total ( $r=-0.249$ ;  $p=0.029$ ) și pentru colesterolul total cu Skeleton ETDRS ( $r=-0.254$ ;  $p=0.026$ ).

Corelațiile dintre FAZ Circularity și LDL ( $r=0.313$ ;  $p=0.006$ ), NFA Area și LDL ( $r=0.233$ ;  $p=0.042$ ), VFA Area și LDL ( $r=-0.354$ ;  $p=0.002$ ) au fost semnificative statistic.

Valorile crescute ale Skeleton Total s-au corelat cu valori ridicate ale HDL ( $r=0.230$ ;  $p=0.044$ ), demonstrând că prin îmbunătățirea nivelului de HDL, se obține o ameliorare a circulației capilare. Subiecții cu LDL și colesterol total mărite au pierdut mai multe capilare, au prezentat arii de non-perfuzie extinse, un flux vascular redus și astfel o progresie a retinopatiei hipertensive la pacienții cu un control slab al dislipidemiei.

Analizând OD, au fost identificați patru parametri OCTA corelați pozitiv (valori crescute atunci când T.A.S. și T.A.D. au avut nivele mărite) și semnificativ statistic cu valorile HTA: (FAZ Area ( $r=0.276$ ;  $p=0.015$ ), FAZ Perimeter ( $r=0.253$ ;  $p=0.026$ ) și FAZ Circularity ( $r=0.256$ ;  $p=0.025$ )). Parametrii de tip: VFA Area ( $r=-0.368$ ;  $p=0.001$ ), VFA Flow Area ( $r=-0.364$ ;  $p=0.001$ ), Density Total ( $r=-0.382$ ;  $p=0.001$ ), Density ETDRS ( $r=-0.399$ ;  $p<0.01$ ), Skeleton Total ( $r=-0.364$ ;  $p=0.001$ ) și Skeleton ETDRS ( $r=-0.351$ ;  $p=0.002$ ) au prezentat o corelație negativă (valori reduse atunci când T.A.S. și T.A.D. au avut nivele mărite) și puternic semnificativă, cu pragul de semnificație  $p < 0.01$ .

Rezultatele demonstrează că pierderea capilarelor, creșterea zonelor avasculare și reducerea fluxului vascular retinian au fost identificate în cazurile de subiecți cu HTA. Astfel, progresia retinopatiei hipertensive poate fi demonstrată pe OCTA.

S-au calculat și corelațiile între parametri OCTA, folosind testul Sig. (2-tailed) și corelația Pearson. În cazul pacienților cu NFA Area crescut, nivelele de FAZ Area și FAZ Perimeter au fost mărite, în timp ce VFA Area, VFA Flow Area, Density (Total și ETDRS) și Skeleton Total au fost semnificativ reduse. La ambii ochi, nivele crescute de Density (Total și ETDRS), s-au corelat cu valori mărite ale parametrului Skeleton (Total și ETDRS). Diferențele dintre parametri OCTA de la OD și de la OS au fost analizate.

Testul t a determinat valori  $p > 0.05$  pentru toate perechile de parametri OCTA. Așadar, nu au fost identificate diferențe semnificative statistic între parametri OCTA de la OD și OS.

Având algoritmul MIP implementat în software-ul OCT-ului și rezultatele noastre statistice, software-ul de A.I. al aparatului de OCT poate fi îmbunătățit prin integrarea unor noi formule matematice, care să coreleze valorile de T.A. și de lipide cu parametrii vasculari.

Corelațiile noastre statistice cele mai relevante au demonstrat că variabile precum: VFA Area, VFA Flow Area, Density Total și ETDRS, Skeleton Total, au fost invers

proporționale cu T.A., colesterolul total și LDL, în timp ce NFA Area, FAZ Area, Perimeter și Circularity au fost direct proporționale cu aceleași variabile clinice.

Cu scopul de a determina modul în care interacționează colectiv acești factori a fost realizată o analiză factorială utilizând componenta de analiză Principal Component Analysis. Aceasta a evidențiat 5 componente principale pentru OD și 4 pentru OS. În cadrul fiecărei componente sunt evidențiați parametri OCTA, a căror importanță este dată de valorile pozitive cele mai mari. De exemplu, la OD ordinea este: Total Density (0.928), ETDRS Density (0.925), Total Skeleton (0.847) și Skeleton ETDRS (0.699). La OS, pe componenta 1 apar aceeași parametri, în aceeași ordine de importanță, dar cu alte valori.

Testele utilizate pentru analiza factorială au fost: Kaiser-Meyer-Olkin (KMO), Bartlett's, Rotated Component Matrix, Total Variance Explained și Scree Plot. Valoarea testului KMO în grupul OD a fost de 0.619, astfel, mai mare decât valoarea testului în grupul OS. Așadar, grupul de pacienți OD este mai relevant statistic. Testul Bartlett's a rezultat o valoare Sig value < 0.01 în cazul ambilor ochi, demonstrând că analiza factorială a fost relevantă în ambele grupuri.

#### **7.4. Discuții**

În prezenta lucrare defășurată pe subiecții cu HTA și dislipidemie, corelațiile dintre T.A. și variabilele clinice au demonstrat că, cu cât T.A. este mai mare, cu atât nivelele de IMC, colesterol total și LDL sunt mai mari, iar HDL prezintă valori mai reduse. Subiecții noștri nu aveau diabet zaharat iar valorile glicemiei și ale HbA1c nu au fost relevante statistic, ci au fost folosite doar ca factori de confuzie.

Am analizat în studiul nostru relația dintre T.A., vasele retiniene, coriocapilare și factorii de risc sistemic din HTA. Am identificat o reducere a fluxului vascular și a aportului de oxigen, dar și o reducere a HDL la acești subiecți. Aceste alterări microvasculare pot reprezenta un pas inițial al distrucției organelor și pot fi makeri în monitorizarea tratamentelor anti-HTA. Alte modificări identificate în lucrarea noastră au fost: creșterea FAZ Area și a FAZ Perimeter, reducerea VFA Flow Area, a densității și scheletului vascular la participanții hipertensivi.

OCTA reprezintă o tehnică de evaluare a vascularizației retiniene de înaltă acuratețe. Rezultatele astfel obținute pot detecta precoce patologia retiniană, pot monitoriza progresia

și pot oferi o stadializare mai detaliată a retinopatiei hipertensive cu ținte terapeutice mai specifice [8, 14].

Prin permanenta dezvoltare a sistemului A.I. și a cercetării umane, putem obține rezultate de o mai mare acuratețe și specificitate, pentru a identifica precoce, a trata și a monitoriza în detaliu pacienții la risc.

### **7.5. Concluzii**

Rezultatele lucrării confirmă legătura dintre retinopatia hipertensivă, dislipidemia și parametrii OCTA. În afară de scăderea tensiunii arteriale, îmbunătățirea microcirculației poate fi benefică în prevenirea și reducerea distrucției organelor de tip ochi, inimă, creier, rinichi, a mortalității și morbidității de cauză cardiovasculară. OCTA este un instrument util în detecția detaliată a alterărilor vasculare retiniene.

Identificarea precoce a modificărilor microvasculare prin OCTA, înaintea apariției lor la examenul fund de ochi, poate oferi o stadializare de o acuratețe crescută a retinopatiei hipertensive și astfel, patologia implicată poate deveni mai ușor de înțeles.

## **Capitolul 8. Studiul 2. Relevanța OCTA în screeningul și monitorizarea pacientului hipertensiv cu stenoză de artere carotide**

### **8.1. Introducere**

Stenoza de artere carotide este una dintre cele mai importante cauze de ischemie cerebrovasculară și de afectare oculară, reprezentând o problemă de sănătate publică. Se estimează că aproximativ 5-10% din populația cu vârsta peste 70 de ani este afectată de stenoza de artere carotide. Modificările patologice microvasculare implicate în apariția bolilor cardiovasculare apar mult înainte de a fi diagnosticate, astfel, identificarea precoce a acestora este esențială [15-18].

Ecografia Doppler de artere carotide reprezintă o metodă non-invazivă, simplă și de acuratețe mare (92%) în evaluarea stenozei de ACI. Aplicată ca metodă de screening, ecografia este un instrument valoros în evaluarea riscului cardiovascular și în dezvoltarea de strategii preventive. Deși pacienții cu stenoză de ACI severă au simptome vizuale, cei cu forme ușoare și moderate ale stenozei de ACI sunt asimptomatici. Astfel, identificarea acestora din urmă devine o prioritate.

Microvascularizația retinei are aspecte anatomice și fiziologice aproape identice cu microcirculația cerebrală și coronară. Aceasta poate fi studiată în mod non-invaziv prin OCTA care furnizează informații calitative și cantitative despre vasele mici ale retinei, înainte de apariția lor la F.O. Apare astfel utilitatea studierii microcirculației în cazul pacienților cu stenoză de ACI.

Studiul nostru a ținut să cuantifice și să compare modificările retiniene vasculare evidențiate prin OCTA la subiecții cu diferite stadii ale stenozei de artere carotide. Am corelat parametrii OCTA cu datele obținute la ecografia Doppler de artere carotide și vertebrale. Am emis ipoteza că modificările microvasculare retiniene sunt corelate cu formele ușoare și moderate de stenoză, că parametrii determinați OCTA pot fi biomarkeri în identificarea stenozei de ACI. Astfel, screeningul OCTA este oportun a fi realizat în aceeași vizită cu ecografia Doppler de artere carotide.

## **8.2. Materiale și metode**

Am realizat un studiu de cohortă prospectiv, cu 98 de ochi. Toți participanții au primit o evaluare oftalmologică completă, evaluarea riscului cardiovascular prin determinarea T.A. și analize de laborator, precum și evaluare ecografie Doppler de artere carotide și vertebrale. Am selectat subiecții cu HTA cronică, dislipidemie secundară și retinopatie HTA cronică. Retinopatia a fost clasificată conform sistemelor Keith–Wagner–Barker și Mitchell–Wong Bazat pe evaluarea Societății de Radiologie, subiecții au fost împărțiți în patru grupe de stenoză. Evaluarea pacienților s-a realizat prin OCTA Angio-OCT Optopol Revo NX 130 cu tehnologie A.I. Întregul lot a fost divizat în grupele OD și OS. Am obținut grupe cu diferite grade de stenoză a arterelor carotide: normal (fără stenoză), ușor și moderat.

Am utilizat analiza descriptivă pentru vârstă, sex și statusul de fumător. Testul Kruskal–Wallis a fost utilizat ca să determine pentru fiecare parametru OCTA, dacă a existat o diferență semnificativă statistic între cele 3 grupe de stenoză. Pentru a găsi perechile de grupe între care exista o diferență semnificativă am folosit testul Dunn's post hoc. Corelațiile Spearman și Pearson au fost utilizate pentru a corela parametrii OCTA de la OD și de la OS cu viteza sistolică (PSV) și diastolică (EDV). Cele două viteze au fost determinate pentru arterele carotide internă (ICA), externă (ECA), comună (CCA) și artera vertebrală (VA). Normalitatea distribuției a fost calculată cu testul Shapiro–Wilk. Diagramele au determinat distribuția datelor, linia de regresie, tipul corelației și intervalul de încredere la ambii ochi și la carotidele ipsilaterale.

### 8.3. Rezultate

Un număr total de 49 de subiecți au fost înrolați în cercetarea noastră. Conform clasificării Societății de Radiologie, 21 de pacienți au fost încadrați la grupul normal (fără stenoză), 9 la grupul de stenoză ușoară și tot 9 subiecți la stenoză moderată. Nu am identificat subiecți cu stenoză severă.

Testul chi-square ( $\chi^2$ ) a fost utilizat pentru a analiza dacă există diferențe semnificative statistice între cele trei grupe de stenoză divizând pacienții în funcție de sex, vârstă și statusul de fumător. Vârsta medie a fost de  $60.9 \pm 8.2$  ani în grupul de stenoză ușoară, de  $54.4 \pm 10.0$  în grupul normal și  $58.2 \pm 13.1$  în grupul de stenoză moderată. Ponderea subiecților de sex masculin în grupul de stenoză ușoară a fost de 63.2%, în cel normal de 52.4% iar în cel moderat de 44.4%. Pacienții nefumători au reprezentat majoritatea, cu o pondere de 80.9% în grupul normal, 63.2% în grupul de stenoză ușoară, respectiv 1.1% în grupul de stenoză moderată.

Testul Kruskal–Wallis a fost folosit pentru a determina dacă există diferență statistică între grupele de stenoză, pentru fiecare parametru OCTA. Pentru a compara diferite grupe de stenoză am utilizat ulterior testul Dunn's post hoc la OD.

Analizând OD am obținut rezultate semnificative statistice pentru FAZ Circularity comparând grupele de stenoză normal-ușor ( $p = 0.025$ ) și grupele ușor-moderat ( $p = 0.006$ ). Corelații au fost determinate pentru NFA comparând grupele normal-moderat ( $p = 0.004$ ) și grupele ușor-moderat ( $p = 0.011$ ). Analizând comparativ grupele normal-moderat am observat semnificații statistice pentru FAZ Area ( $p = 0.016$ ) și VFA Area ( $p = 0.037$ ).

Comparând grupele normal-moderat la OS am obținut rezultate semnificative statistice pentru: VFA Area ( $p = 0.041$ ), NFA ( $p = 0.045$ ), și VFA Flow Area ( $p = 0.029$ ). Analizând comparativ grupele de stenoză ușor-moderat am identificat rezultate semnificative pentru: NFA ( $p = 0.001$ ), FAZ Area ( $p = 0.007$ ), și VFA Area ( $p = 0.013$ ).

Utilizând corelațiile Spearman și Pearson am obținut conexiuni între parametrii OCTA OD și OS. De asemenea, am calculat PSV și EDV pentru ICA, ECA, CCA și VA la ambele artere carotide și vertebrale. Corelații semnificative statistice ( $p < 0.05$ ) au fost obținute la OD pentru: ICA PSV și VFA ( $\rho = -0.286$ ), ICA EDV și NFA ( $r = 0.365$ ), ECA PSV și VFA ( $r = -0.288$ ;  $\rho = -0.317$ ), CCA PSV și NFA ( $\rho = -0.354$ ), CCA EDV și NFA ( $\rho = -0.292$ ), VA PSV și VFA ( $r = -0.327$ ;  $\rho = -0.379$ ), NFA și VFA ( $r = -0.374$ ;  $\rho =$

-0.288). Pentru grupul OS am demonstrat rezultate semnificative statistic pentru: ICA PSV și NFA ( $r = -0.351$ ;  $\rho = -0.313$ ), ICA EDV și VFA ( $r = -0.421$ ;  $\rho = -0.314$ ), ECA PSV și NFA ( $r = -0.412$ ;  $\rho = -0.457$ ), CCA PSV și NFA ( $p = -0.288$ ;  $\rho = -0.339$ ), CCA EDV și NFA Flow Area ( $r = -0.404$ ;  $\rho = -0.417$ ).

Normalitatea distribuției a fost calculată prin testul Shapiro–Wilk multivariat și diagramele QQ ce prezintă distribuția datelor, linia de regresie, intervalul de încredere și tipul de corelație.

#### **8.4. Discuții**

Studiul vaselor retiniene aduce informații utile în analiza pacienților cu stenoză de ACI. Vasele de sânge ale retinei pot fi vizualizate direct, oferind un acces rapid pentru monitorizarea funcției circulatorii și vasculare [19, 20]. Anomaliile microvasculare contribuie în mod semnificativ la apariția bolilor cardiovasculare. Stenoza de ACI reprezintă un factor de risc major în dezvoltarea complicațiilor oculare ischemice precum: amaurosis fugax, sindrom de ischemie oculară, ocluzie de arteră centrală a retinei. Afectarea vaselor retiniene este de obicei asimptomatică și apare la 29% din pacienții cu stenoză de ACI, iar 1.5% din cazuri progresează anual către sindrom de ischemie oculară. OCTA poate monitoriza riscul cardiovascular prin cuantificarea afectării microvascularizației retiniene.

Cercetarea noastră ȋntea să testeze ce modificări microvasculare apar la subiecții cu diferite stadii ale stenoze de ACI, să cuantifice și să evalueze non-invaziv modificările structurale vasculare la acești pacienți, prin tehnica OCTA. Am măsurat și comparat parametrii vasculari furnizați de OCTA și i-am corelat cu parametrii ipsilaterali obținuți prin ecografie Doppler de artere carotide și vertebrale, emitând ipoteza că aceștia se vor corela.

În cadrul lucrării am obținut rezultate semnificative statistic pentru trei parametri OCTA analizați: FAZ, NFA și VFA, și am demonstrat corelații statistice comparând grupurile de stenoză de carotidă normal cu grupele ușor, moderat, precum și pe cele două din urmă între ele. Astfel, am propus ca screeningul de ecografie Doppler de artere carotide să fie asociat cu cel de OCTA la subiecții cu stenoză de ACI.

Este important pentru clinicieni să fie familiarizați cu manifestările și semnele oculare determinate de ateroscleroza de carotide, astfel încât să se poată preveni un AVC. Însă, modificările microvasculare ale retinei preced semnele de la examenul F.O. și simptomele pacienților. Printr-o identificare precoce a alterărilor vasculare putem oferi medicilor

cardiologi o informație mai exactă și putem ajuta în ajustarea protocolului terapeutic al bolnavului HTA.

### **8.5. Concluzii**

Cu ajutorul tehnicii OCTA am identificat modificări ale microcirculației retiniene și coroidiene corelate cu stenoza de arteră carotidă. Alterările micilor vase retiniene sunt o cauză a bolii carotidiene și chiar și pacienții cu forme ușoare de stenoză au prezentat modificări în circulația retiniană decelabile prin OCTA. Din moment ce majoritatea subiecților noștri au prezentat forme de stenoză ușoară și moderată, am concluzionat că OCTA poate detecta boala arterială în aceste stadii. OCTA poate fi un instrument de monitorizare a alterărilor microvasculare asociate cu stenoza de artere carotide și poate produce date subiective despre densitatea și fluxul vascular. Schimbările vaselor mici retiniene evaluate prin OCTA pot servi ca un nou biomarker ce reflectă severitatea stenozei de ACI și potențial să identifice afectarea vasculară [17, 18, 21, 22].

Astfel, propunem ca OCTA să fie folosită ca metodă de screening, complementară F.O. și ecografiei Doppler de artere carotide interne și vertebrale și de preferat, să fie efectuată în aceeași vizită medicală. Semnele și simptomele oftalmologice pot fi uneori singurele manifestări în cazul pacienților cu boala aterosclerotică. Este astfel important ca medicii oftalmologi și cardiologi să fie familiarizați cu simptomele și să încerce să le prevină. Astfel, se pot identifica din timp subiecții cu risc de AVC sau IMA, și aceștia se pot trimite din timp către intervenție medicală și chirurgicală specifică.

## **Capitolul 9. Studiul 3. Disfuncția retiniană la pacienții hipertensivi cu plăci aterosclerotice prezente pe ecografia Doppler de artere carotide: o evaluare OCTA.**

### **9.1. Introducere**

Hipertensiunea este asociată cu multiple modificări microvasculare retiniene, precum: îngustări areriolare generalizate și focale, și încrucișări aretrio-venoase [23-25]. Multiple studii au luat în calcul impactul diferitelor stagii ale retinopatiei hipertensive evaluate prin OCTA [26, 27]. Tratamentul anti-HTA s-a dovedit a avea influență asupra microcirculației retiniene [25].

OCTA poate releva anomalii ale vaselor mici retinene înainte ca acestea să devină simptomatice sau să fie vizibile clinic, demonstrând astfel o evaluare mai precisă decât alte tipuri de investigații [28, 29]. Riscul cardiovascular al bolnavului cu HTA și dislipidemie poate fi evaluat și monitorizat prin OCTA [22, 29-31]. Metoda poate cuantifica calibrul vascular, tortuozitatea vasculară, perfuzia capilară și ariile foveolare caracteristice. Acești parametrii pot fi asociați cu boala coronariană, AVC și IMA [32].

Imagistica plăcilor de artere carotide și măsurarea gradului de stenoză al arterei carotide interne reprezintă metode de evaluare simple, accesibile și de mare acuratețe (92%) [33, 34]. Un procent semnificativ din pacienți cu HTA au ateroscleroză clinică la evaluarea prin ecografia Doppler de artere carotide [35, 36]. Calcificările arterelor coronare determinate prin măsurarea grosimii intimă-medie (IMT), precum și identificarea plăcilor de aterom prin ecografia Doppler, pot duce la identificarea aterosclerozei subclinice [37]. Atât un  $IMT \geq 1.0$  mm, cât și prezența aterosclerozei sunt factori de predicție ai bolii cardiovasculare [38, 39]. Ambii parametrii pot fi detectați prin ecografie Doppler de artere carotide și ambii definesc ateroscleroza subclinică.

Studiu nostru a dorit să cuantifice și să compare modificările microvasculare retiniene obținute prin OCTA la subiecții cu HTA, dislipidemie și plăci de aterom la nivelul carotidelor. Toți pacienții noștri aveau tratamente anti-HTA, de tip: IECA, BCC, IECA/BRA, precum și terapii cu statine, atât în combinații medicamentoase, cât și în monoterapie.

Scopul lucrării noastre a fost să descopere disfuncția retiniană la subiecții cu HTA, dislipidemie și ateroscleroză, rezultând astfel în arii extinse de flux vascular redus, densitate și schelet vascular scăzute. Am ținut să investigăm detecția precoce a modificărilor microvasculare, astfel încât informațiile furnizate de OCTA să poate fi utilizate în ajustarea protocoalelor terapeutice.

## **9.2. Materiale și metode**

În studiul nostru am selectat pacienți cu dislipidemie, HTA și retinopatie cronică. Terapiile cu statine și anti-HTA administrate participanților au fost evaluate pentru a stabili corelații între microvascularizația retiniană și boala aterosclerotică. Bazându-ne pe ecografia Doppler de artere carotide am determinat prezența plăcilor de aterom și am calculat IMT.

Am introdus în cercetarea noastră participanți cu dislipidemie secundară și cu HTA esențială, cu o durată a bolii între 5-10 ani (11 subiecți), 10-15 ani (34 pacienți) și peste 15

ani (53 participanți). Așadar, toți cei incluși prezentau un risc crescut de complicații și de mortalitate.

Evaluarea oftalmologică a cuprins: testarea acuității vizuale, determinarea refracției, măsurarea tensiunii intraoculare, examinarea la biomicroscop, examenul F.O. cu pupilele dilatate și OCTA. OCTA a fost efectuat folosind Angio-OCT Optopol Revo NX 130 cu tehnologie A.I., evaluând macula, cu scanare  $6.0 \times 6.0 \text{ mm}^2$  în HD. Ecografia Doppler de artere carotide folosind G.E. Vivid T8 Cardiovascular Ultrasound a analizat prezența plăcilor de aterom și a măsurat IMT.

Întreg lotul de 196 de ochi, 98 de pacienți, care aveau tratament cu statine, a fost împărțit în trei grupe conform medicației: grupul de monoterapie anti-HTA cu 34 (IECA) și respectiv 30 (BCC) de subiecți, și lotul de terapie combinată anti-HTA (IECA/BRA) cu 34 de participanți.

Prin testul ANOVA am comparat mediile celor trei loturi, pentru a cerceta dacă cel puțin un grup este semnificativ diferit față de celelalte. Ulterior, am efectuat teste Post Hoc cu corecțiile Bonferroni, realizând multiple analize în cele trei loturi de studiu. Testul Brown-Forsythe test a fost utilizat pentru a verifica omogenitatea variabilelor la nivel de grupe. Normalitatea distribuției datelor a fost calculată prin testul Shapiro–Wilk. Pentru o cercetare mai aprofundată am utilizat și Testul Kruskal–Wallis. Pentru a compara perechile de grupe am aplicat testul Dunn’s Post Hoc. Analiza multivariată MANCOVA a fost utilizată ulterior pentru a evidenția efectul medicației recomandate de medicul cardiolog la nivelul celor trei grupe. Aceasta analiză multivariată a presupus efectuarea mai multor teste: Box’s Test, Pillai’s Trace și Wilks’ Lambda, Between-Subjects Effects, Estimated Marginal Means test, Post Hoc Pairwise Comparisons, corelațiile Spearman și Pearson.

### **9.3. Rezultate**

Un număr total de 98 de subiecți și de 196 de ochi cu retinopatie hipertensivă și dislipidemie au fost înrolați în studiul nostru. Bărbații (55.1%) și nefumătorii (75.5%) au reprezentat majoritatea atunci când s-a efectuat analiza demografică în toate cele trei grupe de terapie.

Cercetarea noastră a inclus pacienți aflați în tratament cu statine, asociat terapiei anti-HTA, de tip monoterapie (IECA sau BCC) sau de tip terapie combinată (IECA/BRA). S-au format astfel cele trei loturi din studiu descrise anterior.

Odată cu înaintarea în vârstă și cu creșterea IMC, riscul de a dezvolta ateroscleroză este ridicat [40]. Astfel, au fost calculate cele mai relevante statistic corelații între parametrii demografici și cei oferii de ecografia Doppler de artere carotide. Au fost utilizate corelațiile Pearson și Spearman. Legătura dintre IMC și parametrii ecografici s-a dovedit a fi cea mai semnificativă statistic. Valorile crescute ale vârstei au fost corelate cu nivele mărite de ICA EDV și CCA IR. Fumătorii au prezentat valori scăzute ale ECA PSV.

Un IMT peste limita normală ( $>1.0$  mm) și prezența plăcilor de aterom la nivel de artere carotide au fost definite ca ateroscleroză subclinică. 51 dintre subiecți (52.04%) au fost identificați cu plăci ateromatoase pe ecografia Doppler, iar 5 participanți au avut un IMT  $\geq 1.0$  mm (5.1%).

Testul Shapiro–Wilk pentru normalitate multivariată a oferit următoarele rezultate: grupul IECA + statine (SW-value=0.932,  $p<0.001$ ), lotul BCC (SW-value=0.944,  $p<0.001$ ), și grupul IECA/BRA (SW-value=0.923,  $p<0.001$ ). Rezultatele indică o abatere de la normalitatea multivariată a datelor.

Analiza ANOVA a fost folosită pentru a compara mediile celor trei grupe de medicație. ANOVA a determinat diferențe semnificativ statistic între cele trei loturi pentru: NFA Area, FAZ Area, FAZ Circularity VFA Flow Area și Density (Total și EDTRS) ( $p<0.05$ ). Teste Post hoc au fost efectuate ulterior. S-au găsit diferențe semnificative statistic pentru:

- NFA Area și FAZ Area între loturile IECA+statine și IECA/BRA+statine și între BCC+statine și IECA/BRA+statine ( $p\leq 0.001$ );
- FAZ Circularity între loturile BCC+statine și IECA/BRA+statine ( $p=0.033<0.05$ );
- VFA Flow Area între loturile IECA+statine și IECA/BRA+statine ( $p=0.040<0.05$ );
- Density Total și ETDRS între loturile IECA+statine și IECA/BRA+statine ( $p=0.002<0.05$ , respectiv  $p=0.003<0.05$ ).

Pentru confirmarea rezultatelor obținute cu testul ANOVA am aplicat și testul neparametric Kruskal–Wallis, omologul testului ANOVA. Comparațiile cu testul Dunn's Post Hoc au evidențiat aceleași rezultate ca și cele furnizate de testul ANOVA Post Hoc, cu utilizarea corecției Bonferroni, dar cu  $p<0.05$ . Testul Box's Test of Equality of Covariance Matrices a fost semnificativ (Box M = 455,876,  $F = 3,517$ ,  $p < 0,001$ ), indicând o lipsă de omogenitate a datelor. Toate cele patru teste multivariate au indicat valoarea pragului de semnificație  $p<0.001$ , demonstrând astfel diferențe semnificative între efectele celor trei tipuri de medicație asupra parametrilor OCTA în ansamblu lor. Se observă lipsa unui efect

multivariat semnificativ al covariabilelor asupra parametrilor OCTA ( $p > 0.05$ ), excepție făcând colesterolul total pentru care  $p = 0.017$  ( $< 0.05$ ).

Analizele precum Tests of Between-Subjects au identificat efectul variabilelor independente și al covariabilelor asupra parametrilor OCTA. Lotul de medicație a avut un efect semnificativ statistic ( $p < 0.05$ ) pe următorii parametri OCTA: NFA Area, FAZ Area, FAZ Circularity, VFA Flow Area și Skeleton ETDRS. Partial Eta squared a arătat un efect semnificativ al FAZ Area. Parametrii clinici precum T.A. și lipidele au avut un efect semnificativ statistic asupra parametrilor OCTA ( $p < 0.05$ ).

Comparațiile Estimated Marginal Means & Pairwise au prezentat mediile ajustate în grupele de terapie pentru fiecare parametru OCTA, după eliminarea influenței covariabilelor și comparațiile între cele grupe de medicație. Diferențe semnificative statistic între cele trei loturi pentru fiecare parametru OCTA au fost obținute utilizând testul ANOVA Post Hoc aplicând corecția Bonferroni.

Comparațiile Spearman și Pearson au fost stabilite între parametrii OCTA și cei clinici. În grupul IECA + statine testele au demonstrat că valori crescute ale T.A.D. și T.A.S. sunt corelate cu arii mai mari de flux vascular scăzut sau de FAZ, și cu valori reduse ale densității și scheletului vascular. Colesterolul total a fost corelat cu NFA Area ( $r = 0.477$ ;  $p = 0.004$ ), ( $\rho = 0.541$ ;  $p = 0.001$ ). Un efect semnificativ statistic a fost obținut comparând prezența plăcilor de aterom carotidiene cu FAZ Area ( $r = 0.540$ ;  $p < 0.001$ ), ( $\rho = 0.526$ ;  $p = 0.001$ ) și cu VFA Area ( $r = -0.409$ ;  $p = 0.016$ ), ( $\rho = -0.430$ ;  $p = 0.011$ ). Astfel, o disfuncție retiniană cu o vascularizație slabă la același nivel pot fi suspectate.

Analizând lotul de medicație BCC + statine, am constatat că valori crescute ale T.A. și nivele mărite de LDL și HDL pot fi corelate cu arii extinse, lipsite de flux vascular, zone avasculare crescute și cu perfuzie capilară scăzută. Colesterolul total a fost corelat semnificativ cu T.A.S. ( $r = 0.379$ ;  $p = 0.039$ ). Prezența plăcilor de aterom s-a dovedit a fi corelată cu: FAZ Circularity ( $r = -0.406$ ;  $p = 0.026$ ), ( $\rho = -0.409$ ;  $p = 0.025$ ) și cu Density Total ( $r = 0.400$ ;  $p = 0.028$ ), ( $\rho = 0.389$ ;  $p = 0.034$ ).

În grupul IECA/BRA + statine cele mai puternice corelații au fost identificate între variabilele clinice (T.A. cu LDL și HDL) și între parametrii OCTA: FAZ (Area și Perimeter) cu Density și Skeleton. Prezența plăcilor de aterom a fost corelată cu trei parametri OCTA: NFA ( $r = -0.558$ ;  $p < 0.001$ ), ( $\rho = -0.555$ ;  $p < 0.001$ ), FAZ Area ( $r = 0.405$ ;  $p = 0.017$ ), ( $\rho = 0.394$ ;  $p = 0.021$ ) și Density Total ( $r = -0.527$ ;  $p = 0.001$ ), ( $\rho = -0.509$ ;  $p = 0.002$ ).

După ce am efectuat calculele în toate grupele de medicație, rezultatele semnificative au arătat că valori crescute ale T.A.S., T.A.D., colesterol total și LDL sunt corelate cu nivele scăzute ale VFA și crescute ale zonelor avasculare și NFA. Astfel, subiecții cu terapii anti-HTA combinate + statine au prezentat T.A. crescută, dislipidemie și retinopatie hipertensivă progresive. Prezența plăcilor de aterom a fost corelată cu:

- VFA Area ( $r=-0.409$ ;  $p=0.016$ ) ( $\rho=-0.430$ ;  $p=0.011$ ),
- NFA Area ( $r=-0.242$ ;  $p=0.017$ ) ( $\rho=-0.237$ ;  $p=0.019$ ),
- FAZ Area ( $r=0.540$ ;  $p<0.001$ ) ( $\rho=0.526$ ;  $p<0.001$ ) și ( $r=0.405$ ;  $p=0.017$ ) ( $\rho=0.394$ ;  $p=0.021$ ),
- FAZ Circularity ( $r=-0.406$ ;  $p=0.026$ ) ( $\rho=-0.409$ ;  $p=0.025$ ),
- Density Total ( $r=-0.400$ ;  $p=0.028$ ) ( $\rho=-0.389$ ;  $p=0.034$ ) și ( $r=-0.527$ ;  $p=0.001$ ) ( $\rho=-0.509$ ;  $p=0.002$ ).

Așadar, o perfuzie retiniană scăzută, precum: densități capilare reduse, zone avasculare crescute, arii de non-flux retinian, au fost corelate cu prezența aterosclerozei carotidiene.

#### **9.4. Discuții**

Examinarea OCTA a fost utilizată în multiple studii pentru a evalua bolile cardiovasculare sistemice. Un număr crescut de cercetări a indicat că anomaliile microvasculare retiniene pot fi folosite ca potențial indicator pentru afectare microvasculară, cardiovasculară și neurodegenerativă [29, 41, 42]. Detecția subclinică a modificărilor de artere carotide în timp ce pacienții sunt asimptomatici reprezintă o problemă de sănătate publică și o țintă globală [19]. OCTA poate fi un instrument valoros în detectarea anomaliilor microvasculare retiniene, înainte ca acestea să devină aparente clinic. Circulația retiniană poate fi folosită ca un indicator al patologiei cardiovasculare [43]. OCTA poate ajuta în identificarea precoce a modificărilor vasculare, și astfel, poate oferi medicilor cardiologi o informație suplimentară în alegerea strategiei terapeutice a pacientului cu hipertensiune, dislipidemie și cu ateromatoză carotidiană.

Cercetarea noastră a descoperit că prezența plăcilor de aterom este corelată cu vârsta crescută în toate cele trei loturi de terapie anti-HTA, cu scăderea densității vasculare retiniene în grupul de medicație cu BCC și cu IECA/BRA, precum și cu un VFA redus în lotul IECA, și cu valori ridicate ale NFA în grupul de terapie combinată anti-HTA. Cei mai relevanți parametri OCTA s-au dovedit a fi FAZ Area și Density Total.

## 9.5. Concluzii

Corelații semnificative statistic au fost identificate între HTA, prezența plăcilor de aterom la nivelul arterelor carotide și reducerea microcirculației retiniene la pacienții care erau sub terapie combinată: anti-HTA și statine.

Rezultatele semnificative determinate în prezența aterosclerozei au fost următoarele: în grupul de IECA s-au descoperit creșteri ale FAZ Area și reduceri ale VFA Area, în grupul BCC reducerea densității totale și o creștere a FAZ Circularity, în grupul IECA/BRA un nivel crescut de arii NFA și FAZ, precum și o descreștere a densității totale.

Subiecții cu terapii combinate anti-HTA și statine au prezentat T.A. crescută, dislipidemie și retinopatie hipertensivă progresivă. Cele mai relevante corelații au fost între plăcile de aterom și NFA Area, FAZ Area și densitate totală. Așadar, o perfuzie vasculară retiniană redusă, precum: scăderea densității capilare, creșterea ariilor de non-perfuzie și a zonelor avasculare, au fost raportate la pacienții cu HTA și cu ateroscleroză.

Rezultatele cercetării noastre indică faptul că subiecții cu terapii multiple, cu un control slab al dislipidemiei, o T.A. crescută, o retinopatie hipertensivă progresivă și cu ateroscleroză carotidiană au prezentat un deficit de vascularizație retiniană. OCTA poate detecta precoce modificările microvasculare în HTA, stenoză de artere carotide și în dislipidemie. Astfel, corelând datele obținute prin OCTA și prin ecografia Doppler de artere carotide, protocoalele de tratament ale pacienților hipertensivi pot fi ajustate. În plus, o stratificare a riscului scăzută și intervenții personalizate pot reduce complicațiile oculare și sistemice ale afecțiunilor cronice.

## Capitolul 10. Concluzii și contribuții personale

- Datele obținute au confirmat corelația dintre retinopatia hipertensivă, dislipidemie și parametrii OCTA.
- Îmbunătățirea aspectului microcirculației retiniene asociată cu scăderea valorilor tensiunii arteriale a contribuit la reducerea mortalității și morbidității de cauză cardiovasculară, la prevenirea și reducerea distrucției organelor țintă: ochi, inimă, creier, rinichi.
- Informațiile obținute prin OCTA au oferit detalii suplimentare care au permis identificarea detaliată a alterărilor vasculare retiniene.

- Identificarea precoce a modificărilor microvasculare prin OCTA, înainte apariției lor la examenul F.O. a oferit o stadializare mai precisă a retinopatiei hipertensive și o mai bună înțelegere a patologiei implicată în progresia retinopatiei hipertensive.
- Pe parcursul cercetărilor mele am depistat limitările sistemul A.I. ale aparatului de OCTA. Acest sistem poate fi îmbunătățit în vederea stabilirii unui diagnostic mai precis, în descoperirea de noi terapii, în vederea unei mai bune comunicări cu pacienții și posibil, în obținerea unei noi clasificări a retinopatiei HTA.
- Cercetările efectuate mi-au confirmat că OCTA reprezintă o tehnică de evaluare a vascularizației retiniene de înaltă acuratețe. Rezultatele astfel obținute au detectat precoce patologia retiniană, au monitorizat progresia și astfel se obține o evaluare mai detaliată a retinopatiei hipertensive cu ținte terapeutice mai specifice.
- Teza de doctorat confirmă legătura dintre retinopatia hipertensivă, dislipidemia și parametrii OCTA. Din datele culese pe parcursul cercetării doctorale, se conturează posibilitatea elaborării unui algoritm care să cuprindă stadializarea retinopatiei hipertensive, caracterele dislipidemiei și parametrii OCTA. Acest algoritm ar permite obținerea de predicții ale evoluției patologiilor oculare și sistemice, a unui diagnostic precoce și identificarea timpurie a pacientul aflat la risc.
- Utilizarea tehnicii OCTA mi-a permis identificarea modificărilor subtile ale microcirculației retiniene și coroidiene, modificări corelate cu stenoza de arteră carotidă care nu pot fi identificate cu alte tehnici.
- Cu ajutorul OCTA am cuantificat afectarea microvascularizației retiniene la pacienții hipertensivi cu dislipidemie.
- Am constatat că alterările micilor vase retiniene sunt direct proporționale cu leziunile carotidiene.
- Rezultatele au demonstrat că OCTA este un instrument de mare acuratețe în monitorizarea alterărilor microvasculare asociate cu stenoza de artere carotide, care oferă date obiective despre densitatea și fluxul vascular.
- Propun ca modificările microvascularizației retiniene evaluate prin OCTA să constituie un biomarker ce reflectă severitatea stenozei și chiar să ridice suspiciunea de stenoza de arterei carotide interne.
- Propun ca OCTA să fie folosită ca metodă de screening, complementară examenului F.O. și ecografiei Doppler de artere carotide, astfel, evaluarea OCTA să devină un *standard de aur* în evaluarea pacientului hipertensiv cu dislipidemie.

- Stenoza de artere carotide este o problemă importantă de sănătate publică, deoarece patologia carotidiană duce la evenimente oculare și cerebrale ischemice ce produc dizabilități permanente și chiar deces. Din acest motiv consider că rezultatele provenite din acest studiu sunt foarte valoroase în stabilirea unui diagnostic precoce și exact al pacientului hipertensiv.
- Am obținut corelații semnificative statistic între T.A. crescută, microvascularizația retiniană deficitară și prezența plăcilor de aterom la subiecții care primeau simultan medicație antihipertensivă și statine.
- Am constatat că subiecții cu retinopatie hipertensivă și ateroscleroză, aflați sub tratamente combinate, au prezentat un deficit de perfuzie vasculară retiniană și coroidiană.
- În urma corelării rezultatelor OCTA cu ecografia Doppler de artere carotide, am obținut informații care mi-au permis să intervin cu recomandări pentru medicii cardiologi, care să vizeze ajustarea terapiilor combinate, în scopul reducerii riscului cardiovascular al pacientului.
- Prin refacerea OCTA la controalele ulterioare, am putut să confirm ameliorarea microcirculației retiniene la bolnavii cărora li s-a ajustat protocolul terapeutic de către medicul cardiolog.
- Există un număr mic de studii publicate în literatura internațională care abordează corelațiile dintre perfuzia vasculară retiniană, HTA și ateroscleroză. Din acest motiv consider că cercetările mele aduc informații valoroase în acest domeniu.
- Rezultatele cercetărilor mele au arătat că subiecții care primesc tratamente combinate, care au un control slab al dislipidemie, presiune arterială crescută, retinopatie hipertensivă progresivă și ateroscleroză carotidiană, au prezentat un deficit mai sever de vascularizație retiniană.

### ***Implicații practice***

Am abordat problematica modificărilor retiniene la pacienții cu HTA, deoarece hipertensiunea arterială, dislipidemia și mortalitatea de cauză cardiovasculară constituie probleme importante de sănătate publică la nivel mondial și în România.

Prin studiul complex al parametrilor clinici, al OCTA, al ecografiei Doppler de artere carotide și cu ajutorul instrumentelor de A.I. , am conturat o imagine mai completă a pacientului hipertensiv cu dislipidemie, corelând patologia oculară și cea sistemică.

Am corelat tratamentele administrate în HTA și dislipidemie cu parametrii OCTA și ecografici, și am obținut informații care au permis optimizarea protocolului terapeutic al bolnavului, cu rezultate pozitive, obiectivate prin OCTA.

Aceste realizări constituie noutatea tezei de doctorat și contribuie la originalitatea prezentei cercetări.

În practica curentă, OCTA reprezintă o metodă eficientă, non-invazivă, cuantificabilă, cu costuri reduse, de evaluare a microcirculației oculare.

OCTA corelată cu o altă investigație non-invazivă și accesibilă pacienților, precum ecografia Doppler de artere carotide, ne oferă o evaluare mai precisă, mai detaliată și mai profundă a circulației retiniene și sistemice.

Pe parcursul cercetării doctorale am realizat o abordare multidisciplinară între: oftalmologie, cardiologie, medicină internă, medicină de laborator, neurologie, fiziopatologie și explorările imagistice, care a dus la creșterea acurateții diagnosticului, la identificarea precoce a pacientului hipertensiv la risc de deces și de comorbidități, și care a permis ajustarea tratamentului.

Propun ca OCTA să fie folosită ca metodă de screening, complementară examenului F.O. și ecografiei Doppler de artere carotide, astfel, evaluarea OCTA să devină un *standard de aur* în evaluarea pacientului hipertensiv cu dislipidemie.

Teza de doctorat confirmă legătura dintre retinopatia hipertensivă, dislipidemia și parametrii OCTA. Îmi propun ca în viitoarele studii post doctorale să elaborez un algoritm care să cuprindă stadializarea retinopatiei hipertensive, caracterele dislipidemiei și parametrii OCTA, cu scopul de a obține predicții ale evoluției patologiilor oculare și sistemice, un diagnostic precoce și o identificare timpurie a pacientului aflat la risc.

Evaluarea oftalmologică completă, care cuprinde OCTA, asociată cu examinarea Doppler de artere carotide și cu alte teste paraclinice va permite identificarea rapidă a pacienților cu risc de complicații (IMA, AVC) și va permite ajustarea schemelor terapeutice în scopul reducerii mortalității și morbidității la acești pacienți.

## Bibliografie

- [1]. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2018;19(11 Suppl 1):3S-73S.
- [2]. Padwal RS, Bienek A, McAlister FA, Campbell NR, Outcomes Research Task Force of the Canadian Hypertension Education P. Epidemiology of Hypertension in Canada: An Update. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):687-94.
- [3]. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A, International Society of H. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371(9623):1513-8.
- [4]. Dorobantu M, Darabont R, Ghiorghe S, Arsenescu-Georgescu C, Macarie C, Mitu F, et al. Hypertension prevalence and control in Romania at a seven-year interval. Comparison of SEPHAR I and II surveys. *J Hypertens*. 2014;32(1):39-47.
- [5]. Chiosi F, Campagna G, Rinaldi M, Manzi G, dell'Omo R, Fiorentino G, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Analysis of Vessel Density Indices in Early Post-COVID-19 Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:927121.
- [6]. Lee C-W, Cheng H-C, Chang F-C, Wang A-G. Optical Coherence Tomography Angiography Evaluation of Retinal Microvasculature Before and After Carotid Angioplasty and Stenting. *Scientific Reports*. 2019;9(1).
- [7]. Kashani AH, Chen C-L, Gahm JK, Zheng F, Richter GM, Rosenfeld PJ, et al. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2017;60:66-100.
- [8]. Monteiro-Henriques I, Rocha-Sousa A, Barbosa-Breda J. Optical coherence tomography angiography changes in cardiovascular systemic diseases and risk factors: A Review. *Acta Ophthalmol*. 2022;100(1):e1-e15.
- [9]. Huang S, Bacchi S, Chan W, Macri C, Selva D, Wong CX, et al. Detection of systemic cardiovascular illnesses and cardiometabolic risk factors with machine learning and optical coherence tomography angiography: a pilot study. *Eye (Lond)*. 2023;37(17):3629-33.
- [10]. Ong YT, Wong TY, Klein R, Klein BE, Mitchell P, Sharrett AR, et al. Hypertensive retinopathy and risk of stroke. *Hypertension*. 2013;62(4):706-11.

- [11]. Grosso A, Veglio F, Porta M, Grignolo FM, Wong TY. Hypertensive retinopathy revisited: some answers, more questions. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(12):1646-54.
- [12]. Cheung CY, Biousse V, Keane PA, Schiffrin EL, Wong TY. Hypertensive eye disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):14.
- [13]. Downie LE, Hodgson LA, Dsylvia C, McIntosh RL, Rogers SL, Connell P, et al. Hypertensive retinopathy: comparing the Keith-Wagener-Barker to a simplified classification. *J Hypertens*. 2013;31(5):960-5.
- [14]. Donati S, Maresca AM, Cattaneo J, Grossi A, Mazzola M, Caprani SM, et al. Optical coherence tomography angiography and arterial hypertension: A role in identifying subclinical microvascular damage? *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(1):158-65.
- [15]. Hackam DG. Optimal Medical Management of Asymptomatic Carotid Stenosis. *Stroke*. 2021;52(6):2191-8.
- [16]. Tan ACS, Tan GS, Denniston AK, Keane PA, Ang M, Milea D, et al. An overview of the clinical applications of optical coherence tomography angiography. *Eye (Lond)*. 2018;32(2):262-86.
- [17]. Pierro L, Arrigo A, De Crescenzo M, Aragona E, Chiesa R, Castellano R, et al. Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography Detects Retinal Perfusion Changes in Carotid Artery Stenosis. *Front Neurosci*. 2021;15:640666.
- [18]. Jia Y, Bailey ST, Hwang TS, McClintic SM, Gao SS, Pennesi ME, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(18):E2395-402.
- [19]. Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(11):1065-74.
- [20]. Ma J, Gelie N, Zhu M, Ma X, Han C. Quantifying ocular microcirculation in hypertension patients with carotid artery stenosis. *Front Neurosci*. 2024;18:1361413.
- [21]. Terheyden JH, Wintergerst MWM, Pizarro C, Pfau M, Turski GN, Holz FG, et al. Retinal and Choroidal Capillary Perfusion Are Reduced in Hypertensive Crisis Irrespective of Retinopathy. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(8):42.
- [22]. Wang J, Jiang J, Zhang Y, Qian YW, Zhang JF, Wang ZL. Retinal and choroidal vascular changes in coronary heart disease: an optical coherence tomography angiography study. *Biomed Opt Express*. 2019;10(4):1532-44.

- [23]. Hughes AD, Martinez-Perez E, Jabbar AS, Hassan A, Witt NW, Mistry PD, et al. Quantification of topological changes in retinal vascular architecture in essential and malignant hypertension. *J Hypertens*. 2006;24(5):889-94.
- [24]. Hughes AD, Wong TY, Witt N, Evans R, Thom SA, Klein BE, et al. Determinants of retinal microvascular architecture in normal subjects. *Microcirculation*. 2009;16(2):159-66.
- [25]. Thom S, Stettler C, Stanton A, Witt N, Tapp R, Chaturvedi N, et al. Differential effects of antihypertensive treatment on the retinal microcirculation: an anglo-scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *Hypertension*. 2009;54(2):405-8.
- [26]. Peng Q, Hu Y, Huang M, Wu Y, Zhong P, Dong X, et al. Retinal Neurovascular Impairment in Patients with Essential Hypertension: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(8):42.
- [27]. Takayama K, Kaneko H, Ito Y, Kataoka K, Iwase T, Yasuma T, et al. Novel Classification of Early-stage Systemic Hypertensive Changes in Human Retina Based on OCTA Measurement of Choriocapillaris. *Sci Rep*. 2018;8(1):15163.
- [28]. Kwon H, Kim HK, Kwon SU, Lee SW, Kim MJ, Park JW, et al. Risk of major adverse cardiovascular events in subjects with asymptomatic mild carotid artery stenosis. *Sci Rep*. 2018;8(1):4700.
- [29]. Liu X, Yang B, Tian Y, Ma S, Zhong J. Quantitative assessment of retinal vessel density and thickness changes in internal carotid artery stenosis patients using optical coherence tomography angiography. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022;39:103006.
- [30]. Arnould L, Guenancia C, Gabrielle PH, Pitois S, Baudin F, Pommier T, et al. Influence of cardiac hemodynamic variables on retinal vessel density measurement on optical coherence tomography angiography in patients with myocardial infarction. *J Fr Ophtalmol*. 2020;43(3):216-21.
- [31]. Barca IC, Potop V, Arama SS. The Relevance of Optical Coherence Tomography Angiography in Screening and Monitoring Hypertensive Patients with Carotid Artery Stenosis. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(11).
- [32]. Aschauer J, Aschauer S, Pollreisz A, Datlinger F, Gatterer C, Mylonas G, et al. Identification of Subclinical Microvascular Biomarkers in Coronary Heart Disease in Retinal Imaging. *Transl Vis Sci Technol*. 2021;10(13):24.
- [33]. AbuRahma AF, Srivastava M, Stone PA, Mousa AY, Jain A, Dean LS, et al. Critical appraisal of the Carotid Duplex Consensus criteria in the diagnosis of carotid artery stenosis. *J Vasc Surg*. 2011;53(1):53-9; discussion 9-60.

- [34]. Van Bentum RE, Baniaamam M, Kinaci-Tas B, Van De Kreeke JA, Kocyigit M, Tomassen J, et al. Microvascular changes of the retina in ankylosing spondylitis, and the association with cardiovascular disease – the eye for a heart study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2020;50(6):1535-41.
- [35]. Goessens BM, Visseren FL, Kappelle LJ, Algra A, van der Graaf Y. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease: the SMART study. *Stroke*. 2007;38(5):1470-5.
- [36]. van Staa TP, Gulliford M, Ng ES, Goldacre B, Smeeth L. Prediction of cardiovascular risk using Framingham, ASSIGN and QRISK2: how well do they predict individual rather than population risk? *PLoS One*. 2014;9(10):e106455.
- [37]. Naqvi TZ, Mendoza F, Rafii F, Gransar H, Guerra M, Lepor N, et al. High prevalence of ultrasound detected carotid atherosclerosis in subjects with low Framingham risk score: potential implications for screening for subclinical atherosclerosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(8):809-15.
- [38]. Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, Baber U, Mehran R, Fuster V. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(9):1042-50.
- [39]. Yoon J, Kang HJ, Lee JY, Kim JG, Yoon YH, Jung CH, et al. Associations Between the Macular Microvasculatures and Subclinical Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:843176.
- [40]. Alissa EM, Al-Salmi MM, Helmi SR, Alama NA. Composite Dietary Antioxidant Index is Inversely Associated with Carotid Intima-Media Thickness in Saudi Patients with Subclinical Atherosclerosis: A Case-Control Study. *Niger J Clin Pract*. 2026;29(1):9-16.
- [41]. Frost S, Kanagasingam Y, Sohrabi H, Vignarajan J, Bourgeat P, Salvado O, et al. Retinal vascular biomarkers for early detection and monitoring of Alzheimer's disease. *Translational Psychiatry*. 2013;3(2):e233-e.
- [42]. Seidemann SB, Claggett B, Bravo PE, Gupta A, Farhad H, Klein BE, et al. Retinal Vessel Calibers in Predicting Long-Term Cardiovascular Outcomes. *Circulation*. 2016;134(18):1328-38.
- [43]. Ikram MK, Cheung CY, Lorenzi M, Klein R, Jones TLZ, Wong TY. Retinal Vascular Caliber as a Biomarker for Diabetes Microvascular Complications. *Diabetes Care*. 2013;36(3):750-9.

## Lista cu lucrările științifice publicate

1. Journal of Clinical Medicine - secțiunea: AI in Medical Imaging and ImVârșă Processing; I.F. 3.0, PubMed; J. Clin. Med. 2024, 13(24), 7584; <https://doi.org/10.3390/jcm13247584>, "Monitoring Progression in Hypertensive Patients with Dyslipidemia Using Optical Coherence Tomography Angiography: Can A.I. Be Improved?".

<https://www.mdpi.com/2077-0383/13/24/7584>

Lucrarea numărul 1 face parte din capitolul 7 al tezei de doctorat și se regăsește la pagina 47.

2. Diagnostics – secțiunea Special Issue Advances in Optical Coherence Tomography in 2025; I.F. 3.0, PubMed; Diagnostics 2025,15(11), 1393; <https://doi.org/10.3390/diagnostics15111393>, "The Relevance of Optical Coherence Tomography Angiography in Screening and Monitoring Hypertensive Patients with Carotid Artery Stenosis".

<https://www.mdpi.com/2075-4418/15/11/1393>

Lucrarea numărul 2 face parte din capitolul 8 al tezei de doctorat și se regăsește la pagina 64.

3. Life – secțiunea Special issue: Research on Glaucoma Diseases; Life 2026, 16(3), 436; <https://doi.org/10.3390/life16030436> "Retinal dysfunction in hypertensive patients with atherosclerotic plaque detected by carotid Doppler ultrasound: an Optical Coherence Tomography Angiography assessment."

<https://www.mdpi.com/2075-1729/16/3/436>

Lucrarea numărul 3 face parte din capitolul 9 al tezei de doctorat și se regăsește la pagina 90.