



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL
FARMACO

Direttore Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

**LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN
FARMACIA**

RETINOPATIA DIABETICA COME PATOLOGIA
NEUROVASCOLARE: MECCANISMI MOLECOLARI E
STRUMENTI DIAGNOSTICI

Relatore:

Prof.ssa Barbieri Annalisa

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di
Martina Piazza

Matricola:502691

Anno Accademico 2025/2026

INDICE

INTRODUZIONE

1. IL DIABETE MELLITO

- 1.1 Diabete mellito di tipo 1 (T1DM)
 - 1.1.2 Terapie insuliniche e gestione del diabete mellito di tipo 1
- 1.2 Diabete mellito di tipo 2 (T2DM)
 - 1.2.1 Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo 2
 - 1.2.2 Alterazioni metaboliche nei tessuti periferici
 - 1.2.3 Fattori genetici e ambientali
 - 1.2.4 Memoria metabolica ed epigenetica
- 1.3 Diabete monogenico: MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)
- 1.4 LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)

2. FISIOLOGIA E BIOSINTESI DELL'INSULINA

- 2.1 Complicanze micro e macrovascolari

3. ANATOMIA DELL'OCCHIO UMANO E DELLA RETINA

- 3.1 Barriera emato-retinica (BER)
- 3.2 Barriera emato-retinica interna (iBRB)
- 3.3 Le tight junctions nella regolazione della permeabilità retinica
- 3.4 Meccanismi di trasporto al BRB

4. FISIOPATOLOGIA DELLA RETINOPATIA DIABETICA: VIE METABOLICHE E DANNO MOLECOLARE

- 4.1 Ruolo di P2X7 nella neurodegenerazione retinica
- 4.2 Alterazioni metaboliche
- 4.3 Stadi clinici della retinopatia diabetica
- 4.4 Markers e mediatori infiammatori
- 4.5 il ruolo del microbiota intestinale
- 4.6 Fattore di crescita endoteliale (VEGF) e i suoi recettori
- 4.7 La cascata VEGF/PKC/NF-kB/ICAM-1.

5. TERAPIE DELLA RETINOPATIA DIABETICA: controllo glicemico, anti-VEGF

- 5.1 Controllo glicemico
- 5.2 Agenti anti-VEGF e i loro meccanismi
- 5.3 Target angiogenici alternativi al VEGF: il ruolo della SCG3
- 5.4 Fotocoagulazione laser
- 5.5 Corticosteroidi intravitreali
- 5.6 Vitrectomia e crioterapia retinica

6. DIAGNOSI E TECNICHE DI IMAGING

6.1 Fundus oculi

6.2 Fluorangiografia (FA)

6.3 Fundus autofluorescence (FAF)

6.4 Tomografia a coerenza ottica (OCT)

6.5 Biomarcatori OCT strutturali: DRIL, ellipsoid zone integrity

6.6 OCT angiografia (OCTA)

6.7 Confronto tra OCTA e FA

7. CONCLUSIONI

8. BIBLIOGRAFIA

INTRODUZIONE

Il diabete mellito (DM) è una malattia metabolica cronica rappresentata da elevati livelli di glucosio nel sangue, conseguenti alla resistenza insulinica o derivanti da un deficit da parte delle cellule beta del pancreas incapaci di produrre insulina in quantità adeguate. Le principali forme cliniche si differenziano in diabete mellito di tipo 1 (T1DM), diabete mellito di tipo 2 (T2DM), diabete gestazionale e diabete che insorge in età giovanile (MODY).

Il diabete è correlato a complicanze sistemiche che interessano cuore, occhi, reni e nervi. In particolare, si distinguono in complicanze microvascolari e macrovascolari, la cui insorgenza è correlata a fattori genetici, ambientali e allo stile di vita. Tra le complicanze microvascolari si posiziona la retinopatia diabetica, una patologia neurovascolare che coinvolge la retina e costituisce una delle principali cause di cecità a livello globale nei pazienti diabetici.

La fisiopatologia della retinopatia diabetica è complessa e multifattoriale, e coinvolge alterazioni metaboliche, fenomeni di neovascolarizzazione, disfunzione endoteliale e processi infiammatori cronici mediati da numerosi mediatori biologici

La gestione della patologia si basa su diverse strategie terapeutiche, come il controllo glicemico, trattamenti laser e terapie farmacologiche. Il controllo glicemico è rilevante nella prevenzione e nel rallentamento della progressione della malattia. Inoltre, le terapie intravitreali anti-VEGF, come gli anticorpi monoclonali Bevacizumab e Ranibizumab, hanno rivoluzionato il trattamento della neovascolarizzazione retinica. Ulteriori approcci terapeutici includono i corticosteroidi intravitreali, fotocoagulazione laser retinica, vitrectomia e crioterapia retinica. Infine, un ruolo fondamentale nella diagnosi e nel monitoraggio della retinopatia diabetica è svolto dalle tecniche di imaging sia invasive sia non invasive. Queste metodiche permettono l'identificazione precoce delle alterazioni

strutturali e funzionali della retina e consentono di monitorare gli stadi evolutivi della patologia mediante l'utilizzo di biomarcatori e l'acquisizione di immagini digitali ad elevata risoluzione.

1. IL DIABETE MELLITO

Il diabete mellito (DM) è una patologia metabolica rappresentata da iperglicemia cronica, conseguente a un deficit di secrezione insulinica, a una resistenza all'azione dell'insulina o alla combinazione di entrambi i fattori.

Il diabete mellito è classificato in alcune forme, tra queste il diabete di tipo 1 (T1DM), una malattia autoimmune caratterizzata da un deficit della secrezione di insulina a causa della distruzione delle cellule β pancreatiche e necessita di terapia insulinica sostitutiva permanente.

Il diabete di tipo 2 (T2DM), invece, è rappresentato da insulino-resistenza periferica e da una perdita progressiva delle cellule β pancreatiche: inizialmente si osserva un meccanismo compensatorio caratterizzato da un aumento della secrezione insulinica, che nel tempo si conclude con iperglicemia cronica persistente.

Il diabete mellito comprende inoltre il Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY), una forma monogenica, contraddistinta da una trasmissione autosomica dominante, e il Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA), una forma autoimmune caratterizzata dalla graduale perdita di funzione delle cellule β pancreatiche.

Dal punto di vista clinico, il diabete mellito coinvolge il metabolismo di carboidrati, proteine e lipidi, determinando complicanze sistemiche. L'iperglicemia cronica è indice di danno tissutale, poiché induce alterazioni metaboliche che interessano la via dei pollioli, l'accumulo di prodotti finali di glicazione avanzata (AGEs), attivazione della protein-chinasi C e l'aumento dello stress ossidativo, sostenendo lo sviluppo di complicazione micro e macrovascolari. Dal punto di vista epidemiologico, la retinopatia diabetica è considerata una delle patologie più rilevanti nel mondo, in fase di crescita, correlata allo stile di vita, all'ambiente e alla genetica. (Genuth et al., 2018)

1.1 DIABETE MELLITO DI TIPO 1 (T1DM)

Il diabete mellito di tipo 1 (T1DM) è una malattia autoimmune caratterizzata da un deficit di secrezione insulinica, dovuto alla distruzione delle cellule β pancreatiche mediata dai linfociti T e da autoanticorpi. La malattia emerge prevalentemente nei bambini o negli adolescenti, sebbene possa presentarsi in qualsiasi età.

La patogenesi è multifattoriale e interessa la predisposizione genetica, in particolare alcuni alleli HLA; fattori ambientali come esposizione a virus o tossine che attivano una risposta autoimmune ed infine processi immunitari come il reclutamento dei linfociti T a livello delle cellule β pancreatiche, con la successiva autodistruzione e progressiva perdita della funzione insulinica.

La carenza di insulina determina iperglicemia e chetosi e, nei casi più gravi, può indurre lo sviluppo di chetoacidosi diabetica (DKA). I sintomi più comuni comprendono poliuria, polidipsia, perdita di peso e polifagia. Il diabete di tipo 1 viene diagnosticato misurando la glicemia che a digiuno è ≥ 126 mg/dL e in presenza di sintomi di iperglicemia è ≥ 200 mg/dL. Si monitora anche l'emoglobina glicata HbA1c per valutare l'iperglicemia cronica, e il test autoanticorpale per identificare gli autoanticorpi coinvolti in questa malattia autoimmune.

La gestione del T1DM si basa sulla somministrazione di insulina esogena mediante microinfusore o regime multi-iniettivo, associata al monitoraggio glicemico continuo attraverso sensori di monitoraggio continuo del glucosio (CGM) e glicemie capillari. È inoltre fondamentale una corretta educazione alimentare, la pratica di attività fisica e il riconoscimento dei segnali di allarme di ipoglicemia. A lungo termine potrebbero comparire rischi di complicanze microvascolari, come retinopatia diabetica, nefropatia diabetica e neuropatia periferica e autonoma, e macrovascolari quali malattie cardiovascolari (infarto miocardico, ictus). (Lucier et al., 2026)

Uno dei fattori rilevanti nell'eziopatogenesi del diabete di tipo 1 è la predisposizione genetica, in particolare legata agli alleli del complesso maggiore di istocompatibilità umano (HLA) di classe II, presenti sul cromosoma 6.

Gli alleli corresponsabili della malattia sono DRB1 e DQB1, che presentano autoantigeni ai linfociti T helper CD4+, attivando una risposta autoimmune contro le cellule β pancreatiche.

Studi recenti hanno evidenziato anche il ruolo degli HLA di classe I che presentano antigeni alle cellule T CD8+ e favoriscono l'attivazione di risposte citotossiche complementari a quelle mediate dalla classe II, stimolando l'apoptosi delle cellule β .

Durante lo sviluppo dei linfociti T nel timo, le molecole HLA presentano gli autoantigeni alle cellule T, consentendo l'eliminazione di quelli maggiormente reattivi. Tuttavia, in alcuni pazienti, specifici alleli HLA permettono ad alcuni linfociti autoreattivi di sottrarsi a questo controllo, giungere alla circolazione periferica e attaccare le cellule β pancreatiche, aumentando la suscettibilità al T1DM e classificando quali linfociti T contribuiscono all'evoluzione della malattia autoimmune.(Noble et al., 2002)

Il progresso di nuove tecnologie ha consentito di rilevare i principali linfociti T CD4+ e CD8+ autoreattivi, utilizzando tetrameri HLA di classe II e multimeri di classe I, che permettono di identificare le cellule T presenti a basse concentrazioni nel sangue periferico e difficili da analizzare con metodi tradizionali, contribuendo a studiare in dettaglio l'esordio del diabete di tipo 1.

Una manifestazione tipica del T1DM è l'insulite, cioè l'infiltrazione di cellule immunitarie nelle cellule β pancreatiche. I linfociti T citotossici CD8+ riconoscono gli antigeni nativi, derivanti da proteine normalmente presenti nelle cellule β , e anche i neoepitopi, frammenti peptidici che derivano dalle modifiche post-traduzionali, come quelle determinate da

infiammazione o stress metabolico. In queste condizioni, le cellule β mostrano maggiore espressione delle molecole HLA di classe I, che agevola la presentazione degli autoantigeni a livello delle cellule T CD8+, attivandole e determinando apoptosi delle cellule β pancreatiche. In associazione con la predisposizione genetica, l'insulite promuove l'attivazione e il reclutamento dei linfociti T autoreattivi, causando la progressiva distruzione delle cellule β , caratteristica del diabete di tipo 1. (Pugliese, 2017) (Figura 1)

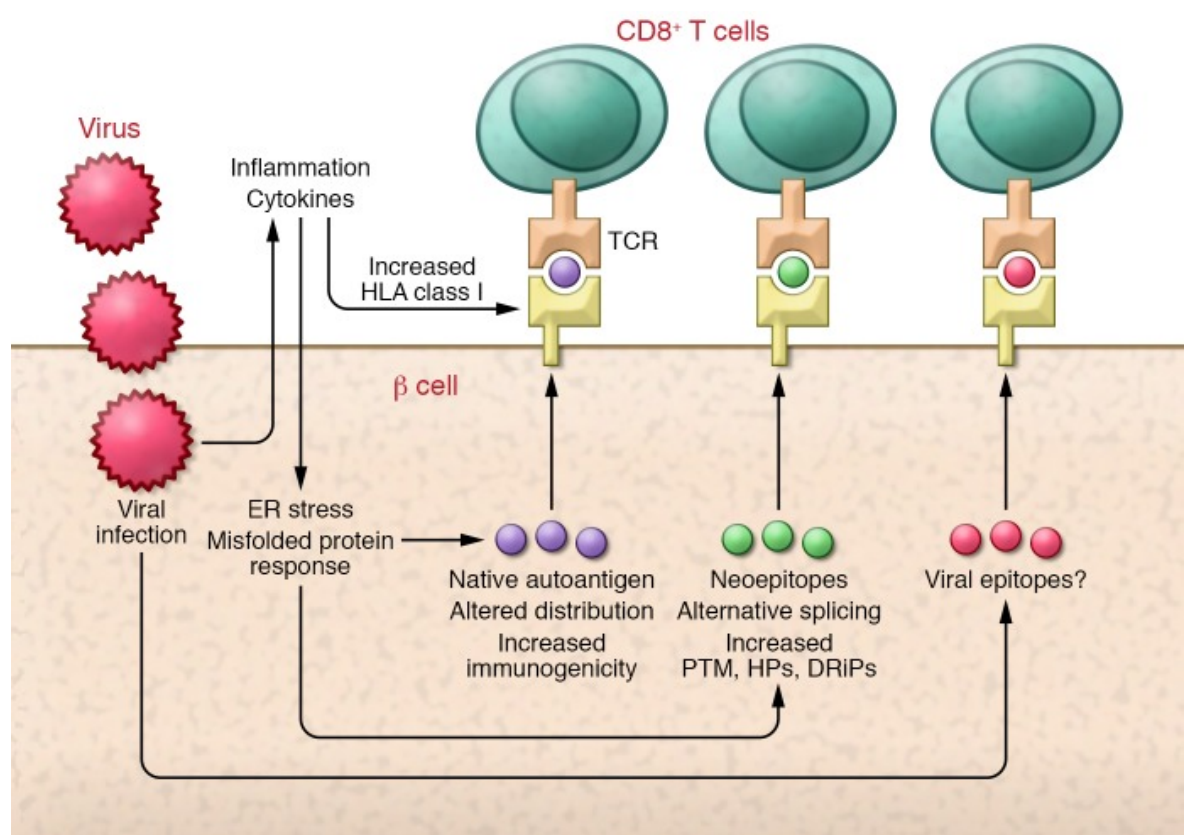


Figura 1 L'insulite: gli autoantigeni nativi (in viola) sono frammenti di proteine delle cellule β pancreatiche che, nei soggetti predisposti, vengono presentati dai complessi HLA ai linfociti T CD8+ e riconosciuti come "non self". I neopeptidi (in verde) derivano da condizioni infiammatorie o stress cellulare, che aumentano l'espressione di HLA di classe I, favorendo l'attivazione dei linfociti T CD8+ e distruzione delle cellule β . (Pugliese, 2017)

1.1.2 Terapie insuliniche e gestione del diabete mellito di tipo 1

Dal punto di vista clinico, il diabete mellito di tipo 1 viene gestito mediante la somministrazione di insulina esogena, con lo scopo di sostituire l'insulina fisiologica, la cui funzione risulta compromessa a causa della distruzione autoimmune delle cellule β del pancreas e del conseguente deficit di secrezione insulinica. (Jeun, s.d.)

L'insulina esogena può essere classificata in base alla durata d'azione e al profilo fisiologico di secrezione, in particolare si suddivide in insulina prandiale e insulina basale. L'insulina prandiale viene somministrata in corrispondenza dei pasti e controlla l'iperglicemia post-prandiale, presenta un picco d'azione di breve durata e un rapido incremento, al fine di contrastare il picco iperglicemico conseguente all'assunzione dei pasti. L'insulina basale, invece, ha il compito di sopprimere la produzione epatica di glucosio durante i momenti di digiuno, tra i pasti e nelle ore notturne, ed essa presenta una durata d'azione prolungata e un rilascio più graduale. Nella terapia del diabete mellito di tipo 1, è importante lo schema basal-bolus, in quanto combina somministrazioni di insulina basale e prandiale, con l'obiettivo di riprodurre la secrezione insulinica fisiologica. In alternativa, le insuline basale e prandiale possono essere formulate in proporzione anche come preparazioni premiscelate, riducendo la frequenza delle iniezioni e garantendo maggiore semplicità, sebbene siano meno personalizzabili. (Mesa, 2015)

Nella gestione del diabete mellito di tipo 1 assume un ruolo importante il monitoraggio continuo della glicemia, che consente di prevenire episodi di iperglicemia o ipoglicemia e di valutare le variazioni glicemiche durante la giornata. Negli ultimi anni, oltre alla terapia insulinica convenzionale, si ricorre a nuove strategie terapeutiche basate sull'impiego di anticorpi monoclonali, come il teplizumab anti-CD3, capace di ritardare la progressione verso l'esordio clinico della malattia nei pazienti a rischio. (Jeun, s.d.)

1.2 DIABETE MELLITO DI TIPO 2 (T2DM)

1.2.1 Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo 2

Il diabete mellito di tipo 2 è una malattia metabolica cronica, caratterizzata da insulino-resistenza e da una secrezione insulinica inappropriata da parte delle cellule β pancreatiche, correlata ad una risposta alterata da parte dei tessuti periferici, in particolare del tessuto adiposo, del muscolo scheletrico e del fegato.

In condizioni fisiologiche, questi tessuti esercitano un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi glucidica: il muscolo scheletrico rappresenta il sito di captazione del glucosio mediata dall'insulina attraverso i trasportatori GLUT4; il tessuto adiposo regola la secrezione di adipochine e il metabolismo lipidico; il fegato, infine, controlla la produzione endogena di glucosio attraverso i processi di gluconeogenesi e glicogenolisi.

1.2.2. Alterazioni metaboliche nei tessuti periferici

Nel diabete di tipo 2 (T2DM), queste funzioni sono alterate: nel muscolo si verifica una ridotta captazione di glucosio; nel tessuto adiposo si osserva un incremento della lipolisi con conseguente aumento degli acidi grassi circolanti; mentre nel fegato si assiste a una produzione epatica di glucosio inappropriata. Queste anomalie sostengono l'iperglicemia cronica e la progressiva resistenza insulinica, in particolare, l'aumento di acidi grassi liberi circolanti causa un accumulo lipidico a livello del fegato e del muscolo scheletrico, ostacolando le vie di segnalazione insulinica. Inoltre, nel tessuto adiposo, si instaura uno stato infiammatorio, sostenuto da un'elevata secrezione di adipochine, contribuendo alla resistenza insulinica; nel fegato l'aumentata gluconeogenesi e la lipotossicità epatica contribuiscono alla disfunzione metabolica; mentre nel muscolo scheletrico le alterazioni intracellulari compromettono la captazione di glucosio.

Queste interazioni stimolano un danno cellulare e tissutale progressivo, contribuendo allo sviluppo del diabete di tipo 2. (Galicia-Garcia et al., 2020; Lu et al., 2024)

1.2.3 Fattori genetici e ambientali

Le alterazioni citate sono il risultato di una complessa interazione tra fattori genetici, metabolici e ambientali, che contribuiscono all'insorgenza e progressione della malattia. Tra i fattori ambientali rientrano uno stile di vita sedentario e una dieta ipercalorica e ricca di carboidrati, condizioni che promuovono la riduzione della sensibilità dei recettori insulinici e alterazioni della cascata di segnalazione a livello intracellulare, compromettendo la risposta dei tessuti all'insulina.

La predisposizione genetica al T2DM è altamente poligenica; studi di genomica hanno rilevato l'importanza di quattro varianti associate al modello di insulino-resistenza, due coinvolte nella ridotta secrezione insulinica con iperglicemia a digiuno, nove associate alla ridotta secrezione insulinica in presenza di glicemia a digiuno, infine un'ultima variante risulta coinvolta nell'alterazione dell'elaborazione dell'insulina. (Galicia-Garcia et al., 2020)

1.2.4. Memoria metabolica ed epigenetica

Gli studi clinici Steno-2 e il post-studio UKPDS hanno evidenziato che anomalie a livello degli organi e delle cellule bersaglio possono persistere anche dopo il miglioramento del controllo glicemico. Questo fenomeno, noto come “memoria metabolica”, interessa meccanismi di epigenetica, stress ossidativo, infiammazione cronica e glicazione non enzimatica delle proteine.

In particolare, l'epigenetica regola l'espressione dei microRNA (miRNA), piccole sequenze di RNA non codificanti che, una volta maturi, si legano all'mRNA determinandone la degradazione. I miRNA esercitano un ruolo

chiave nella memoria metabolica, influenzando la differenziazione delle cellule β pancreatiche, il metabolismo del glucosio e la sintesi e secrezione di insulina. La loro deregolazione compromette la sopravvivenza e la proliferazione delle cellule β pancreatiche, favorendo lo sviluppo del diabete mellito di tipo 2. In particolare, l'elevata espressione di miR-7 inibisce i geni SNARE, partecipi nella fusione delle vescicole, riducendo la secrezione dell'insulina. Mentre la sovraespressione di miR-375 diminuisce l'esocitosi e quindi la secrezione insulinica; al contrario, la ridotta espressione riduce la massa delle cellule β .(Galicia-Garcia et al., 2020)

1.3 Diabete monogenico: MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)

Una forma rilevante di diabete monogenico è il MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), correlato a mutazioni genetiche che inducono un'alterazione della funzione delle cellule β pancreatiche. Il MODY è caratterizzato da trasmissione autosomica dominante ed esordio in età giovanile.

I geni coinvolti nelle mutazioni sono HNF1A, HNF4A, HNF1B, GCK i quali svolgono un ruolo importante nella captazione del glucosio da parte delle cellule β pancreatiche e nella risposta glicemica, modulando la secrezione insulinica.

In particolare, la mutazione del gene GCK induce un'iperglicemia lieve e asintomatica, la cui diagnosi è casuale, mentre, le mutazioni dei geni HNF1A e HNF4A inducono una perdita progressiva della funzione delle cellule β pancreatiche, promuovendo un'iperglicemia postprandiale notevole e generano la necessità di trattamento farmacologico con insulina o altri farmaci ipoglicemizzanti.

Un ulteriore gene soggetto a mutazioni è HNF1B, noto come MODY5, che codifica per un fattore di trascrizione implicato nello sviluppo di

pancreas, reni, fegato e vie biliari. Le mutazioni di questo gene inducono malformazioni e disfunzioni renali, problemi correlati al fegato e all'apparato urogenitale, determinando malformazioni sistemiche e la presenza di diabete mellito, con la necessità di combinare un trattamento farmacologico e la terapia insulinica esogena.

Il MODY è caratterizzato dalla trasmissione autosomica dominante e può essere diagnosticato attraverso l'analisi genetica molecolare, che consente di riconoscere il gene implicato nella mutazione e consentire la distinzione rispetto al diabete di tipo 1 e 2. Inoltre, in base al gene coinvolto, che può indurre forme lievi o severe, il trattamento terapeutico può differenziarsi, come le modifiche dello stile di vita e dell'alimentazione o l'approccio al trattamento farmacologico con farmaci ipoglicemizzanti orali, come le sulfaniluree. (Hoffman et al., 2026)

1.4 LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)

La LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) è una forma di diabete mellito autoimmune a progressione lenta, definita da un esordio in età adulta e da manifestazioni cliniche intermedie tra il diabete mellito di tipo 1 e il diabete mellito di tipo 2.

Analogamente al diabete di tipo 2, la LADA presenta inizialmente un quadro metabolico simile, ma se ne differenzia per la presenza di autoanticorpi pancreatici, assenti nel diabete di tipo 2, contraddistinta invece dall'insulino-resistenza periferica.

Gli autoanticorpi coinvolti riconoscono come non self gli antigeni delle cellule β pancreatiche, tra questi si includono gli anticorpi anti-GAD (glutamic acid decarboxylase), anti-IA2 e anti-ZnT8.

Questo tipo di diabete è caratterizzato da un processo autoimmune correlato a una progressiva perdita delle cellule β pancreatiche, con uno sviluppo più lento e graduale rispetto al diabete mellito di tipo 1; a differenza di quest'ultimo, il ricorso al trattamento insulinico esogeno non

è generalmente immediato e viene integrato in una fase più avanzata della malattia.

La diagnosi della LADA si basa sulla ricerca degli autoanticorpi e sulla valutazione del peptide C, permettendo di valutare la funzionalità delle cellule β pancreatiche. L'identificazione della LADA permette di applicare trattamenti terapeutici più opportuni e di monitorare la progressiva riduzione della funzione pancreatica. (Rajkumar & Levine, 2026)

2. FISIOLOGIA E BIOSINTESI DELL'INSULINA

L'insulina è un ormone polipeptidico prodotto dalle cellule β delle isole di Langerhans nel pancreas.

Il gene INS viene trascritto in mRNA e tradotto in pre-proinsulina, che ospita il peptide segnale, indispensabile per la secrezione della proteina, e il peptide C che promuove il corretto ripiegamento del filamento polipeptidico durante il folding.

La sintesi della pre-proinsulina è regolata dalle variazioni della glicemia: concentrazioni postprandiali elevate aumentano la traduzione del precursore, mentre i livelli basali ne rallentano la produzione.

Dopo la traduzione nel reticolo endoplasmatico (ER) della pre-proinsulina, il peptide segnale viene rimosso, viene prodotta la proinsulina, che si piega correttamente organizzando ponti di solfuro tra i residui di cisteina.

L'ambiente del reticolo endoplasmatico (ER) sostiene questo processo, limitando il misfolding e attivando meccanismi di stress ER, che possono avere effetti protettivi o dannosi a carico delle cellule β pancreatiche. Pertanto, un eccessivo carico biosintetico di proinsulina nell'ER, mutazioni della sequenza codificante o predisposizioni genetiche possono provocare eventuali errori di ripiegamento, contribuendo alla disfunzione delle cellule β .

La proinsulina correttamente ripiegata viene quindi immagazzinata nelle vescicole dell'apparato di Golgi, dove anche il peptide C viene rimosso, formando l'insulina matura. Quest'ultima viene conservata nelle vescicole secretorie e rilasciata nel torrente ematico in risposta all'aumento della concentrazione glicemica. (Liu et al., 2018)

La secrezione dell'insulina non è determinata unicamente dall'aumento della concentrazione glicemica nel sangue, ma può essere modulata anche da amminoacidi, acidi grassi e da alcuni ormoni. In condizioni di iperglicemia, il glucosio viene captato dalle cellule β tramite il

trasportatore GLUT2, che funge da sensore glicemico. (Galicia-Garcia et al., 2020).

Il glucosio, una volta internalizzato, viene fosforilato dalla glucochinasi (GK) e metabolizzato nel ciclo dell'acido tricarbossilico (TCA), incrementando il rapporto ATP/ADP. L'aumento di ATP chiude i canali del K^+ /ATP-dipendenti, depolarizzando la membrana cellulare e aprendo i canali del calcio voltaggio-dipendenti (VDCC). L'ingresso del Ca^{2+} intracellulare promuove la fusione dei granuli secretori contenenti insulina con la membrana plasmatica e la successiva esocitosi dell'ormone nel torrente ematico, mediata dal complesso proteico SNARE.

All'interno delle isole di Langerhans, le cellule β comunicano con le cellule α produttrici di glucagone, e con le cellule δ secernenti somatostatina (SST), tramite mediatori quali ATP, Zn^{2+} , GABA, GLP-1 e Acetilcolina (ACh), che collaborano per il coordinamento fisiologico della secrezione pulsatile di insulina. (Tokarz et al., 2018)

2.1 COMPLICANZE MICRO E MACROVASCOLARI

Il diabete di tipo 2 è caratterizzato da insulino-resistenza e ridotta secrezione di insulina, condizioni che predispongono a complicanze sia macrovascolari, come infarto miocardico, ictus e la malattia vascolare periferica, sia microvascolari tra cui retinopatia diabetica, nefropatia diabetica e neuropatia diabetica. Tra il 1990 e il 2010, l'incidenza della disabilità visiva e della cecità dovute alla retinopatia diabetica è aumentata rispettivamente del 64% e del 27%, distinguendosi come la quinta causa più comune di perdita della vista da moderata a grave e di cecità a livello globale.

Il peggioramento precoce della retinopatia diabetica è rilevato all'inizio del trattamento insulinico determinato dall'ipoglicemia ricorrente nei pazienti affetti da T2DM.

Tale fenomeno induce lo stress ossidativo causato da specie reattive dell'ossigeno (ROS) e determina una sovraespressione del fattore di crescita endoteliale (VEGF), promuovendo la neovascolarizzazione patologica della retina.

Inoltre, si è osservato in arterie retiniche suine che l'insulina stimola le cellule endoteliali, aumentando la produzione di ossido nitrico (NO), che promuove la successiva vasodilatazione e il rilascio di fattori proinfiammatori, contribuendo ulteriormente allo sviluppo della patologia. (Yuan et al., 2024)

3. ANATOMIA DELL'OCCHIO UMANO E DELLA RETINA

Il bulbo oculare è una struttura di forma sferica, con un diametro di 24 mm e un peso di 8 g nell'adulto, la sua parete è organizzata in tre tonache concentriche: una fibrosa (esterna), una vascolare (intermedia) e una nervosa (interna). (Figura 2)

All'interno del bulbo sono presenti la cavità posteriore, composta dalla camera vitrea che contiene il corpo vitreo, e la cavità anteriore che è suddivisa a sua volta in camera anteriore e posteriore, contenenti l'umor acqueo.

La tonaca fibrosa costituisce lo strato più esterno della parete oculare ed è costituita posteriormente dalla sclera e anteriormente dalla cornea, donando sostegno meccanico e protezione fisica.

La sclera è composta da tessuto connettivo denso, ricco di fibre di collagene ed elastiche, è innervata e poco vascolarizzata, caratteristiche che ne determinano l'aspetto biancastro.

Anteriormente, la sclera si continua con la cornea tramite la giunzione sclerocorneale.

La cornea, struttura trasparente organizzata in più strati cellulari, tra cui l'epitelio corneale e congiuntivale, è priva di vascolarizzazione e ricava nutrimento e ossigeno per diffusione dalle lacrime e dall'umore acqueo, un liquido interstiziale che viene successivamente drenato nel canale di Schlemm.

Posteriormente alla cornea è presente il cristallino, delimitato dalla camera vitrea, sostiene la retina e permette di mettere a fuoco gli oggetti sui recettori della retina.

La tonaca intermedia, o uvea, controlla la qualità di luce in ingresso, regola i processi di accomodazione e permette l'accesso ai vasi sanguigni e linfatici. Essa è strutturata in tre porzioni: iride, corpo ciliare e coroide.

L'iride rappresenta la porzione anteriore dell'uvea ed è costituita da tessuto connettivo ricco di vasi sanguigni e cellule pigmentate, contiene

due gruppi di muscoli antagonisti tra loro, che regolano il diametro della pupilla in seguito agli stimoli nervosi: il muscolo sfintere della pupilla è responsabile della miosi, si contrae e riduce il diametro pupillare, regolato dal sistema parasimpatico (sezione del sistema nervoso autonomo); il muscolo dilatatore della pupilla è responsabile della midriasi, si dilata e aumenta il diametro pupillare, monitorato dal simpatico.

La pigmentazione dell'iride è determinata dalla densità e quantità delle cellule pigmentate, responsabile della diversità del colore degli occhi in ogni soggetto.

Il corpo ciliare è situato posteriormente all'iride ed è costituito dal muscolo ciliare e dai processi ciliari. Attraverso il legamento sospenditore del cristallino, formato da fibre zonulari, il cristallino è mantenuto in rapporto col corpo ciliare. La contrazione e rilassamento del muscolo ciliare modulano la tensione esercitata sulle fibre zonulari, determinando una variazione della curvatura del cristallino e consentendo l'accomodazione visiva.

La coroide costituisce la porzione posteriore dell'uvea ed è ricca di vasi capillari e melanociti, deputata al nutrimento e all'ossigenazione della parte più esterna della retina.

La tonaca interna vascolare è composta da epitelio pigmentato, che anteriormente si estende lungo il corpo ciliare e l'iride, e dalla retina, nota anche come tonaca nervosa propriamente detta, costituita da fotorecettori e strati neuronali, che permettono di captare i segnali luminosi e rielaborarli. I fotorecettori si distinguono in bastoncelli, deputati alla visione in condizioni di scarsa luminosità ma incapaci di discriminare i colori, e i coni, responsabili della visione nitida e della percezione dei colori.

I bastoncelli sono prevalentemente situati nella regione periferica della retina, mentre i coni si concentrano nella macula lutea, con densità

massima nella fovea, dove la presenza di coni è massima e quella di bastoncelli minima.

Il segnale luminoso rilevato dai fotorecettori viene trasmesso ai neuroni bipolari, che a loro volta la trasferiscono ai neuroni multipolari; gli assoni di quest'ultimi convergono nel nervo ottico, emergendo dal disco ottico, regione priva di fotorecettori nota come punto cieco, in cui la luce non viene registrata. (Martini F.H., Nath J.L, Tallitsch R.B., *Anatomia Umana*, Edises, Napoli 2019) (Figura 2)

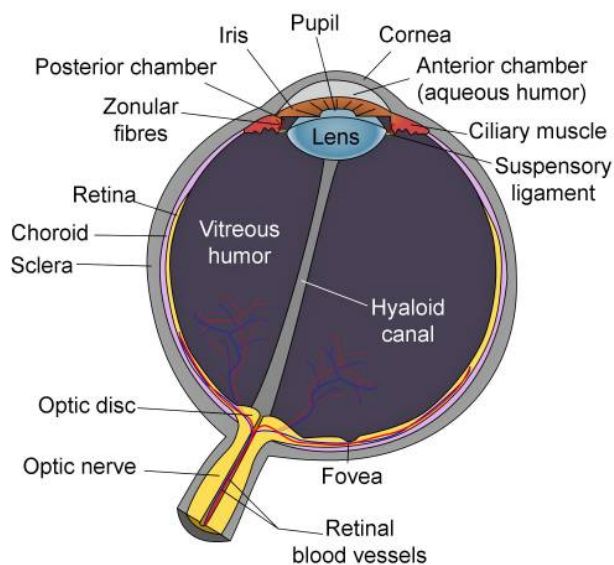


Figura 2 Anatomia dell'occhio umano (Omari & Mahmoud, 2023)

3.1 BARRIERA EMATO-RETINICA (BRB)

Nella retinopatia diabetica la retina rappresenta il tessuto maggiormente coinvolto, i capillari retinici e l'epitelio del pigmento retinico (RPE) costituiscono la barriera emato-retinica (BRB), un sistema complesso che separa la retina dalla circolazione sistemica e garantisce l'omeostasi del microambiente retinico.

La BRB è organizzata in due sezioni distinte: la barriera emato-retinica interna (iBRB), costituita dalle cellule endoteliali della microvascolatura retinica, e la barriera emato-retinica esterna (oBRB) formata dall'epitelio

del pigmento retinico (RPE), che separa la retina dal compartimento coroideale, composto dal coriocabillare fenestrato, dalla coroide e dalla membrana di Bruch (BM). Quest'ultima, organizzata in strati di collagene, agevola la diffusione selettiva di piccole molecole, ostacolando il passaggio a quelle di grandi dimensioni. La coroide, altamente vascolarizzata, procura nutrienti e ossigeno, rimuovendo i prodotti di scarto mediante le fenestrate del coriocabillare, consentendo gli scambi metabolici.

Le cellule dell'epitelio del pigmento retinico (RPE) sono connesse tra loro mediante le giunzioni strette (TJ), attribuendo integrità alla barriera emato-retinica esterna. I microvilli situati sulla superficie apicale dell'RPE partecipano al turnover dei fotorecettori danneggiati e al riciclo della vitamina A, supportando il ciclo visivo.

Inoltre, l'RPE produce fattori di crescita come il fattore derivato dalle cellule epiteliali del pigmento (PEDF) e il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), essenziali per la tutela dell'integrità della struttura retinica e della sopravvivenza del coriocabillare.

(O'Leary & Campbell, 2023)

3.2 LA BARRIERA EMATO-RETINICA INTERNA (iBRB)

La barriera emato-retinica interna (iBRB) è composta dalle cellule endoteliali dei capillari retinici, organizzati in tre plessi: lo strato di fibre nervose (superficiale), lo strato plessiforme interno (intermedio) e infine lo strato plessiforme esterno (profondo), mentre lo strato dei fotorecettori (PR) si mantiene avascolare.

L'integrità della iBRB è controllata dall'unità neurovascolare (NVU), composta da cellule endoteliali, astrociti, cellule di Müller, microglia e periciti, che collaborano per garantire l'omeostasi retinica.

I periciti sono cellule con attività fagocitica, regolano il flusso ematico, la proliferazione delle cellule endoteliali e l'angiogenesi.

Le cellule di Müller sostengono la struttura retinica, regolano la neurotrasmissione sinaptica e rilasciano gliotrasmettitori, sostanze con attività vasoattiva.

Gli astrociti secernono fattori trofici, antiossidanti e citochine pro e antinfiammatorie, mentre la microglia, in risposta a stimoli infiammatori, elimina i detriti cellulari e rilascia delle molecole che condizionano la neurotrasmissione. (O'Leary & Campbell, 2023)

3.3 LE TIGHT JUNCTIONS NELLA REGOLAZIONE DELLA PERMEABILITA' RETINICA

Le giunzioni strette (TJ) dell'RPE sono costituite da classi proteiche, tra cui le claudine (come la Claudina-5), le proteine transmembrana della famiglia MARVEL (occludina, tricellulina, marvelD) e le molecole di adesione giunzionale (JAM).

Le Claudine selezionano ioni e molecole che possono percorrere lo spazio intercellulare: la Claudina-5 è predominante nell'iBRB, controlla l'adesione cellula-cellula, mentre la Claudina -19 è la componente principale delle TJ nell'oBRB e nelle cellule dell'epitelio del pigmento RPE.

Le molecole di adesione giunzionale (JAM), appartenenti alla famiglia delle immunoglobuline, sono caratterizzate da un dominio transmembrana, un dominio extracellulare e un dominio PDZ, quest'ultimo deputato all'ancoraggio di proteine strutturali quali ZO-1, occludina e cingulina, contribuendo alla corretta organizzazione delle giunzioni strette e alla stabilità della barriera.(O'Leary & Campbell, 2023)

3.4 MECCANISMI DI TRASPORTO AL BRB

Il trasporto mediante la barriera emato-retinica avviene tramite la via paracellulare, che è regolata dalle giunzioni strette (TJ) tra le cellule, mentre la via transcellulare è mediata da sistemi di trasporto specifici.

Le piccole molecole lipofile diffondono per diffusione passiva, mentre le molecole di maggiori dimensioni, idrofile e ionizzate attraversano la barriera mediante meccanismi ATP-dipendenti quali pinocitosi, trasportatori e recettori. Il glucosio e alcuni nutrienti sono veicolati tramite trasportatori specifici, mentre il passaggio di acqua ed elettroliti è controllato dalla pompa Na^+/K^+ -ATPasi, mediante specifici canali ionici e acquaporine.

In condizioni fisiologiche, l'attività vescicolare ridotta e l'espressione elevata dei sistemi di efflusso della barriera contribuiscono al mantenimento dell'omeostasi retinica. (O'Leary & Campbell, 2023)

4. FISIOPATOLOGIA DELLA RETINOPATIA DIABETICA: VIE METABOLICHE E DANNO MOLECOLARE

L'iperglicemia cronica compromette questi sistemi di regolazione, generando la rottura della barriera emato-retinica interna (iBRB) e la disfunzione della microcircolazione retinica, portando allo sviluppo di malattie croniche, come la retinopatia diabetica. L'eccesso del glucosio intracellulare attiva le vie metaboliche alternative, tra cui la via del poliolo, in cui l'enzima aldoso reduttasi stimola la conversione del glucosio in sorbitolo, che si accumula nelle cellule retiniche provocando danni osmotici.

Parallelamente, l'iperglicemia induce stress ossidativo e produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), attiva la proteina chinasi C e favorisce la glicazione proteica non enzimatica. In quest'ultimo processo gli zuccheri riducenti reagiscono con gli amminoacidi liberi di acidi nucleici, proteine e lipidi, formando prodotti finali di glicazione avanzata (AGE) che modificano le proteine della matrice extracellulare.

I prodotti AGE e le specie ROS attivano il fattore di trascrizione NF- κ B, stimolando il rilascio di citochine e chemochine pro-infiammatorie (TNF- α , IL- β e CCL2) che promuovono il reclutamento leucocitario e amplificano la risposta infiammatoria.

In condizioni di ipossia retinica, aumenta anche l'espressione del VEGF, un fattore pro-angiogenico, che contribuisce all'aumento della permeabilità vascolare attraverso la fosforilazione e l'inattivazione di occludina e VE-caderina, contribuendo alla disfunzione della retina e delle strutture della barriera.(Shukla & Tripathy, 2026)

4.1 RUOLO DI P2X7 NELLA NEURODEGENERAZIONE RETINICA

La neurodegenerazione retinica è contraddistinta da infiammazione cronica, alterazioni della microcircolazione e danni neuronali a livello

retinico. Studi recenti hanno rilevato una posizione centrale della segnalazione purinergica, mediata dall'eccesso di ATP extracellulare (eATP) e della sovraespressione del recettore purinergico P2X7 (P2X7R). Il P2X7R è un canale ionico attivabile da eATP: a basse concentrazioni consente il passaggio di cationi, mentre livelli elevati promuovono lo sviluppo di un poro permeabile a piccole molecole e mediatori pro-infiammatori fino a 900 Da.

La stimolazione del P2X7R nelle cellule pancreatiche β , tipica del diabete di tipo 2, aumenta la sensibilità a elevate concentrazioni di eATP, favorendo il rilascio di IL-1 β e TNF- α .

Parallelamente, nell'occhio, l'attivazione di P2X7R può stimolare l'inflammasoma NLRP3, che amplifica la risposta infiammatoria in presenza di riduzione del potassio citoplasmatico, contribuendo alla rottura della barriera emato-retinica (BRB) e alla perdita dei periciti.

Un ruolo fondamentale è svolto dalle cellule della microglia retinica, coinvolte nella regolazione dell'omeostasi tissutale; l'eATP permette la loro attivazione e la produzione di ulteriori citochine e chemochine pro-infiammatorie, generando un feedback infiammatorio autoamplificativo che promuove la progressione della neurodegenerazione.

Nei tessuti retinici infiammati, i livelli elevati di eATP stimolano direttamente il rilascio di VEGF tramite P2X7R e, indirettamente, tramite l'attivazione di HIF-1 α , il principale fattore di trascrizione indotto dall'ipossia, che amplifica l'angiogenesi dei neovasi patologici tipici della retinopatia diabetica proliferativa. L'attivazione di HIF-1 α da parte di eATP e ipossia, contribuisce a collegare segnalazione purinergica, infiammazione e ipossia, aggravando la neurodegenerazione.

Il recettore P2X7R rappresenta quindi un bersaglio terapeutico nell'infiammazione e nell'angiogenesi retinica; inibitori selettivi del recettore hanno mostrato effetti promettenti nel ridurre l'infiammazione,

limitare la proliferazione vascolare, preservare i neuroni retinici e tutelare l'integrità della barriera emato-retinica. (Tassetto et al., 2021)

4.2 ALTERAZIONI METABOLICHE

Un ruolo significativo nell'aumento della permeabilità vascolare è gestito dal sistema plasmatico kallikrein- chinina (KKS), una cascata proteolitica composto da kallikreina tissutale (TK) e kallikreina plasmatica (PK).

Quest'ultima, prodotta dal fegato, agisce a livello delle cellule endoteliali, promuovendo l'infiammazione attraverso la produzione di chinine, come la bradichinina, ed inducendo un effetto vasodilatante attraverso i suoi recettori B1 e B2 accoppiati alle proteine G. Il recettore B1 è sovraregolato in condizioni di infiammazione mentre il recettore B2 è normalmente espresso nella retina, e i saggi in vitro hanno evidenziato livelli elevati di TK nella patogenesi della retinopatia diabetica.

L'iperglicemia cronica e l'accumulo di AGE promuovono l'apoptosi dei periciti, fondamentali per la regolazione del flusso ematico capillare e dell'integrità della iBRB. I periciti collaborano con l'endotelio tramite TGF- β e PDGF- β ; la loro perdita favorisce una riduzione della proliferazione delle cellule endoteliali e l'angiogenesi, contribuendo alla rottura dell'iBRB.

Inoltre, la disfunzione del glicocalice endoteliale, uno strato superficiale composto da glicoproteine e proteoglicani, contribuisce alla perdita della barriera fisica, aumenta l'espressione di molecole di adesione (come ICAM-1), attiva le metalloproteinasi della matrice (MMP-9 e 2), e riduce la produzione di NO, che normalmente inibisce lo stress ossidativo e l'attività delle MMP.

Il danneggiamento della iBRB è indotto anche dalla perdita dei periciti e alterazioni degli astrociti, che attraverso l'attivazione delle citochine pro-infiammatorie IL-1 β e IL-6, contribuiscono al suo indebolimento. (O'Leary & Campbell, 2023)

4.3 STADI CLINICI DELLA RETINOPATIA DIABETICA

Dal punto di vista clinico, la retinopatia diabetica è contraddistinta in due stadi: retinopatia diabetica non proliferante (Non-Proliferative Diabetic Retinopathy, NPDR) e retinopatia diabetica proliferante (Proliferative Diabetic Retinopathy, PDR). La gravità della malattia è analizzata da alcuni sistemi di classificazione, in particolare la scala di gravità ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) che suddivide la NPDR in tre livelli di gravità: lieve, moderata e severa. In questo sistema sono analizzate fotografie del fondo oculare acquisite in sette campi retinici standardizzati a 30°, comprende 14 livelli di gravità, che vanno dal livello 10, coincidente all'assenza di retinopatia, fino al livello 85, che identifica una retinopatia diabetica proliferante avanzata. (Yang et al., 2022)

La forma lieve è rappresentata dalla presenza di microaneurismi, che all'angiogramma con fluoresceina del fondo oculare si manifestano come dei piccoli punti iperfluorescenti. Nelle forme moderate e severe sono presenti emorragie intraretiniche correlate alla rottura delle pareti capillari indebolite. Le emorragie superficiali, definite *a fiamma*, emergono dalle arteriole precapillari situate nello strato delle fibre nervose della retina, mentre le emorragie profonde, note anche come *dot and blot*, sono localizzate negli strati nucleari interni ed esterni della retina.

Un'altra manifestazione caratteristica sono le macchie di cotone, definite anche come essudati morbidi, situati nello strato di fibre nervose retiniche, e raffigurano microinfarti focali delle arteriole precapillari. Sono inoltre presenti gli essudati duri, composti da depositi di lipoproteine e macrofagi ricchi di lipidi che tendono a raccogliersi nei tessuti retinici in successione alla fuoriuscita di plasma dai capillari danneggiati.

Negli stadi più avanzati della malattia, la chiusura dei capillari riduce la perfusione retinica e promuove l'instaurarsi dell'ipossia dei tessuti. (Shukla & Tripathy, 2026) (Figura 3)



Figura 3 Retinopatia diabetica non proliferativa (NPDR) con emorragie retiniche ed essudati duri. (Tecce et al., 2024)

La neovascolarizzazione, ossia la crescita di nuovi vasi sanguigni, rappresenta una caratteristica della retinopatia diabetica proliferante (PDR), lo stadio più avanzato della malattia, in risposta all'ipossia retinica e al rilascio di VEGF.

I nuovi vasi sono fragili, suscettibili alla rottura, determinando emorragie vitreali, formazione di membrane fibrovascolari e, nei casi più gravi, distacco della retina. (Figura 4)

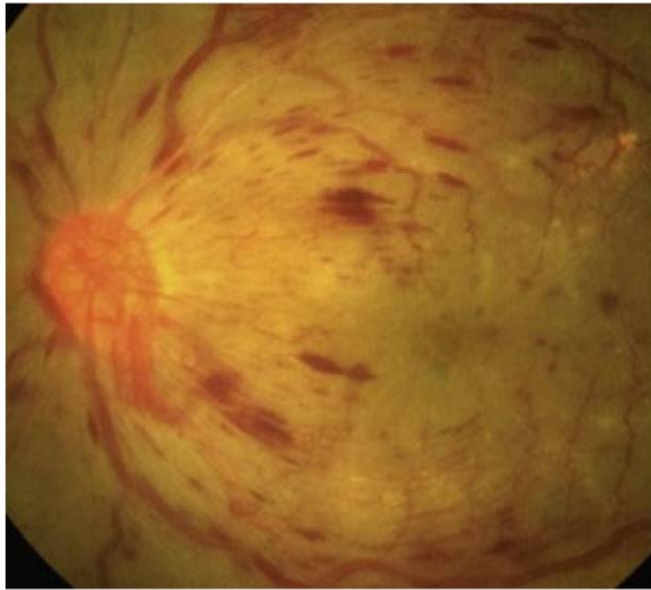


Figura 4 Retinopatia diabetica proliferativa (PDR) con emorragie retiniche e nuovi vasi retinici e papillari. (Tecce et al., 2024)

Un ulteriore sistema di classificazione è la International Clinical Diabetic Retinopathy Severity Scale (ICDR), che distingue diversi stadi:

- STADIO 0: assenza di retinopatia diabetica.
- STADIO 1: presenza di microaneurismi con o senza essudati duri (NPDR lieve).
- STADIO 2: NPDR moderata, con ulteriori segni di essudati duri.
- STADIO 3: NPDR grave, caratterizzata da emorragie intraretiniche, venous beading e anomalie microvascolari intraretiniche (IRMA), senza segni di PDR.
- STADIO 4: PDR, con neovascolarizzazione ed eventuale emorragia vitreale o pre-retinica. (Cleland, 2023)

4.4 MARKERS E MEDIATORI INFIAMMATORI

Metodiche non invasive, come l'ossimetria retinica e l'angiografia con tomografia a coerenza ottica (OCTA), permettono di analizzare le modifiche strutturali e metaboliche della retina nei pazienti con NPDR.

Uno studio clinico su 139 occhi di pazienti diabetici ha rilevato un aumento della saturazione di ossigeno venulare retinica (rvSatO₂) proporzionale alla gravità della NPDR. L'OCTA ha analizzato la compromissione della struttura microvascolare maculare, caratterizzata da una riduzione della densità vascolare (VD), della circolarità della zona avascolare foveale (FAZ), del diametro dei vasi (VDI) e della dimensione frattale (FD). Questi risultati confermano che le alterazioni metaboliche e microvascolari retiniche sono strettamente correlate all'ipossia locale e alla secrezione di VEGF, favorendo la progressione da NPDR a PDR. (Weisner et al., 2021)

La chiusura dei capillari e la ridotta perfusione attivano il fattore di trascrizione HIF-1 α , che stimola l'espressione del fattore di crescita VEGF-A; quest'ultimo, legandosi al suo recettore VEGFR-2 sulle cellule endoteliali, promuove la neovascolarizzazione accelerando la progressione in PDR. (Tassetto et al., 2021)

Studi clinici hanno dimostrato la prevalenza dell'interleuchina-6 (IL-6) nel liquido vitreo dei pazienti affetti con PDR, e l'assenza di citochine pro-infiammatorie come TNF- α e IFN- γ .

L'IL-6 contribuisce alla progressione della malattia, essendo coinvolta nelle alterazioni immunopatologiche locali e nella deposizione di immunoglobuline nei tessuti retinici, e in combinazione con il VEGF, favorisce la perdita dell'integrità della barriera emato-retinica e lo sviluppo della neovascolarizzazione patologica. (Abu El Asrar et al., 1992)

Parallelamente, studi clinici hanno evidenziato il ruolo delle cellule simili ai macrofagi (MLC), localizzate al livello dell'interfaccia vitreoretinica (VRI).

La loro densità risulta essere correlata alla perfusione dei vasi profondi della retina: nei pazienti affetti da retinopatia diabetica proliferativa (PDR) ed edema maculare diabetico (DME) si osserva un incremento delle MLC, che tendono ad aggregarsi attorno alla fovea e ai vasi sanguigni; mentre sono meno presenti negli occhi con retinopatia diabetica non proliferativa (NPDR).

Queste cellule sono reclutate in risposta a compromissione microvascolare e rimangono attive grazie ai fattori di crescita VEGF e alle citochine proinfiammatorie, contribuendo alla progressione di PDR.

La distribuzione delle MLC può essere osservata mediante OCT en face, una modalità tomografica a coerenza ottica non invasiva, in prossimità della neovascolarizzazione e dei vasi profondi danneggiati. (W. Wang et al., 2023)

4.5 IL RUOLO DEL MICROBIOTA INTESTINALE

Negli ultimi anni, l'attenzione della ricerca si è concentrata sul ruolo del microbiota intestinale nella patogenesi della retinopatia diabetica (DR). Il microbiota intestinale è costituito da miliardi di batteri, fondamentali nella regolazione del sistema immunitario, supportano la digestione e producono acidi grassi a catena corta (SCFA). Quando questo ecosistema subisce alterazioni si verifica la disbiosi intestinale, associata non solo al diabete mellito, ma anche all'obesità ed altre malattie cardiovascolari e neurologiche.

In un recente studio clinico, mediante il sequenziamento del gene 16S rRNA, è stata analizzata la composizione del microbiota intestinale in tre gruppi distinti di soggetti: 25 pazienti diabetici senza retinopatia, 25 diabetici con retinopatia diabetica e 25 soggetti sani.

Tra i batteri osservati, *Faecalibacterium* ed *Eubacterium*, noti per la produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA), risultano ridotti nei pazienti diabetici rispetto ai soggetti sani; questi microrganismi svolgono un ruolo importante nella regolazione e nel mantenimento della barriera intestinale, una loro alterazione può contribuire allo sviluppo di danni microvascolari. (Y. Huang et al., 2021)

Nei pazienti con retinopatia diabetica (DR), invece, è stata osservata una maggiore ricchezza del microbiota intestinale, costituita da più specie batteriche, alcune delle quali non benefiche favorendo i processi infiammatori e disbiosi. Si evidenzia una riduzione di *Firmicutes* e di generi benefici come *Blautia* ed *Eubacterium Hallii Group*, e un aumento di *Bacteroidetes*, *Synergistota*. (Bai et al., 2022)

I *Bacteroidetes*, batteri Gram-negativi, producono lipopolisaccaridi (LPS) che contribuiscono al processo infiammatorio e alla disfunzione endoteliale della retina.

Queste alterazioni coinvolgono la retina mediante l'asse intestino-retina (gut-retina axis), modulando le risposte immunitarie, i processi infiammatori e la produzione di lipopolisaccaridi (LPS).

L'analisi non invasiva del microbiota fecale può fungere da biomarcatore per l'identificazione della retinopatia diabetica, offrendo la possibilità di modulare la composizione della microflora intestinale e preservare la sanità retinica. (Y. Huang et al., 2021)

4.6 IL FATTORE DI CRESCITA ENDOTELIALE (VEGF) E I SUOI RECETTORI

Il fattore di crescita endoteliale (VEGF) rappresenta un attore chiave nel processo di angiogenesi e riveste un ruolo cruciale nella crescita tumorale e in diverse patologie della retina, tra cui la retinopatia diabetica (DR).

La famiglia VEGF comprende: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F, il fattore di crescita placentare (PlGF) ed infine,

VEGF derivato dalla ghiandola endocrina (EG-VEGF). Questi fattori sono costituiti da otto residui dell'amminoacido cisteina, formano tre ponti disolfuro e agiscono principalmente da dimeri.

Il VEGF media effetti biologici legandosi ai recettori tirosin-chinasici presenti sulla superficie endoteliale: VEGFR-1 (Flt-1), VEGF-2 (KDR/Flk-1), VEGF-3.

Tra questi, VEGFR-2 è coinvolto nell'angiogenesi, nella proliferazione endoteliale e nell'aumento della permeabilità vascolare, mentre VEGFR-1 svolge un ruolo regolatorio. Il recettore VEGFR-3, invece, è meno coinvolto nella retina e ha un ruolo predominante nella linfangiogenesi. (Callan et al., 2025)

4.7 CASCATA VEGF/PKC/NF- κ B/ICAM-1.

La cascata molecolare VEGF/PKC/NF- κ B/ICAM-1 regola la sopravvivenza cellulare, la proliferazione delle cellule endoteliali e induce un aumento di espressione delle molecole pro-infiammatorie.

In particolare, in condizioni ipossiche della retina, VEGF-A si lega ai recettori VEGFR-2 presente sulle cellule endoteliali, attiva la proteina chinasi C (PKC), che stimola NF- κ B, regolatore della trascrizione genica, che trasloca nel nucleo, inducendo l'espressione di ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1).

Quest'ultimo elemento contribuisce alla rottura della barriera emato-retinica perché favorisce l'adesione dei leucociti a livello dei capillari retinici, aumentando la permeabilità e favorendo l'infiammazione e il danno dell'endotelio.

In condizioni normali, la produzione di VEGF è regolata dai fattori inducibile l'ipossia (HIF), le cui subunità HIF-1 α e HIF-2 α vengono idrossilate dagli enzimi prolil-idrossilasi (PHD). Questa regolazione consente il riconoscimento delle proteine HIF da parte del sistema ubiquitina-proteasoma, che vengono degradate limitando l'espressione di

VEGF. In condizioni di ipossia retinica, invece, gli enzimi PHD non sono in grado di idrolizzare le proteine HIF, sfavorendo la loro degradazione. Le subunità HIF- α si accumulano nel citoplasma, traslocano nel nucleo e dimerizzano nelle rispettive subunità β , formando un eterodimero HIF attivo.

Questo complesso si lega a specifiche sequenze di DNA denominate Hypoxia Response Elements (HRE), inducendo la trascrizione dei geni del VEGF-A.

L'aumento di espressione del VEGF-A nelle aree ischemiche induce l'accumulo di fluido intraretinico e il danneggiamento della barriera emato-retinica; stimola inoltre l'angiogenesi con la formazione di nuovi vasi retinici strutturalmente immaturi e fragili, rappresentando il passaggio cruciale dalla NPDR alla PDR.

Progredendo con la malattia, si possono sviluppare membrane fibrovascolari che esercitano trazione vitreoretinica, inducendo il distacco della retina e grave perdita della funzionalità visiva. Inoltre, il VEGF contribuisce alla neovascolarizzazione del nervo ottico e alla comparsa di emorragie, favorendo lo sviluppo di neuropatia ottica ischemica. (Zhang et al., 2022)

Analogamente a quanto osservato nella retina, le vie di segnalazioni intracellulari risultano compromesse anche nei tessuti periferici, come il muscolo scheletrico. In particolare, studi condotti mediante biopsie muscolari, hanno evidenziato, nei pazienti con diabete di tipo 2 l'importanza di due vie di trasduzione del segnale: la via PI3-kinase/IRS e la via MAPK/ERK.

In condizioni fisiologiche, l'insulina si lega al recettore tirosin-chinasico inducendo la fosforilazione delle proteine adattatrici IRS-1 e IRS-2 (Insulin Receptor Substrates), che trasmettono il segnale al complesso PI3-kinasi/p85. L'attivazione di questa via favorisce il trasporto del glucosio

mediato da GLUT4, la sua ossidazione e la sintesi del glicogeno tramite la glicogeno sintasi.

Parallelamente, il segnale insulinico è trasmesso anche alla cascata delle MAP-chinasi, che coinvolge le proteine Grb2/SOS e la proteina Ras, attivando le isoforme MAP ERK1 ed ERK2, fondamentali per la regolazione della proliferazione cellulare e dell'espressione genica.

Nei pazienti diabetici di tipo 2, la via PI3-kinase/IRS risulta compromessa a causa della ridotta interazione di IRS-1 e IRS-2 con la subunità p85 della PI3-kinasi, determinando un'alterazione delle funzioni metaboliche dell'insulina e contribuendo allo sviluppo della resistenza insulinica.

Al contrario, la via MAP-kinasi (MEK/ERK) rimane attiva e continua a regolare la proliferazione delle cellule e l'espressione genica; tuttavia contribuisce indirettamente al peggioramento dell'insulino-resistenza attraverso la fosforilazione di IRS-1 sui residui di serina, che inibisce la corretta trasduzione del segnale insulinico nel muscolo. (Cusi et al., 2000)

5. TERAPIE DELLA RETINOPATIA DIABETICA

5.1 CONTROLLO GLICEMICO

Come evidenziato precedentemente, la retinopatia diabetica è strettamente correlata all'iperglicemia cronica, che induce alterazioni metaboliche e microvascolari responsabili dell'indebolimento della barriera emato-retinica e dell'occlusione di capillari retinici, determinando una progressiva perdita della funzionalità visiva.

Il controllo glicemico rappresenta un elemento fondamentale per monitorare e ridurre la progressione della retinopatia diabetica. (Tecce et al., 2024)

I livelli di emoglobina glicata (HbA1c), riflettono la concentrazione media di glucosio nel sangue nei 2-3 mesi precedenti e vengono utilizzati come principale indicatore del compenso glicemico.

Studi clinici hanno dimostrato che valori di HbA1c inferiori al 7% riducono il rischio di progressione della malattia, mentre valori superiori al 9% sono associati a un peggioramento delle complicanze retiniche e ad una maggiore predisposizione allo sviluppo della retinopatia diabetica. (Alswaina, 2024)

Oltre all'HbA1c, il monitoraggio continuo del glucosio (CGM, Continuous Glucose Monitoring), consente di registrare in tempo reale i livelli di glucosio sottocutaneo e di ottenere parametri aggiuntivi associati alle complicanze microvascolari. Tra questi, il Time in Range (TIR), rappresenta la percentuale di tempo in cui la glicemia si mantiene tra 70-180 mg/dL. Studi longitudinali hanno osservato che un TIR più elevato corrisponde a un minor rischio di sviluppo di retinopatia diabetica. (Shah et al., 2024)

Un ulteriore parametro di controllo glicemico è la variabilità glicemica, che misura le fluttuazioni glicemiche durante il giorno e la notte, oscillazioni ampie possono contribuire a processi infiammatori e allo

stress ossidativo, fattori che accelerano il danno retinico. (Le Floch & Kessler, 2016)

5.2 AGENTI ANTI-VEGF E I LORO MECCANISMI:

L'angiogenesi, la neovascolarizzazione e l'aumento della permeabilità vascolare sono processi strettamente interconnessi nella progressione della retinopatia diabetica. Tuttavia, negli ultimi anni la ricerca si è concentrata sullo sviluppo di terapie mirate a contrastare questi meccanismi patologici. In particolare, l'identificazione del ruolo chiave del VEGF nello sviluppo della neovascolarizzazione retinica ha portato allo sviluppo di farmaci anti-VEGF, capaci di inibire l'attività angiogenica e ridurre la permeabilità dei capillari retinici.

Tra gli agenti anti-VEGF più studiati vi sono anticorpi monoclonali e proteine ricombinanti, capaci di legare il VEGF e impedendone l'interazione coi rispettivi recettori. Il capostipite di questa classe è Bevacizumab, utilizzato principalmente in oftalmologia in modalità off-label. Successivamente sono stati sviluppati Ranibizumab, un frammento anticorpale progettato per l'uso intraoculare, e Aflibercept, una proteina di fusione che funge da recettore "decoy"¹, in grado di legare VEGF-A, VEGF-B e PlGF (Placental Growth Factor). Più recentemente sono stati introdotti Brolucizumab, un piccolo anticorpo monoclonale ad elevata affinità, e Faricimab che modula l'angiogenesi e la stabilità vascolare bloccando sia VEGF-A sia l'Angiopoietina-2. (Bahr & Bakri, 2023)

¹ Un recettore decoy è un recettore in grado di riconoscere e legare in modo efficiente specifici ligandi, ma non è in grado di supportare la sua funzione.

BEVACIZUMAB

Il bevacizumab (Avastin®) è un anticorpo IgG1 monoclonale umanizzato anti-VEGF approvato da Food and Drug Administration (FDA) nel 2004. Inizialmente è stato sviluppato come farmaco antitumorale per il trattamento di diverse neoplasie, tra cui carcinoma metastatico del colon retto, carcinoma polmonare, carcinoma ovarico, carcinoma epatocellulare e carcinoma renale metastatico. Successivamente, è stato osservato che in alcuni pazienti trattati con Bevacizumab, si verificava una riduzione dei fenomeni di neovascolarizzazione. Questo ha portato alla sperimentazione del suo utilizzo off-label in ambito oftalmologico, in particolare nel trattamento di patologie retiniche, come la retinopatia diabetica. Il farmaco viene somministrato tramite iniezioni intravitreali, esplicando un'azione locale sulla retina.

Il bevacizumab agisce legandosi al VEGF-A e impedendone l'interazione con i recettori VEGFR-1 e VEGFR-2, espressi sulle cellule endoteliali, limitandone la proliferazione e riducendo la formazione di nuovi vasi sanguigni retinici generalmente più fragili e permeabili. Di conseguenza, si osserva una diminuzione della permeabilità vascolare e della neovascolarizzazione, contribuendo al miglioramento della funzionalità visiva e al rallentamento della progressione della malattia. (Gerriets & Kasi, 2023)

Diversi studi clinici hanno confermato l'efficacia di bevacizumab nella retinopatia diabetica proliferativa (PDR), dimostrando la sua capacità di indurre regressione dei nuovi vasi retinici, migliorare l'acuità visiva e ridurre le complicanze emorragiche.

(Arevalo et al., 2009; Avery et al., 2006; Nicholson & Schachat, 2010)

Tuttavia, nonostante la sua efficacia, il bevacizumab può indurre degli effetti sistemici e complicanze oculari, per questo motivo è richiesto un attento monitoraggio nei pazienti sottoposti a trattamento con questo anticorpo. (Ebrahimi et al., 2022)

Per confermare la sicurezza delle iniezioni intravitreali di bevacizumab, uno studio effettuato su circa 100 pazienti ha mostrato che la maggior parte non manifesta un aumento significativo della pressione intraoculare (IOP) nei 30 minuti successivi alla somministrazione, sebbene coloro che presentano già una pressione intraoculare elevata possano manifestare un leggero incremento temporaneo. (Luqman et al., 2023)

La risposta individuale dei pazienti alla monoterapia anti-VEGF è in parte giustificata dai meccanismi molecolari alla base della retinopatia diabetica. In particolare, la via di segnalazione Angiopietina-Tie (Ang/Tie) regola la permeabilità dei vasi retinici e la loro stabilità. L'Angiopietina-1 (Ang-1) agisce come agonista del recettore Tie2, riducendo la permeabilità vascolare e favorendo l'integrità endoteliale; al contrario, l'Angiopietina-2 (Ang-2) è un antagonista di Tie2, è sovraregolata nella retina diabetica e ne destabilizza la vascolarizzazione, amplificando il ruolo pro-angiogenico del VEGF. L'interazione sbilanciata tra Ang-1 e Ang-2, induce instabilità e fragilità dei neovasi retinici, contribuendo altresì alla rottura della barriera emato-retina (BRB). Parallelamente, le cellule della microglia e della glia di Muller rilasciano mediatori pro-infiammatori come TNF- α , IL-1 β e IL-6, i quali, attraverso segnali autocrini e paracrini, indeboliscono ulteriormente la barriera endoteliale. Le chemochine CCL2 e IL-8, insieme alle molecole di adesione come ICAM-1, agiscono sinergicamente al reclutamento dei leucociti, occludendo i capillari sanguigni e danneggiando l'endotelio mediato dallo stress ossidativo. Inoltre, i prodotti finali di glicazione avanzata (AGEs) attivano recettori del TNF come CD40 e CD154, amplificando la risposta infiammatoria. Questi meccanismi spiegano perché alcuni pazienti non rispondano adeguatamente alla monoterapia anti-VEGF: l'inibizione mediata da VEGF non interviene sulle vie alternative mediate da Ang-2 e dai processi infiammatori rappresentati da NF-kB e MAPK. Strategie terapeutiche emergenti includono la

combinazione di anticorpi bifunzionali anti-VEGF/anti-Ang-2 o approcci antinfiammatori intravitreali, volti a limitare l'angiogenesi e l'infiammazione retinica. (Zong et al., 2024)

Per approfondire i meccanismi patogenetici e superare i limiti della terapia anti-VEGF, recenti studi hanno sviluppato un modello tridimensionale (3D) in vitro, basato su sferoidi di cellule endoteliali vascolari coroide-retiniche RF/6A. Questo modello riproduce la componente microvascolare retinica e permette di analizzare da vicino i neovasi patologici in risposta al VEGF. E' stata dimostrata l'efficacia di bevacizumab come agente anti-angiogenico dose-dipendente, capace di ridurre sia la proliferazione cellulare sia la crescita dei nuovi vasi. Il modello offre un approccio promettente per gli studi preclinici, limitando l'uso di animali e permettendo di approfondire i meccanismi alla base della patologia. (Gore et al., 2022) (Figura 5)

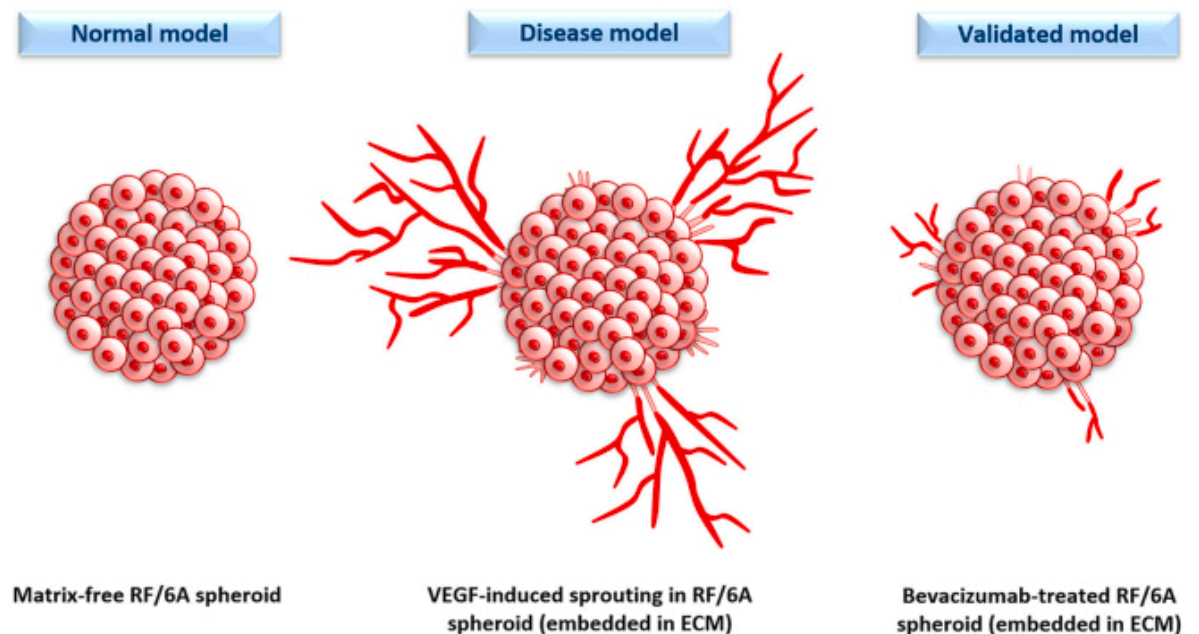


Figura 5 Comportamento degli sferoidi 3D: a sinistra il modello in condizioni fisiologiche; al centro, germogliazione vascolare indotta da VEGF; a destra, lo sferoide trattato con Bevacizumab. (Gore et al., 2022)

Nei pazienti con retinopatia diabetica proliferativa grave, prima di sottoporsi alla vitrectomia, si preferisce trattarli con bevacizumab per

facilitare l'intervento chirurgico, che viene effettuato circa 14 giorni dopo l'iniezione intravitreale. In seguito a questo trattamento, la retina si presenta meno sanguinante, risulta più facile rimuovere le membrane danneggiate e i tessuti infiammati sono meno aderenti. L'utilizzo di bevacizumab potrebbe essere utile anche durante l'intervento per ridurre eventuali emorragie postoperatorie. (Yeoh et al., 2008)

Ulteriori studi hanno dimostrato che le vescicole extracellulari (EVs) derivate da cellule staminali mesenchimali (MSC) possono veicolare bevacizumab nell'occhio, riducendo la frequenza di somministrazioni intravitreali, garantendo un rilascio prolungato del farmaco e preservandone l'attività antiangiogenica equivalente a quella del bevacizumab puro, non veicolato. (Reddy et al., 2023)

RANIBIZUMAB

Il Ranibizumab (Lucentis®) è un frammento di anticorpo monoclonale ricombinante con elevata affinità a tutte le isoforme di VEGF-A, che legandosi ne inibisce l'azione, riducendo la permeabilità vascolare e la neovascolarizzazione patologica. Ha la capacità di penetrare anche in distretti retinici più piccoli per la sua piccola dimensione e per l'assenza del frammento Fc, favorendo un'azione localizzata. E' stato approvato dalla FDA nel 2017 per il trattamento nella retinopatia diabetica e viene somministrato tramite iniezione intravitreale, seguendo diversi schemi terapeutici: il paziente può ricevere iniezioni mensili, o al bisogno (PRN) in caso di peggioramento della malattia, oppure secondo lo schema Treat & Extend (T&E) seguendo iniezioni regolari e intervalli brevi, e se la retina rimane stabile, gli intervalli vengono progressivamente allungati, riducendo la frequenza di somministrazione e personalizzando il trattamento del paziente.

Studi clinici, tra cui RISE e RIDE, hanno dimostrato che i pazienti trattati con Ranibizumab presentano un miglioramento dell'acuità visiva, una

riduzione dello spessore maculare e un rallentamento della progressione della retinopatia diabetica verso forme più gravi e può essere utilizzato in combinazione con laser fotocoagulativo o vitrectomia, migliorando i parametri visivi post-operatori.

Tuttavia, può provocare alcuni effetti avversi oculari come l'endofthalmitis, il distacco della retina o l'aumento della pressione intraoculare, generalmente correlati alla procedura di iniezione invasiva. (Bahr & Bakri, 2023)

AFLIBERCEPT

Aflibercept (Eylea®) è una proteina di fusione costituita dai domini extracellulari dei recettori VEGFR-1 e VEGFR-2 legati al dominio Fc dell'IgG1 umana. Questa struttura consente un'affinità di legame per VEGF-A, VEGF-B e PlGF, impedendone l'interazione con i recettori endoteliali nativi. Agendo come recettore "decoy", aflibercept inibisce l'angiogenesi patologica e riduce la permeabilità del microcircolo, favorendo un miglioramento della retinopatia diabetica:

È ampiamente utilizzato in oftalmologia e somministrato tramite iniezioni intravitreali; nei pazienti trattati si è osservata riduzione dello spessore della retina, miglioramento dell'acuità visiva e un buon profilo di tollerabilità. (Zong et al., 2024)

5.3 TARGET ANGIOGENICI ALTERNATIVI AL VEGF: IL RUOLO DELLA SCG3

Per superare i limiti degli agenti anti-VEGF, il fattore angiogenico secretogranina III (Scg3), coinvolto nella retinopatia diabetica, rappresenta un bersaglio alternativo terapeutico. A differenza delle terapie anti-VEGF, Scg3 agisce in maniera selettiva sui vasi patologici, con minima attività sui vasi sani, favorendo l'angiogenesi e aumentando la permeabilità vascolare. In modelli animali, anticorpi neutralizzanti diretti

contro Scg3 hanno dimostrato nel ridurre la perdita vascolare retinica e nella modulazione della neovascolarizzazione. In particolare, il frammento anticorpale umanizzato EBP3hFab presenta maggiore affinità di legame per i vasi retinici diabetici, distinguendosi dai farmaci anti-VEGF.

A livello molecolare, SCg3 attiva vie metaboliche alternative rispetto al VEGF, tra cui MEK, ERK1/2 e Src, senza coinvolgere Akt e STAT3, e non presenta affinità per i recettori VEGF1 e VEGF2. Gli inibitori del VEGF interferiscono sia con i processi fisiologici sia con quelli patologici, mentre gli inibitori di Scg3 hanno effetto quasi esclusivamente sui vasi patologici, riducendo gli effetti sistemici che propone la terapia anti-VEGF. Inoltre, la sinergia dei farmaci anti-VEGF e gli anti-Scg3 risulta promettente per potenziare l'efficacia della terapia anti-angiogenica.

(C. Huang et al., 2024) (Li et al., 2017)

5.4 FOTOCOAGULAZIONE LASER

Gli agenti anti-VEGF, i corticosteroidi, la chirurgia vitreoretinica rappresentano strategie terapeutiche mirate a migliorare la retinopatia diabetica e a limitarne la progressione nelle fasi più avanzate. Tra i trattamenti consolidati, la fotocoagulazione laser è stata sviluppata da molti anni: i primi dispositivi utilizzavano il laser ad argon, mentre con l'evoluzione tecnologica sono stati sviluppati laser a lunghezze d'onda selettive per il tessuto retinico. L'obiettivo del trattamento è indurre un danno termico controllato a livello retinico, così da ottenere un microambiente sfavorevole alla neovascolarizzazione. Ciò favorisce una maggiore ossigenazione tissutale, riduce l'ipossia e abbassa i livelli di VEGF e di altri fattori di crescita, contribuendo al controllo della patologia.

Le modalità di trattamento includono la fotocoagulazione panretinica, a griglia o focale e più recentemente sono state introdotte tecnologie

avanzate, come laser a scansione di pattern, (PASCAL) laser micropulsato e terapie di ringiovanimento retinico. (S. Wang et al., 2024a)

La fotocoagulazione laser panretinica (PRP) riduce indirettamente la produzione di VEGF, in quanto agisce a livello della retina ischemica periferica, riducendo la richiesta metabolica, e di conseguenza, lo stimolo angiogenico indotto dall'ipossia. Questa tecnica limita la progressione della malattia e riduce il rischio di complicanze visive quali perdita visiva, emorragia vitreale e il distacco della retina. Tuttavia, essendo una procedura ablativa, può comportare effetti collaterali a carico della funzione visiva; inoltre, nonostante il suo effetto terapeutico sia duraturo, oggi sono preferite le terapie anti-VEGF, in quanto consentono una migliore preservazione della funzione visiva. (Evans et al., 2014)

Oltre alle tecniche convenzionali, sono stati introdotti strumenti più innovativi, come la fotocoagulazione laser subthreshold micropulsata (SMPL), che stimola le risposte cellulari e metaboliche e, a differenza delle modalità tradizionali, non provoca danno termico al tessuto retinico. In tal modo, la SMPL sollecita le cellule gliali e della microglia retinica, modulando l'espressione di biomarcatori infiammatori e neurodegenerativi e contribuendo al ripristino dell'omeostasi delle vie metaboliche neuroinfiammatorie.

Questo meccanismo determina una riduzione dei mediatori pro-infiammatori e dei livelli di VEGF, elementi chiave nella fisiopatologia della retinopatia diabetica. In tal modo, la SMPL agisce sia sulla componente proliferativa sia su quella infiammatoria della malattia, contribuendo al miglioramento della patologia e garantendo un profilo di sicurezza superiore rispetto alle tecniche laser più tradizionali. (Frizziero et al., 2021)

I laser convenzionali, come la fotocoagulazione focale o a griglia, possono provocare atrofia della retina pigmentata e fibrosi subretinica; tuttavia, lo sviluppo di tecniche innovative, come ad esempio il PASCAL (Pattern

Scan Laser) , ha permesso di aumentare la precisione e proteggere i tessuti circostanti, utilizzando strumenti di imaging multimodale, come OCT e angiografia fluoresceinica. (Nozaki et al., 2023)

La fotocoagulazione laser è una strategia terapeutica economica, efficace e duratura nel tempo, particolarmente indicata per i pazienti con forme proliferative di retinopatia diabetica, in quanto contribuisce a preservare la funzionalità visiva e a ridurre gli effetti collaterali, quali fibrosi subretinica, riduzione del campo visivo periferico e atrofia retinica. (S. Wang et al., 2024b)

Oltre al ruolo consolidato come trattamento di riferimento nella retinopatia diabetica proliferante, studi recenti hanno confrontato le modalità laser pattern scan e micropulsato, evidenziando che queste tecnologie migliorano l'efficacia del trattamento e riducono gli effetti avversi della tecnologia tradizionale. Inoltre, l'integrazione con le terapie anti-VEGF, migliorano i risultati funzionali rispetto all'impiego delle singole terapie. (Everett & Paulus, 2021)

5.5 CORTICOSTEROIDI INTRAVITREALI

I corticosteroidi intravitreali rappresentano un'importante strategia terapeutica per la gestione della retinopatia diabetica, in particolare l'edema maculare diabetico (DME), una delle principali cause di perdita visiva nei pazienti affetti da questa patologia. I principali corticosteroidi utilizzati sono triamcinolone acetonide, dexametasone e il fluocinolone acetonide, il cui impiego si basa sugli effetti antiinfiammatori, anti-permeabilità e anti-angiogenici, che possono integrare o sostituire la terapia con agenti anti-VEGF nei pazienti non responsivi o intolleranti a quest'ultima. L'introduzione degli impianti intravitreali di corticosteroidi ha segnato un progresso significativo, poiché consente un miglioramento dell'acuità visiva e una riduzione dello spessore retinico sia in pazienti naïve sia precedentemente trattati con anti-VEGF.

Il triamcinolone acetonide è un corticosteroide intravitreale utilizzato per ridurre l'edema maculare, modulare l'infiammazione attraverso la soppressione dei mediatori infiammatori e limitare la proliferazione retinica. Studi clinici hanno dimostrato che, nei pazienti sottoposti a vitrectomia per retinopatia diabetica, l'utilizzo di triamcinolone acetonide migliora il controllo post-operatorio e riduce il rischio di emorragie vitreali, definendolo il cortisone di scelta nell'ambito della vitrectomia per i benefici intra- e post-operatori.

L'impianto di dexametasone, biodegradabile, rilascia il farmaco lentamente, riducendo la frequenza di somministrazione, è indicato per il trattamento dell'edema maculare diabetico (DME). Evidenze cliniche hanno mostrato un miglioramento dell'acuità visiva fino a 1 anno dal trattamento, con un buon profilo di sicurezza paragonabile al triamcinolone, sebbene la pressione intraoculare debba essere sempre monitorata.

Per le forme più gravi di DME, il fluocinolone acetonide non biodegradabile, garantisce un rilascio ancora più prolungato, assicurandone un controllo efficace.

Tuttavia, l'uso di corticosteroidi intravitreali comporta anche effetti collaterali, quali la progressione della cataratta e l'aumento della pressione intraoculare (IOP), richiedendo un attento monitoraggio ai pazienti trattati. (Villegas et al., 2021; Zur et al., 2019)

5.6 VITREOCTOMIA e CRIOTERAPIA RETINICA

La retinopatia diabetica proliferante (PDR) è caratterizzata dalla formazione di neovasi patologici e membrane fibrovascolari complesse, responsabili di emorragia vitreale e distacco trazionale della retina, con possibile coinvolgimento maculare, proliferazioni fibrovascolari complesse, fino a forme combinate con distacco regmatogeno. Negli stadi iniziali della malattia, il trattamento può includere farmaci anti-VEGF e

fotocoagulazione laser, ma nelle fasi più avanzate della PDR è richiesto l'ausilio della chirurgia vitreoretinica.

La vitrectomia pars plana è una tecnica in cui si impiegano strumenti a piccolo calibro (23, 25 e 27 gauge), chirurgia non molto invasiva, e sistemi di fluidica avanzati che migliorano la velocità di taglio e la sicurezza, riducendo le complicanze intra e post-operatorie.

La dissezione delle membrane fibrovascolari patologiche può essere eseguita mediante diverse tecniche: *segmentation*, che consiste nella suddivisione delle membrane in porzioni più piccole, riducendo la trazione maculare; *delamination*, ovvero la separazione delle membrane dalla superficie retinica; *en-bloc dissection*, cioè la rimozione simultanea del complesso vitreo-membranoso. L'obiettivo di queste tecniche è volto alla riduzione delle forze trazionali che inducono il distacco retinico, sia antero-posteriori sia tangenziali.

La chirurgia si avvale di sistemi avanzati per la visualizzazione della retina, tra cui sistemi grandangolari, illuminazione intraoculare e coloranti vitali per identificare chiaramente le strutture retiniche. L'endolaser è impiegato nel trattamento delle aree ischemiche intraoperatorie, mentre l'utilizzo dei tamponi intraoculari stabilizzano la retina nel periodo postoperatorio. La valutazione preoperatoria della retina è fondamentale e comprende l'analisi dell'acuità visiva, lo stato della macula mediante tomografia a coerenza ottica (OCT), la presenza del distacco trazionale e il grado di neovascolarizzazione.

L'impiego perioperatorio dei farmaci anti-VEGF riduce la neovascolarizzazione e il rischio di emorragie intra e postoperatorie, facilitando la dissezione delle membrane fibrovascolari. Tuttavia, gli agenti anti-VEGF possono causare contrazione delle membrane ed aumentare le forze trazionali. Studi recenti hanno evidenziato che il timing ottimale della somministrazione è compreso tra 6 e 14 giorni prima della chirurgia, periodo in cui si osserva una regressione dei neovasi patologici

e della permeabilità vascolare, con conseguente miglioramento della sicurezza chirurgica e dell'acuità visiva postoperatoria. Nonostante i progressi, la vitrectomia non è priva di rischi, poiché può indurre complicanze che comprendono emorragie intraoperatorie, rottura retinica, distacco retinico postoperatorio, emorragia vitreale recidivante e sviluppo di cataratta.

La crioterapia retinica, storicamente utilizzata per la retina periferica ischemica e la neovascolarizzazione, induce una necrosi controllata del tessuto retinico a basse temperature, riducendo lo stimolo angiogenetico. Tuttavia, il suo impiego era associato a infiammazione e complicanze, risultando meno selettiva rispetto alla fotocoagulazione laser panretinica, oggi considerata la terapia di elezione. La crioterapia mantiene un ruolo adiuvante in casi di ischemia della retina periferica o sclerotomia, contribuendo a ridurre la proliferazione fibrovascolare ed il rischio di complicanze postoperatorie.

In presenza di opacità dei mezzi diottrici, che rendono difficile l'esecuzione del laser, la crioterapia può essere utilizzata come alternativa temporanea, ad esempio in caso di emorragia vitreale densa.(D. Wang et al., 2020; Patel et al., 2024; Shaikh et al., 2024) (Figura 6)

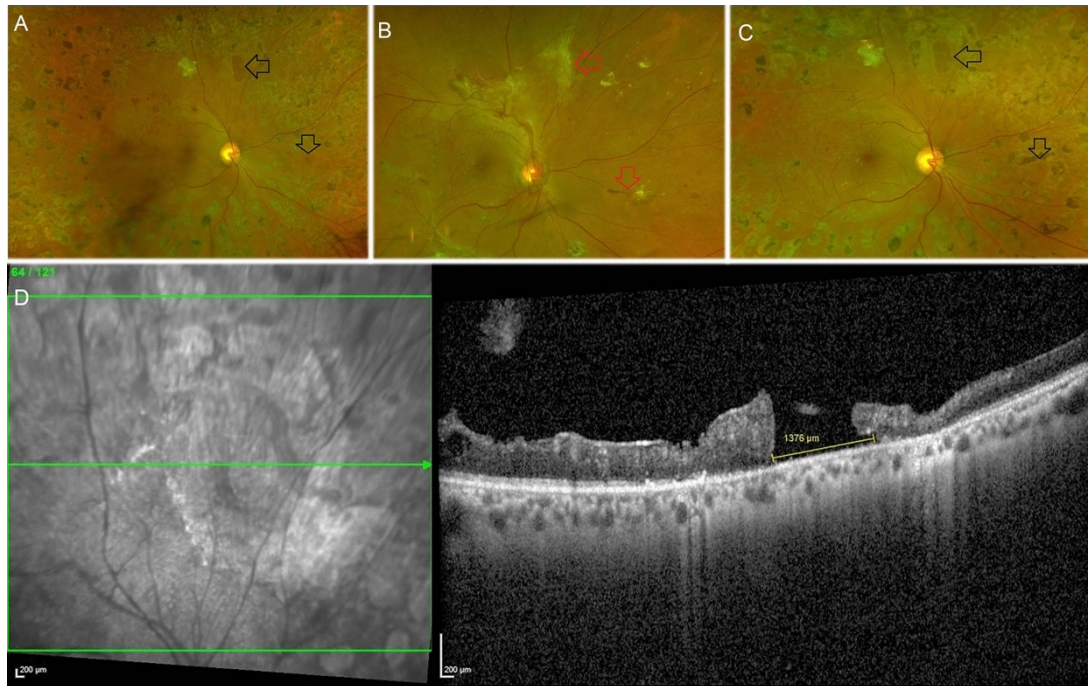


Figura 6 Rotture retiniche post-vitrectomia. B: Retina preoperatoria con proliferazioni fibrose. C: Rotture retiniche cicatrizzate dopo il trattamento laser. D: Tomografia a coerenza ottica (OCT) post-vitrectomia: strati retinici disorganizzati e un foro retinico (Venkatesh et al., 2023)

6. DIAGNOSI E TECNICHE DI IMAGING

6.1 FUNDUS OCULI

Il fondo oculare rappresenta la superficie interna del bulbo oculare e comprende la retina, papilla ottica, macula e vasi retinici. La fotografia del fondo oculare è uno strumento fondamentale per la diagnosi e il monitoraggio della retinopatia diabetica. Previa midriasi farmacologica, consente la visualizzazione diretta della retina e delle alterazioni microvascolari caratteristiche della patologia, come emorragie intraretiniche, microaneurismi, ed essudati duri e molli. Questa tecnica non invasiva si avvale dell'acquisizione di immagini del fondo oculare, permettendo la visualizzazione del quadro retinico e la classificazione della patologia negli stadi evolutivi. (Williams et al., 2004)

Inoltre, negli ultimi anni, la funduscope digitale ha indotto lo sviluppo dell'intelligenza artificiale nella diagnosi della retinopatia diabetica. Gli algoritmi di deep learning, in particolare le convolutional neural networks (CNN), istruiti mediante dataset di immagini del fondo oculare, consentono di rilevare automaticamente le lesioni retiniche e fornire supporto in ambito oftalmologico. Tuttavia, si riscontrano alcuni limiti correlati alla qualità delle immagini fornite dall'intelligenza artificiale e alla necessità di impiegare dataset più validati. (Gautam & Shanker, 2025)

6.2 FLUORANGIOGRAFIA (FA)

La fluorangiografia a fluorescenza (FA) è una tecnica invasiva che sfrutta l'iniezione endovenosa della fluoresceina sodica per analizzare la microcircolazione della retina e le alterazioni della barriera emato-retinica, mediante il rilevamento di immagini del fondo oculare. La metodica evidenzia aspetti caratteristici della patologia, quali zone di non perfusione capillare, neovasi patologici e microaneurismi. Tuttavia, il campo visivo è limitato alla regione maculare e peripapillare, trascurando alcune alterazioni periferiche. (Rabiolo et al., 2017)

Negli ultimi anni, l'evoluzione di questa tecnica ha promosso l'evoluzione della fluorangiografia ultra-widefield (UWFA), rendendo possibile il rilevamento di un campo visivo molto più ampio, fino a 200° della retina. La registrazione di immagini più estese permette il riconoscimento di zone ischemiche tissutali e alterazioni periferiche, supportando la scelta, in ambito oftalmologico, della terapia più funzionale come la fotocoagulazione laser e il monitoraggio dell'evoluzione della patologia. Tuttavia, anche questa metodica presenta alcune limitazioni legate al costo elevato degli strumenti, alterazioni marginali e l'esigenza di impiego del mezzo di contrasto. (Ruia & Tripathy, 2026) (Figura 7)

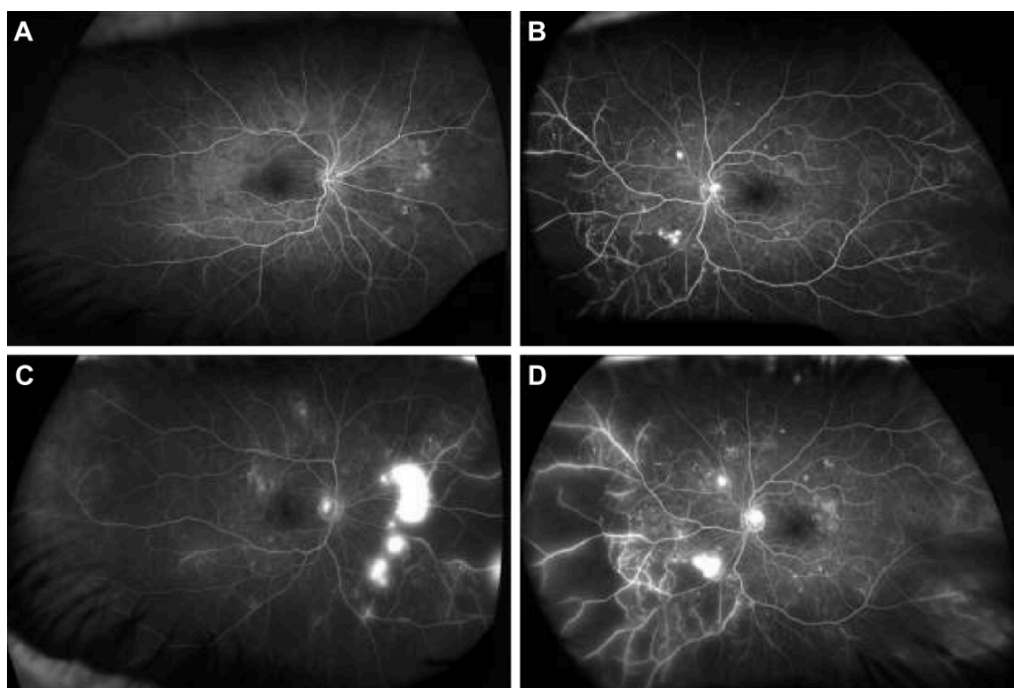


Figura 7 Fluorangiografia ultra-widefield (UWFA) in un paziente affetto da retinopatia diabetica proliferante. Le immagini A e B mostrano le fasi precoci dell'esame, rispettivamente dell'occhio destro e dell'occhio sinistro, mentre le immagini C e D raffigurano le fasi tardive. Nelle fasi precoci, l'iperfluorescenza del colorante rimarca i microaneurismi e le alterazioni periferiche. Nelle fasi tardive si constata la diffusione del colorante, indice di alterazione della barriera emato-retinica, correlata a manifestazioni di neovascolarizzazione. (Rabiolo et al., 2017)

6.3 Fundus autofluorescence (FAF)

La fundus autofluorescence (FAF) è una tecnica di imaging del fundus non invasiva che consente la valutazione in vivo le alterazioni metaboliche della retina attraverso la fluorescenza rilevata nei tessuti retinici. Il segnale autofluorescente è emesso principalmente dall'accumulo di lipofusina a livello dell'epitelio pigmentato retinico (RPE). Un aumento della fluorescenza è correlato ad un accumulo di materiale metabolico e stress cellulare dell'RPE, invece la riduzione del segnale indica atrofia o morte cellulare. Questa metodica è complementare alle tecniche di imaging come OCT, OCTA e fluorangiografia offrendo informazioni aggiuntive sulle alterazioni a livello metabolico e funzionali della retina. (Oh et al., 2025)

Durante il ciclo visivo, i segmenti esterni dei fotorecettori sono fagocitati dalle cellule dell'epitelio pigmentato retinico e degradati tramite i sistemi lisosomiali. La degradazione incompleta determina un accumulo di lipofusina a livello delle cellule dell'epitelio pigmentato retinico, la quale è responsabile del segnale autofluorescente. La lipofusina è caratterizzata dai fluorofori, come i bisretinoidi, derivati dal metabolismo della vitamina A, e l'A2E che si raccolgono nei lisosomi dell'RPE, contribuendo a fenomeni di stress ossidativo e alterazioni cellulari.

La tecnica di imaging del fundus autofluorescence si avvale di sistemi come il confocal scanning laser ophthalmoscopy (cSLO), che offrono l'acquisizione di immagini retiniche ad alto contrasto mediante lunghezze d'onda di eccitazione.

In particolare, è ampiamente utilizzata la tecnica della short-wavelength autofluorescence (SW-FAF) che si avvale della luce blu per evidenziare la lipofusina a livello dell'epitelio pigmentato retinico. In alternativa, la near-infrared autofluorescence (NIR-FAF) utilizza lunghezze d'onda superiori e permette di evidenziare la melanina a livello dell'RPE e della coroide. Il segnale autofluorescente non è collocato omogeneamente a livello della retina, determinato dalla presenza di luteina e zeaxantina che

assorbono parte della luce blu, riducendo la trasmissione del segnale. Tuttavia, nelle zone periferiche questo limite è trascurabile, con conseguente maggiore rilevabilità del segnale. Il segnale di autofluorescenza non origina esclusivamente dalla lipofusina, ma è sensibile anche alla melanina e alla melanolipofusina, oltre ad altri fluorofori come collagene, elastina e biomarcatori presenti a livello del tessuto retinico. (Yung et al., 2016)

6.4 Tomografia a coerenza ottica (OCT)

La tomografia a coerenza ottica (OCT) è una metodica di imaging non invasiva basata sulla tecnica dell'interferometria a bassa coerenza e impiega una sorgente luminosa nel vicino infrarosso a banda larga, segmentata in un braccio di riferimento e in un braccio di campione.

L'interferenza tra il segnale luminoso retrodiffuso dai tessuti e quello di riferimento consente l'acquisizione delle immagini tomografiche dei tessuti biologici, ottenendo una "biopsia ottica" nella scala micrometrica, la cui elevata accuratezza dei dati rilevati rende trascurabile l'impiego di iniezioni o l'utilizzo di mezzi di contrasto. Recentemente, lo sviluppo della tecnologia ha permesso la registrazione di immagini tridimensionali, ottimizzando la risoluzione e il rapporto segnale /rumore e fornendo supporto all'ambito oftalmologico. (Brosh et al., 2024)

6.5 Biomarcatori OCT strutturali: DRIL, ellipsoid zone integrity

La Spectral-Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) ha rappresentato un punto cardine nell'evoluzione di questa metodica, poiché consente di analizzare ad alta risoluzione i diversi strati dello spessore retinico e le relative alterazioni strutturali. Oltre alla valutazione morfologica, la SD-OCT ha evidenziato biomarcatori retinici strutturali in relazione alla fisiopatologia e alla progressione della retinopatia diabetica,

tra cui la Disorganization of Retinal Inner Layers (DRIL) e la Ellipsoid Zone (EZ).

La DRIL, biomarcatore d'elezione, è espresso nella perdita della normale distinzione tra gli strati retinici interni ed è indice di complicanze ischemiche e disfunzione neuronale. La sua rilevazione si associa ad una ridotta acuità visiva e a un'alterazione funzionale della retina, determinante in chiave prognostica.

Invece, EZ rappresenta un indicatore dell'integrità dei segmenti interni dei fotorecettori, la sua interruzione o discontinuità alla SD-OCT riflette un danno strutturale e una riduzione dell'acuità visiva.

La valutazione combinata dei due biomarcatori permette di studiare sia lo spessore retinico sia la componente fotorecettoriale, offrendo informazioni utili ai fini diagnostici e del monitoraggio clinico della patologia.

Tuttavia, anche la SD-OCT presenta alcune limitazioni, in quanto l'alterazione dello spessore retinico non si traduce necessariamente in una riduzione dell'acuità visiva, si rende pertanto necessario integrare altri parametri clinici per la valutazione della patologia. Ciononostante, questa tecnica riveste un ruolo importante sia sul piano morfologico, sia nell'analisi della progressione neurodegenerativa e funzionale della patologia, rivelandosi appropriata nella diagnosi della retinopatia diabetica. (Phadikar et al., 2017)

6.6 OCT angiografia (OCTA)

Sussistono diverse tecniche di imaging per la valutazione delle alterazioni microvascolari, tra le quali, assumono un ruolo rilevante la OCT angiografia (OCTA) e la fluorangiografia.

L'OCTA offre la valutazione in vivo della perfusione microvascolare retinica, senza l'impiego di mezzi di contrasto. Grazie all'evoluzione tecnologica, l'utilizzo dell'ultrawide field (UWF) OCTA determina

l'estensione del campo visivo e l'osservazione di anomalie vascolari periferiche, come microischemie e neovascolarizzazioni, indicatori della progressione della malattia.

Negli ultimi anni, l'integrazione dell'intelligenza artificiale (AI) con l'OCTA ha reso possibile l'analisi automatica delle immagini, consentendo un monitoraggio più preciso dei parametri microvascolari, l'identificazione delle aree a maggior rischio e la valutazione accurata della progressione della retinopatia diabetica. (Crincoli et al., 2024)

Inoltre, un recente studio ha confrontato tre gruppi di soggetti: persone sane, pazienti diabetici senza segni di retinopatia diabetica e pazienti con retinopatia diabetica lieve. Attraverso l'OCT angiografica (OCTA), è stato possibile analizzare in dettaglio la struttura microvascolare retinica in una regione maculare 3 x 3 mm. I parametri valutati includevano il numero di nodi di diramazione dei vasi (branch node number, BNN), la densità (branch node density, BND) e indici di frammentazione come il conteggio di segmenti vascolari isolati (fragmented vessel segment count, FVSC) e il rapporto tra la loro lunghezza e quella totale dei vasi (fragmented vascular length ratio, FVLR), nonché le terminazioni vascolari (endpoint number, EPN) e la relativa densità (endpoint density, EPD).

I risultati hanno mostrato che sia i pazienti con retinopatia diabetica lieve sia i pazienti diabetici senza retinopatia presentavano una riduzione di BNN e BND, nello strato superficiale e profondo della retina. Questo indica che la rete microvascolare della retina può essere compromessa anche prima della comparsa dei segni clinici della malattia. Parallelamente, i pazienti diabetici mostravano una maggiore compromissione e frammentazione della struttura microvascolare, confermando che tali alterazioni possono verificarsi nella fase subclinica. Questi parametri di ramificazione e frammentazione vascolare sono studiati mediante OCTA, rappresentando biomarcatori promettenti per la rilevazione precoce della malattia, ed evidenziando l'importanza di questa

tecnica non invasiva nel monitoraggio e gestione clinica dei pazienti diabetici. (Yu et al., 2024)

Tuttavia, la qualità delle immagini non sempre ottimale e l'assenza di parametri standardizzati rappresentano dei limiti di questa tecnica, impedendole di essere considerata la metodica di elezione. (Waheed et al., 2023)

6.7 Confronto tra OCTA e FA

La letteratura ha confrontato le metodiche di imaging impiegate nella retinopatia diabetica, evidenziandone il ruolo complementare nella valutazione delle alterazioni microvascolari. In particolare, l'OCTA e la FA si sono dimostrate rispettivamente più efficaci nell'analisi della zona avascolare foveale (FAZ) e nell'identificazione dei microaneurismi. L'utilizzo combinato delle due metodiche consente pertanto una valutazione più ampia delle alterazioni microvascolari, supportando la diagnosi e il monitoraggio dei pazienti affetti dalla patologia. (Enders et al., 2019)

6.8 Imaging multimodale

L'imaging multimodale riveste un ruolo fondamentale nella valutazione della complessa fisiopatologia della retinopatia diabetica, in quanto emerge dall'esigenza di integrare informazioni acquisite mediante differenti tecniche diagnostiche, al fine di ottenere un quadro completo e accurato delle alterazioni retiniche.

In particolare, la fotografia del fondo oculare, permette di identificare le alterazioni morfologiche della retina, mentre la fluorangiografia consente lo studio della microcircolazione retinica e della permeabilità della barriera emato-retinica, evidenziando aree di non perfusione capillare. Le informazioni ricavate dall'associazione di queste tecniche consentono una migliore valutazione delle alterazioni vascolari associate alla patologia.

A queste tecniche, si affianca la tomografia a coerenza ottica (OCT), che fornisce informazioni ad alta risoluzione sulla struttura retinica e consente l'analisi delle alterazioni morfologiche. L'OCT angiografia (OCTA), invece, permette lo studio non invasivo della microcircolazione retinica e della perfusione capillare, offrendone l'identificazione anche in fase precoce.

L'integrazione tra OCT e OCTA coniuga le informazioni strutturali e microvascolari, garantendo un'analisi più accurata delle alterazioni retiniche nei diversi stadi evolutivi della retinopatia diabetica.

In questo contesto, tecniche avanzate come l'Adaptive Optics supportano le metodiche convenzionali, fornendo informazioni relative alle strutture cellulari e subcellulari retiniche.

Nel complesso, la combinazione delle diverse tecniche di imaging consente un quadro diagnostico più accurato, ottimizzando il monitoraggio dell'evoluzione della patologia. (Mirescu et al., 2025)

7. CONCLUSIONI

Alla luce delle evidenze emerse, la retinopatia diabetica rappresenta una delle complicanze microvascolari più rilevanti del diabete mellito ed è considerata una delle prime cause di cecità nel mondo.

La fisiopatologia della malattia è multifattoriale e coinvolge alterazioni metaboliche, disfunzioni dell'endotelio, rottura della barriera emato-retinica, neovascolarizzazione patologica e processi infiammatori cronici. Un ruolo importante è svolto dall'iperglicemia cronica, che promuove l'attivazione di diverse vie metaboliche, come la via dei polioli, l'aumento dello stress ossidativo e la formazione di prodotti finali di glicazione avanzata (AGEs), contribuendo al danno microvascolare retinico e all'aumento della permeabilità vascolare.

Nella progressione della patologia, partecipano inoltre numerosi mediatori proinfiammatori e proangiogenici, come il VEGF, che promuove la neovascolarizzazione e la perdita dell'integrità della barriera emato-retinica.

Anche il recettore purinergico P2X7 riveste un ruolo importante nella fisiopatogenesi della retinopatia, poiché favorisce il rilascio di mediatori infiammatori e amplifica il danno a livello della retina.

Dal punto di vista clinico, la retinopatia è distinta in forma proliferativa e non proliferativa, caratterizzate da differenti alterazioni strutturali e microvascolari correlate alla progressione della patologia.

La traduzione di queste conoscenze molecolari ha permesso lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche mirate. In particolare, VEGF rappresenta uno dei principali target farmacologici, grazie al suo ruolo nel processo di angiogenesi e permeabilità vascolare. Tra gli agenti anti-VEGF emergono Bevacizumab, Aflibercept e Ranibizumab, in grado di inibire l'attività angiogenica e rallentare la progressione della malattia. Parallelamente, alcuni studi hanno evidenziato il ruolo della secretogranina III (SCG3),

coinvolta in vie angiogeniche alternative al VEGF, aprendo nuove prospettive terapeutiche.

Ulteriori approcci terapeutici comprendono la fotocoagulazione laser, i corticosteroidi intravitreali e la chirurgia vitreoretinica.

Dal punto di vista diagnostico, sono ampiamente utilizzate le tecniche di imaging retinico. Il fundus oculi e la fluorangiografia consentono di visualizzare le alterazioni vascolari retiniche, mentre OCT e OCTA consentono rispettivamente l'analisi strutturale della retina e della microcircolazione retinica.

La combinazione di queste metodiche ha permesso di approfondire le alterazioni retiniche e monitorare la progressione della patologia.

In conclusione, la retinopatia diabetica richiede un'integrazione tra prevenzione, monitoraggio, diagnostica avanzata e strategie terapeutiche personalizzate.

La continua evoluzione della ricerca scientifica sui nuovi bersagli terapeutici e sui meccanismi fisiopatologici potrà contribuire allo sviluppo di trattamenti farmacologici più efficaci, con l'obiettivo di preservare la funzione visiva e migliorare la qualità di vita dei pazienti diabetici.

8. BIBLIOGRAFIA

- Abu El Asrar, A. M., Maimone, D., Morse, P. H., Gregory, S., & Reder, A. T. (1992). Cytokines in the Vitreous of Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*, 114(6), 731–736. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)74052-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)74052-8)
- Alswaina, N. (s.d.). Association Between HbA1c Levels and the Severity of Diabetic Retinopathy. *Cureus*, 16(12), e76395. <https://doi.org/10.7759/cureus.76395>
- Arevalo, J. F., Wu, L., Sanchez, J. G., Maia, M., Saravia, M. J., Fernandez, C. F., & Evans, T. (2009). Intravitreal bevacizumab (Avastin) for proliferative diabetic retinopathy: 6-months follow-up. *Eye*, 23(1), 117–123. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702980>
- Avery, R. L., Pearlman, J., Pieramici, D. J., Rabena, M. D., Castellarin, A. A., Nasir, M. A., Giust, M. J., Wendel, R., & Patel, A. (2006). Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 113(10), 1695.e1-15. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2006.05.064>
- Bahr, T. A., & Bakri, S. J. (2023a). Update on the Management of Diabetic Retinopathy: Anti-VEGF Agents for the Prevention of Complications and Progression of Nonproliferative and

Proliferative Retinopathy. *Life*, 13(5), 1098.

<https://doi.org/10.3390/life13051098>

Bahr, T. A., & Bakri, S. J. (2023b). Update on the Management of Diabetic Retinopathy: Anti-VEGF Agents for the Prevention of Complications and Progression of Nonproliferative and Proliferative Retinopathy. *Life*, 13(5), 1098.

<https://doi.org/10.3390/life13051098>

Bai, J., Wan, Z., Zhang, Y., Wang, T., Xue, Y., & Peng, Q. (2022).

Composition and diversity of gut microbiota in diabetic retinopathy. *Frontiers in Microbiology*, 13, 926926.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.926926>

Brosh, K., Roditi, E., Bansal, A., Martins Melo, I., Potter, M. J., & Muni, R. H. (2024). Optical coherence tomography homography for detection of retinal displacement: A validation study. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 262(12), 3797–3804. <https://doi.org/10.1007/s00417-024-06555-1>

Callan, A., Heckman, J., Tah, G., Lopez, S., Valdez, L., & Tsin, A. (2025). VEGF in Diabetic Retinopathy and Age-Related Macular Degeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(11), 4992. <https://doi.org/10.3390/ijms26114992>

- Cleland, C. (2023). Comparing the International Clinical Diabetic Retinopathy (ICDR) severity scale. *Community Eye Health*, 36(119), 10.
- Crincoli, E., Sacconi, R., Querques, L., & Querques, G. (2024). OCT angiography 2023 update: Focus on diabetic retinopathy. *Acta Diabetologica*, 61(5), 533–541. <https://doi.org/10.1007/s00592-024-02238-9>
- Cusi, K., Maezono, K., Osman, A., Pendergrass, M., Patti, M. E., Pratipanawatr, T., DeFronzo, R. A., Kahn, C. R., & Mandarino, L. J. (2000). Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase– and MAP kinase–mediated signaling in human muscle. *Journal of Clinical Investigation*, 105(3), 311–320. <https://doi.org/10.1172/JCI7535>
- Ebrahimi, M., Balibegloo, M., & Rezaei, N. (2022). Monoclonal antibodies in diabetic retinopathy. *Expert Review of Clinical Immunology*, 18(2), 163–178. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2037420>
- Enders, C., Baeuerle, F., Lang, G. E., Dreyhaupt, J., Lang, G. K., Loidl, M., & Werner, J. U. (2019). Comparison between Findings in Optical Coherence Tomography Angiography and in Fluorescein Angiography in Patients with Diabetic Retinopathy.

Ophthalmologica, 243(1), 21–26.

<https://doi.org/10.1159/000499114>

Evans, J. R., Michelessi, M., & Virgili, G. (2014). Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(11), CD011234.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011234.pub2>

Everett, L. A., & Paulus, Y. M. (2021). Laser Therapy in the Treatment of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Current Diabetes Reports*, 21(9), 35. <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01403-6>

Frizziero, L., Calciati, A., Midena, G., Torresin, T., Parrozzani, R., Pilotto, E., & Midena, E. (2021). Subthreshold Micropulse Laser Modulates Retinal Neuroinflammatory Biomarkers in Diabetic Macular Edema. *Journal of Clinical Medicine*, 10(14), 3134. <https://doi.org/10.3390/jcm10143134>

Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020a). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>

Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020b).

Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6275.

<https://doi.org/10.3390/ijms21176275>

Gautam, A., & Shanker, R. (2025). Diabetic retinopathy detection from fundus images: A wide survey from grading to segmentation of lesions. *Computers in Biology and Medicine*, 196, 110715.

<https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2025.110715>

Genuth, S. M., Palmer, J. P., & Nathan, D. M. (2018). Classification and Diagnosis of Diabetes. In C. C. Cowie, S. S. Casagrande, A. Menke, M. A. Cissell, M. S. Eberhardt, J. B. Meigs, E. W. Gregg, W. C. Knowler, E. Barrett-Connor, D. J. Becker, F. L. Brancati, E. J. Boyko, W. H. Herman, B. V. Howard, K. M. V. Narayan, M. Rewers, & J. E. Fradkin (A c. Di), *Diabetes in America* (3rd ed.). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568014/>

Gerriets, V., & Kasi, A. (2023). Bevacizumab. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482126/>

Gore, M., Tiwari, A., Jahagirdar, D., Narayanasamy, A., Jain, R., & Dandekar, P. (2022). Three-dimensional spheroids of choroid-retinal vascular endothelial cells as an in-vitro model for diabetic retinopathy: Proof-of-concept investigation. *Current Research in*

Pharmacology and Drug Discovery, 3, 100111.

<https://doi.org/10.1016/j.crphar.2022.100111>

Hoffman, L. S., Fox, T. J., Anastasopoulou, C., & Jialal, I. (2026).

Maturity Onset Diabetes in the Young. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532900/>

Huang, C., Waduge, P., Kaur, A., Tian, H., Weng, C. Y., Stout, J. T.,

Pang, I.-H., Webster, K. A., & Li, W. (2024). Optimal Humanized Scg3-Neutralizing Antibodies for Anti-Angiogenic Therapy of Diabetic Retinopathy. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(17), 9507. <https://doi.org/10.3390/ijms25179507>

Huang, Y., Wang, Z., Ma, H., Ji, S., Chen, Z., Cui, Z., Chen, J., & Tang,

S. (2021). Dysbiosis and Implication of the Gut Microbiota in Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 646348.

<https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.646348>

Jeun, R. (s.d.). Immunotherapies for prevention and treatment of type 1 diabetes. *Immunotherapy*, 17(3), 201–210.

<https://doi.org/10.1080/1750743X.2025.2473311>

Le Floch, J.-P., & Kessler, L. (2016). Glucose Variability. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 10(4), 885–891.

<https://doi.org/10.1177/1932296816632003>

- Li, W., Webster, K. A., LeBlanc, M. E., & Tian, H. (2017). Secretogranin III: A diabetic retinopathy-selective angiogenic factor. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 75(4), 635–647. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2635-5>
- Liu, M., Weiss, M. A., Arunagiri, A., Yong, J., Rege, N., Sun, J., Haataja, L., Kaufman, R. J., & Arvan, P. (2018). Biosynthesis, structure, and folding of the insulin precursor protein. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(S2), 28–50. <https://doi.org/10.1111/dom.13378>
- Lu, X., Xie, Q., Pan, X., Zhang, R., Zhang, X., Peng, G., Zhang, Y., Shen, S., & Tong, N. (2024). Type 2 diabetes mellitus in adults: Pathogenesis, prevention and therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9, 262. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01951-9>
- Lucier, J., Mathias, P. M., & Doerr, C. (2026). Type 1 Diabetes (Nursing). In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568751/>
- Luqman, F., Bibi, H., Mukhtar, M., Zafar, F., Ahmed, H., Khizer, M. A., & Gul, N. (2023). Transient Intraocular Pressure Fluctuations After Intravitreal Bevacizumab Injection in Proliferative Diabetic Retinopathy Patients: A Prospective Study. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.45371>

- Mesa, J. (2015). Nuevas insulinas en la diabetes tipo 1. *Medicina Clínica*, 145(2), 70–75.
<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2014.04.024>
- Mirescu, A.-E., Deleanu, D. G., Jurja, S., Popa-Cherecheanu, A., Balta, F., Garhofer, G., Balta, G., Cristescu, I.-E., & Tofolean, I. T. (2025). Multimodal Imaging of Diabetic Retinopathy: Insights from Optical Coherence Tomography Angiography and Adaptive Optics. *Diagnostics*, 15(14), 1732.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics15141732>
- Nicholson, B. P., & Schachat, A. P. (2010). A review of clinical trials of anti-VEGF agents for diabetic retinopathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 248(7), 915–930.
<https://doi.org/10.1007/s00417-010-1315-z>
- Noble, J. A., Valdes, A. M., Bugawan, T. L., Apple, R. J., Thomson, G., & Erlich, H. A. (2002). The HLA Class I A Locus Affects Susceptibility to Type 1 Diabetes. *Human immunology*, 63(8), 657–664. [https://doi.org/10.1016/s0198-8859\(02\)00421-4](https://doi.org/10.1016/s0198-8859(02)00421-4)
- Nozaki, M., Ando, R., Kimura, T., Kato, F., & Yasukawa, T. (2023). The Role of Laser Photocoagulation in Treating Diabetic Macular Edema in the Era of Intravitreal Drug Administration: A Descriptive Review. *Medicina*, 59(7), 1319.
<https://doi.org/10.3390/medicina59071319>

- Oh, J. K., Moussa, O., Lam, B. L., & Sengillo, J. D. (2025). Fundus Autofluorescence in Inherited Retinal Disease: A Review. *Cells*, 14(14), 1092. <https://doi.org/10.3390/cells14141092>
- O’Leary, F., & Campbell, M. (2023). The blood–retina barrier in health and disease. *The FEBS Journal*, 290(4), 878–891. <https://doi.org/10.1111/febs.16330>
- Patel, N. C., Hsieh, Y.-T., Yang, C.-M., Berrocal, M. H., Dhawahir-Scala, F., Ruamviboonsuk, P., Pappuru, R. R., & Dave, V. P. (2024). Vitrectomy for diabetic retinopathy: A review of indications, techniques, outcomes, and complications. *Taiwan Journal of Ophthalmology*, 14(4), 519–530. <https://doi.org/10.4103/tjo.TJO-D-23-00108>
- Phadikar, P., Saxena, S., Ruia, S., Lai, T. Y. Y., Meyer, C. H., & Elliott, D. (2017). The potential of spectral domain optical coherence tomography imaging based retinal biomarkers. *International Journal of Retina and Vitreous*, 3(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s40942-016-0054-7>
- Pugliese, A. (2017). Autoreactive T cells in type 1 diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(8), 2881–2891. <https://doi.org/10.1172/JCI94549>
- Rabiolo, A., Parravano, M., Querques, L., Cicinelli, M. V., Carnevali, A., Sacconi, R., Centoducati, T., Vujosevic, S., Bandello, F., &

Querques, G. (2017). Ultra-wide-field fluorescein angiography in diabetic retinopathy: A narrative review. *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 11, 803–807.

<https://doi.org/10.2147/OPHTH.S133637>

Rajkumar, V., & Levine, S. N. (2026). Latent Autoimmune Diabetes. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557897/>

Reddy, S. K., Ballal, A. R., Shailaja, S., Seetharam, R. N., Raghu, C. H., Sankhe, R., Pai, K., Tender, T., Mathew, M., Aroor, A., Shetty, A. K., Adiga, S., Devi, V., Muttigi, M. S., & Upadhya, D. (2023).

Small extracellular vesicle-loaded bevacizumab reduces the frequency of intravitreal injection required for diabetic retinopathy. *Theranostics*, 13(7), 2241–2255.

<https://doi.org/10.7150/thno.78426>

Ruia, S., & Tripathy, K. (2026). Fluorescein Angiography. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576378/>

Shah, V. N., Kanapka, L. G., Akturk, H. K., Polsky, S., Forlenza, G. P., Kollman, C., Beck, R. W., & Snell-Bergeon, J. K. (2024). Time in Range Is Associated with Incident Diabetic Retinopathy in Adults with Type 1 Diabetes: A Longitudinal Study. *Diabetes*

Technology & Therapeutics, 26(4), 246–251.

<https://doi.org/10.1089/dia.2023.0486>

Shaikh, N., Kumar, V., Ramachandran, A., Venkatesh, R., Tekchandani, U., Tyagi, M., Jayadev, C., Dogra, M., & Chawla, R. (2024).

Vitrectomy for cases of diabetic retinopathy. *Indian Journal of Ophthalmology*, 72(12), 1704–1713.

https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_30_24

Shukla, U. V., & Tripathy, K. (2026). Diabetic Retinopathy. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560805/>

Tassetto, M., Scialdone, A., Solini, A., & Di Virgilio, F. (2021). The P2X7 Receptor: A Promising Pharmacological Target in Diabetic Retinopathy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 7110. <https://doi.org/10.3390/ijms22137110>

Tecce, N., Cennamo, G., Rinaldi, M., Costagliola, C., & Colao, A. (2024). Exploring the Impact of Glycemic Control on Diabetic Retinopathy: Emerging Models and Prognostic Implications. *Journal of Clinical Medicine*, 13(3), 831.

<https://doi.org/10.3390/jcm13030831>

Tokarz, V. L., MacDonald, P. E., & Klip, A. (2018). The cell biology of systemic insulin function. *Journal of Cell Biology*, 217(7), 2273–2289. <https://doi.org/10.1083/jcb.201802095>

- Villegas, V. M., González, M. P., Berrocal, A. M., & Murray, T. G. (2021). Pharmacotherapy as an adjunct to vitrectomy. *Therapeutic Advances in Ophthalmology*, 1–9. (150501690).
<https://doi.org/10.1177/25158414211016105>
- Waheed, N. K., Rosen, R. B., Jia, Y., Munk, M. R., Huang, D., Fawzi, A., Chong, V., Nguyen, Q. D., Sepah, Y., & Pearce, E. (2023). Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *Progress in retinal and eye research*, 97, 101206.
<https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2023.101206>
- Wang, D., Zhao, X., Zhang, W., Meng, L., & Chen, Y. (2020). Perioperative anti-vascular endothelial growth factor agents treatment in patients undergoing vitrectomy for complicated proliferative diabetic retinopathy: A network meta-analysis. *Scientific Reports*, 10, 18880. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75896-8>
- Wang, S., Hua, R., Zhao, Y., & Liu, L. (2024a). Laser Treatment for Diabetic Retinopathy: History, Mechanism, and Novel Technologies. *Journal of Clinical Medicine*, 13(18), 5439.
<https://doi.org/10.3390/jcm13185439>
- Wang, S., Hua, R., Zhao, Y., & Liu, L. (2024b). Laser Treatment for Diabetic Retinopathy: History, Mechanism, and Novel

Technologies. *Journal of Clinical Medicine*, 13(18), 5439.

<https://doi.org/10.3390/jcm13185439>

Wang, W., Sun, G., Xu, A., & Chen, C. (2023). Proliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema are two factors that increase macrophage-like cell density characterized by en face optical coherence tomography. *BMC Ophthalmology*, 23, 46.

<https://doi.org/10.1186/s12886-023-02794-8>

Weisner, G., Blindbæk, S. L., Tang, F. Y., Cheung, C. Y., Henriksen, J. E., Stefánsson, E., Peto, T., & Grauslund, J. (2021). Non-invasive structural and metabolic retinal markers of disease activity in non-proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmologica*, 99(7), 790–796.

<https://doi.org/10.1111/aos.14761>

Williams, G. A., Scott, I. U., Haller, J. A., Maguire, A. M., Marcus, D., & McDonald, H. R. (2004). Single-field fundus photography for diabetic retinopathy screening: A report by the American

Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 111(5), 1055–1062.

<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.02.004>

Yang, Z., Tan, T.-E., Shao, Y., Wong, T. Y., & Li, X. (2022).

Classification of diabetic retinopathy: Past, present and future.

Frontiers in Endocrinology, 13, 1079217.

<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1079217>

- Yeoh, J., Williams, C., Allen, P., Buttery, R., Chiu, D., Clark, B., Essex, R., McCombe, M., Qureshi, S., & Campbell, W. G. (2008). Avastin as an adjunct to vitrectomy in the management of severe proliferative diabetic retinopathy: A prospective case series. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 36(5), 449–454. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2008.01805.x>
- Yu, Y., Cui, S., He, Y., Zhang, J., Lu, N., Yang, Y., Liu, J., Wang, Y., & Ma, Z. (2024). Early Diabetic Retinopathy Evaluation With OCTA: A Study on Vascular Branching and Fragmentation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 65(14), 21. <https://doi.org/10.1167/iovs.65.14.21>
- Yuan, T., Lin, S., Xu, Y., Lu, L., Cheng, M., Wang, Y., Yang, Q., Ling, S., Zhou, D., Shi, Y., Zou, H., & Ma, Y. (2024). The influence of insulin on diabetic retinopathy and retinal vessel parameters in diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 16, 237. <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01476-9>
- Yung, M., Klufas, M. A., & Sarraf, D. (2016). Clinical applications of fundus autofluorescence in retinal disease. *International Journal of Retina and Vitreous*, 2, 12. <https://doi.org/10.1186/s40942-016-0035-x>
- Zhang, M., Zhou, M., Cai, X., Zhou, Y., Jiang, X., Luo, Y., Hu, Y., Qiu, R., Wu, Y., Zhang, Y., & Xiong, Y. (2022). VEGF promotes

diabetic retinopathy by upregulating the PKC/ET/NF- κ B/ICAM-1 signaling pathway. *European Journal of Histochemistry : EJH*, 66(4), 3522. <https://doi.org/10.4081/ejh.2022.3522>

Zong, Y., Miyagaki, M., Yang, M., Zhang, J., Zou, Y., Ohno-Matsui, K., & Kamoi, K. (2024). Ophthalmic Use of Targeted Biologics in the Management of Intraocular Diseases: Current and Emerging Therapies. *Antibodies*, 13(4), 86. <https://doi.org/10.3390/antib13040086>

Zur, D., Iglicki, M., & Loewenstein, A. (2019). The Role of Steroids in the Management of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Research*, 62(4), 231–236. <https://doi.org/10.1159/000499540>