



DOI: 10.5281/zenodo.18475380

UDC: 616.153.922:[617.735-002-02:616.379-008.64]

IMPACTUL DISLIPIDEMIEI ASUPRA PROGRESIEI RETINOPATIEI DIABETICE: O ANALIZĂ BIOCHIMICĂ

THE IMPACT OF DYSLIPIDEMIA ON THE PROGRESSION OF DIABETIC RETINOPATHY: A BIOCHEMICAL ANALYSIS

Ecaterina Pavlovschi, Olga Tagadiuc*Universitatea de Stată de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova*

Rezumat

Introducere. Retinopatia diabetică (RD) este o complicație frecventă a diabetului zaharat, conducând adesea la pierderea vederii. Pentru a o gestiona eficient, acest articol și-a propus elucidarea modului în care dereglările metabolismului lipidic influențează diagnosticul, prognosticul și tratamentul acestei afecțiuni.

Material și metode. A fost realizat un reviu al literaturii fiind apreciat rolul dislipidemiei în RD. Publicații științifice din ultimii 20 de ani au fost extrase din bazele de date PubMed, ScienceDirect, Google Academic și Web of Science. Dintr-un total de 60 de articole, au fost selectate 21 de articole relevante pentru analiza modului în care metabolismul lipidic modulează inflamația, stresul oxidativ și modificările vasculare la pacienții cu RD.

Rezultate. Studiile evidențiază o corelație pozitivă între nivelurile crescute de lipoproteine cu densitate joasă și trigliceride și severitatea retinopatiei, pacienții cu stadiu avansat prezentând niveluri lipidice semnificativ mai ridicate comparativ cu cei fără retinopatie sau într-un stadiu incipient. De asemenea, se remarcă o elevare a markerilor inflamatori (PCR, IL-6) și al celor ai stresului oxidativ la pacienții cu dislipidemie și RD. Disfuncția endotelială s-a remarcat prin niveluri diminuate de oxid nitric și o creștere a expresiei VCAM-1 și ICAM-1. Semnificativă patogenetic este acumularea lipidică majorată la nivelul retinei, asociată cu inflamație și degenerare celulară, relevată imunohistochimic.

Concluzii. Dislipidemia contribuie semnificativ la declanșarea și progresia RD prin modularea negativă a inflamației, stresului oxidativ și disfuncției endoteliale. Intervențiile menite să reducă nivelurile lipidice serice ar putea ameliora progresia retinopatiei, sugerând necesitatea studiilor ulterioare pentru dezvoltarea unor strategii de tratament personalizate.

Cuvinte-cheie: retinopatie diabetică, dislipidemie, stres oxidativ, inflamație

Summary

Introduction. Diabetic retinopathy (DR) is a common complication of diabetes mellitus, often leading to vision loss. To effectively manage it, this article aimed to elucidate how lipid metabolism disorders influence the diagnosis, prognosis, and treatment of this condition.

Material and methods. A literature review was conducted to assess the role of dyslipidemia in DR. Publications from the last 20 years were extracted from PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, and Web of Science. From a total of 60 scientific articles, 21 relevant articles were selected to analyze how lipid metabolism modulates inflammation, oxidative stress, and vascular changes in patients with DR.

Results. The studies highlight a positive correlation between elevated LDL and triglyceride levels and the severity of DR: patients with advanced DR had significantly higher lipid levels compared with patients without or early-stage DR. An increase in inflammatory markers (CRP, IL-6) and oxidative stress markers were also observed in patients with dyslipidemia and DR. Endothelial dysfunction was evidenced by decreased nitric oxide levels and increased expression of VCAM-1 and ICAM-1. Notably, immunohistochemical analysis revealed significant lipid accumulation in the retina, associated with inflammation and cellular degeneration.

Conclusions. Dyslipidemia significantly contributes to the progression of DR by negatively modulating inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction. Interventions aimed at reducing serum lipid levels could ameliorate the progression of DR, suggesting the need for further studies to develop personalized treatment strategies.

Keywords: diabetic retinopathy, dyslipidemia, oxidative stress, inflammation

Introducere

Diabetul zaharat (DZ) este considerat o epidemie a lumii moderne, cu 463 milioane de pacienți diabetici la nivel global. Se estimează că această cifră va depăși jumătate de miliard până în 2045. Conform altor date epidemiologice, numărul pacienților diabetici se dublează la fiecare 20 de ani începând din 1945 [1].

Retinopatia diabetică (RD) este cea mai severă complicație oculară datorată DZ, diagnosticul fiind stabilit odată cu depistarea acestuia, sau mai târziu. RD duce la pierderea vederii în 80% din cazuri în rândul populației [2]. Faptul că

RD este o cauză majoră de orbire prevenibilă la nivel mondial, combinat cu prevalența în creștere rapidă a DZ, evidențiază amploarea actuală a acestei boli și necesitatea stringentă de terapii eficiente.

De-a lungul timpului au fost cercetate numeroase mecanisme și căi patogenetice care oferă diverse opțiuni de intervenție terapeutică pentru a stopa progresia bolii. Sindromul metabolic și dislipidemia sunt actualmente printre cele mai activ studiate, fiind deseori asociate cu apariția și potențarea RD [3]. Investigarea rolului acestora și a căilor comune patogenice ale dislipidemiei și RD, poate fi

utilă în căutarea unor abordări noi pentru prevenirea și/sau tratamentul RD.

Acest studiu își propune să elucideze o parte din mecanismele patobiochimice ale leziunilor retiniene datorate dereglărilor în metabolismul lipidic, pentru a stabili contribuția lor la dezvoltarea și progresia retinopatiei diabetice.

Material și metode

A fost realizată o analiză a literaturii de specialitate, implicând consultarea bazelor de date științifice recunoscute, precum PubMed, Web of Science, ScienceDirect etc. Au fost selectate și examinate 21 de studii relevante, publicate în decursul ultimelor două decenii, care evaluează mecanismele comune și distincte care stau la baza dislipidemiei și diabetului, analizându-se acelea care ar influența dezvoltarea și progresia RD.

Rezultate și discuții

În timp, studiile științifice au încercat identificarea rolului complex al dislipidemiei în exacerbarea proceselor patogenetice care stau la baza RD. Pentru a determina cum influențează lipidele sănătatea și integritatea retinei în contextul DZ, este necesar să se înțeleagă care sunt mecanismele comune și distincte care stau la baza acestor patologii. S-au evidențiat pe parcurs astfel de mecanisme precum: generarea speciilor reactive de oxigen (SRO), peroxidarea lipidică și apoptoza celulară [4].

O parte din studii au determinat o corelație între nivelurile amplificate de colesterol total și lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) și dezvoltarea și progresia RD. Astfel, modelul patologic pentru rolul lipoproteinelor în RD este adesea presupus că reflectă patologia aterosclerozei [5]. În particular, corelații semnificative au fost observate între nivelurile elevate ale LDL și ale trigliceridelor și agravarea leziunilor microvasculare retiniene [5].

LDL oxidate (LDLox) sunt prooxidante naturale puternice, derivate din LDL nativ prin oxidare mediată, ce are loc mai facil în cazul LDL-ului glicat, așa cum se observă în DZ [6]. LDLox, prin natura lor pro-inflamatorie, contribuie la disfuncția endotelială (DE) și prin urmare ar explica formarea de microanevrisme în retină, unul dintre primele semne ale RD. Specific LDLox ar fi și stimularea macrofagelor și altor celule inflamatorii să elibereze factori angiogenici și pro-inflamatori, complicând astfel stadiile avansate ale RD [7].

Oxidarea lipidelor în contextul dislipidemiei generează SRO care pot deteriora direct celulele fotoreceptoare și alte celule retiniene, reducând astfel capacitatea de adaptare la stresul oxidativ (SO) prin epuizarea antioxidantilor endogeni, cum ar fi glutatiunul. Importanță patogenetic este și acumulare majorată de apolipoproteină B100 (ApoB100) și LDLox la nivelul retinei, asociată cu inflamația și degenerarea celulară, fenomene relevate imunohistochimic [8].

Trigliceridele, pe de altă parte, au fost asociate cu creșterea permeabilității capilarelor retiniene, facilitând extravazarea componentelor serice și formarea de exudate dure, care pot perturba structura și funcția retinei [9]. Nivelul înalt de

trigliceride a accentuat acumularea de sorbitol în celulele retiniene prin hiperactivarea căii polioli. Acest proces a determinat osmolaritate crescută intracelulară și eventual necroză celulară, explicând deteriorarea structurală a retinei [10].

Un alt aspect ce necesită a fi discutat în RD este rolul inflamației și al SO. Analizele biochimice au evidențiat că dislipidemia activează căile inflamatorii, cum ar fi cea mediată de factorul nuclear kappa B (NF-kB), care la rândul său induce expresia crescută a moleculelor de aderență și a citokinelor proinflamatorii. Nivelurile proteinelor inflamatorii – interleukinelor (IL-6, IL-1β) și factorului de necroză tumorală alfa (TNF-α), au fost elevate, ce subsecvent a exacerbat SO și disfuncția barierei celulare retiniene [11, 12].

Dislipidemia a fost, de asemenea, implicată în modularea activității enzimelor antioxidante, reducând capacitatea retinei de a contracara efectele dăunătoare ale SRO generate în condiții de hiperglicemie [13].

De asemenea, studiile au relevat că nivelurile crescute de lipide pot modula expresia factorului de creștere al endoteliului vascular (VEGF), un mediator cheie în neovascularizarea caracteristică fazelor avansate ale RD. VEGF, stimulat de condițiile hipoxice induse de dislipidemie, promovează formarea de noi vase sangvine fragile care pot sângera, contribuind la apariția complicațiilor RD proliferative [14].

Alte molecule proangiogenice, cum ar fi factorul de creștere derivat din plachete (PDGF) și factorii de creștere similari insulinei (IGFs), au fost, de asemenea, reglate anormal în prezența dislipidemiei, contribuind la complexitatea patogenezei RD [15, 16].

Există studii ce afirmă că controlul profilului lipidic al pacienților exercită beneficii notabile în prevenirea progresiei RD. Statinele, în particular, au arătat efecte vasoprotectoare, reducând permeabilitatea vasculară și SO. S-a stabilit că ele acționează prin inhibarea 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductazei, reducând nivelurile serice de LDL și inhibând calea mevalonatului. Aceasta scade producția de izoprenoide, ceea ce modulează inflamația, SO, angiogeneza și DE în RD. Studiile au atestat că statinele suprimă fosforilarea VEGF în celulele endoteliale retiniene, reducând angiogeneza, și diminuează expresia metaloproteinazelor matriceale (MMP) în celulele epiteliale pigmentare, prevenind distrugerea barierei hemato-retiniene. În cazul modelării pe animale a RD, statinele au prevenit creșterea VEGF-ului și au menținut integritatea și funcționalitatea barierei hemato-retiniene prin efecte antioxidante și antiinflamatorii. Prin urmare, statinele induc vasodilatarea arterelor retiniene, mediată de oxidul nitric (ON) [17, 18].

În plus, tratamentul cu fibrați a fost asociat cu îmbunătățiri în grosimea și integritatea membranei retiniene, demonstrând că managementul lipidic poate avea efecte directe și semnificative asupra sănătății oculare în DZ. Studiile mecanismelor de acțiune a fibraților au stabilit că compușii acționează prin inhibarea receptorului nuclear PPARα (peroxisome proliferator-activated receptor-α), mediind efectele de scădere a nivelului lipidic, dar și inhibă inflamația

prin suprimarea factorului nuclear κB și prin legarea directă la genele care codifică citokinele proinflamatorii. Fenofibratul previne apoptoza celulelor endoteliale și epiteliale retiniene, reducând permeabilitatea vasculară retiniană. Similar cu statinele, fenofibratul induce vasodilatarea dependentă de endoteliu, mediată de ON, în arterele retiniene [19].

Aceste constatări subliniază interacțiunile complexe dintre dislipidemie și patogeneza RD, sugerând că managementul eficient al dislipidemiei poate fi crucial în prevenirea progresiei RD și în îmbunătățirea prognosticului vizual la pacienții diabetici.

Studiile sintetizate în această lucrare subliniază o corelație robustă între dislipidemie și agravarea RD, confirmând ipoteza că managementul lipidic ar putea juca un rol pivotal în prevenirea și ameliorarea acestei complicații cauzate de DZ.

Rezultatele lucrărilor științifice confirmă faptul că dislipidemia accelerează leziunea mitocondrială și afectarea microvasculară, iar existența unor căi de semnalizare comune dislipidemiei și RD ce duc la leziuni retiniene (AMP-activated protein kinase (AMPK), PPAR protein family signaling, factorii de creștere a fibroblastelor (FGF)) și elevarea markerilor inflamatori (proteinei C reactive, TNF- α , leukotrienelor și prostaglandinelor), în tandem susțin scopul cercetării [3, 12, 20, 21].

Este recunoscut că lipidele serice pot permeabiliza bariera hemato-retiniană, facilitând acumularea de exudate lipoproteice și formarea de microanevrisme. De asemenea, oxidarea LDL-urilor în retina vascularizată inadecvat poate induce inflamație locală și poate stimula expresia factorilor angiogenici precum VEGF, exacerbând edemul și

neovascularizația [4].

Aceste descoperiri subliniază necesitatea unei abordări integrate în managementul diabetului, care să includă nu numai controlul glicemic, ci și cel lipidic. Intervențiile terapeutice, cum ar fi utilizarea statinelor și fibratilor, ar putea oferi beneficii duble, reducând riscul cardiovascular și încetinind progresia RD. Această strategie este susținută de trialurile clinice care au demonstrat efectul benefic al statinelor asupra retinopatiei [9].

Deși relația dintre dislipidemie și retinopatia diabetică este bine documentată, sunt necesare studii longitudinale pentru a determina eficacitatea reală a terapiilor dislipidemiilor în prevenirea progresiei retinopatiei. De asemenea, explorarea potențialului biomarkerilor lipidici pentru predicția progresiei retinopatiei ar putea conduce la dezvoltarea unor modele predictive mai precise și personalizate.

Concluzii

Prin integrarea datelor existente, acest reviu consolidează baza de dovezi a impactului dislipidemiei asupra retinopatiei diabetice și subliniază importanța prevenției și tratamentului prompt al dislipidemiei ce va contribui la prevenția apariției și progresiei RD, reducând astfel pericolul de pierdere a vederii. Este esențială continuarea cercetărilor asupra mecanismelor patobiochimice prin care profilul lipidic influențează patogeneza retinopatiei diabetice. Rezultatele unor asemenea studii pot deschide calea către o abordare personalizată a prevenției și tratamentului RD, bazată pe profilul lipidic și genetic specific fiecărui pacient cu diabet zaharat.

Bibliografie

1. Matuszewski W, Baranowska-Jurkun A, Stefanowicz-Rutkowska MM, Modzelewski R, Pieczyński J, Bandurska-Stankiewicz E. Prevalence of Diabetic Retinopathy in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Patients in North-East Poland. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(4):164. doi:10.3390/medicina56040164
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2019. 9th ed. International Diabetes Federation; Brussels, Belgium. 2019. Available from: <http://diabetesatlas.org> (12.06.2024, date last accessed).
3. Rao H, Jalali JA, Johnston TP, Koulen P. Emerging Roles of Dyslipidemia and Hyperglycemia in Diabetic Retinopathy: Molecular Mechanisms and Clinical Perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:620045. doi:10.3389/fendo.2021.620045
4. Modjtahedi BS, Bose N, Papakostas TD, Morse L, Vavvas DG, Kishan AU. Lipids and Diabetic Retinopathy. *Semin Ophthalmol*. 2016;31(1-2):10-8. doi:10.3109/08820538.2015.1114869
5. Bryl A, Mrugacz M, Falkowski M, Zorena K. The Effect of Hyperlipidemia on the Course of Diabetic Retinopathy-Literature Review. *J Clin Med*. 2022;11(10):2761. doi:10.3390/jcm11102761
6. Ganjifrockwala F, Joseph J, George G. Serum Oxidized LDL Levels in Type 2 Diabetic Patients with Retinopathy in Mthatha Region of the Eastern Cape Province of South Africa. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:2063103. doi:10.1155/2016/2063103
7. Chang YC, Wu WC. Dyslipidemia and diabetic retinopathy. *Rev Diabet Stud*. 2013 Summer-Fall;10(2-3):121-32. doi:10.1900/RDS.2013.10.121
8. Wu M, Chen Y, Wilson K, Chirindel A, Ihnat MA, Yu Y, et al. Intraretinal leakage and oxidation of LDL in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(6):2679-85. doi:10.1167/iops.07-1440
9. Ioannidou E, Tseriotis VS, Tziomalos K. Role of lipid-lowering agents in the management of diabetic retinopathy. *World J Diabetes*. 2017;8(1):1-6. doi:10.4239/wjd.v8.i1.1
10. Safi SZ, Qvist R, Kumar S, Batumalaie K, Ismail IS. Molecular mechanisms of diabetic retinopathy, general preventive strategies, and novel therapeutic targets. *Biomed Res Int*. 2014;2014:801269. doi:10.1155/2014/801269
11. Yao Y, Li R, Du J, Long L, Li X, Luo N. Interleukin-6 and Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Eye Res*. 2019;44(5):564-574. doi:10.1080/02713683.2019.1570274
12. El-Asrar AM. Role of inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012;19(1):70-4. doi:10.4103/0974-9233.92118
13. Jiang F, Zhou L, Zhang C, Jiang H, Xu Z. Malondialdehyde levels in diabetic retinopathy patients: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*.

- 2023;136(11):1311-1321. doi:10.1097/CM9.0000000000002620
14. Gupta N, Mansoor S, Sharma A, Sapkal A, Sheth J, Falatoonzadeh P, et al. Diabetic retinopathy and VEGF. *Open Ophthalmol J.* 2013;7:4-10. doi:10.2174/1874364101307010004
15. Cao Z, Liu Y, Wang Y, Leng P. Research progress on the role of PDGF/PDGFR in type 2 diabetes. *Biomed Pharmacother.* 2023;164:114983. doi:10.1016/j.biopha.2023.114983
16. Ruberte J, Ayuso E, Navarro M, Carretero A, Nacher V, Haurigot V, et al. Increased ocular levels of IGF-1 in transgenic mice lead to diabetes-like eye disease. *J Clin Invest.* 2004;113(8):1149-57. doi:10.1172/JCI19478
17. Athyros VG, Kakafika AI, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Pleiotropic effects of statins--clinical evidence. *Curr Pharm Des.* 2009;15(5):479-89. doi:10.2174/138161209787315729
18. Li J, Wang JJ, Chen D, Mott R, Yu Q, Ma JX, Zhang SX. Systemic administration of HMG-CoA reductase inhibitor protects the blood-retinal barrier and ameliorates retinal inflammation in type 2 diabetes. *Exp Eye Res.* 2009;89(1):71-8. doi:10.1016/j.exer.2009.02.013
19. Miranda S, González-Rodríguez Á, García-Ramírez M, Revuelta-Cervantes J, Hernández C, Simó R, Valverde ÁM. Beneficial effects of fenofibrate in retinal pigment epithelium by the modulation of stress and survival signaling under diabetic conditions. *J Cell Physiol.* 2012;227(6):2352-62. doi:10.1002/jcp.22970
20. Song J, Chen S, Liu X, Duan H, Kong J, Li Z. Relationship between C-Reactive Protein Level and Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144406. doi:10.1371/journal.pone.0144406
21. Yao Y, Li R, Du J, Long L, Li X, Luo N. Interleukin-6 and Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Eye Res.* 2019;44(5):564-574. doi:10.1080/02713683.2019.1570274

Recepționat – 18.07.2024, acceptat pentru publicare – 22.08.2024

Autor corespondent: Ecaterina Pavlovschi, e-mail: ecaterina.pavlovschi@usmf.md

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Citare: Pavlovschi E, Tagadiuc O. Impactul dislipidemiei asupra progresiei retinopatiei diabetice: o analiză biochimică [The impact of dyslipidemia on the progression of diabetic retinopathy: a biochemical analysis]. *Arta Medica.* 2026;98(1):72-75.