

## ROLUL MICROBIOTEI INTESTINALE ÎN FIZIOPATOLOGIA RETINOPATIEI DIABETICE

Alexandra Toncoglaz, Lilia Tacu

Conducător științific: Lilia Tacu

Disciplina de fiziopatologie și fiziopatologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** Retinopatia diabetică (RD) este o complicație microvasculară a diabetului zaharat, afectând preponderent pacienții de vârstă tânără. Mai multe studii au estimat că microbiota intestinală (MI) este implicată în procesele fiziopatologice ale RD și progresarea acesteia. **Scopul lucrării.** Estimarea rolului microbiotei intestinale în dezvoltarea și avansarea RD și mecanismele presupuse în axa microbiotă - retină. **Material și metode.** S-au selectat și analizat articole recente din perioada 2017-2024, utilizând bazele de date PubMed, Science Direct și Google Scholar. **Rezultate.** S-a dovedit că MI induce activarea inflamației sistemice prin expresia aberantă al stimulatorului genelor interferonului 3 (STING) cu sinteza factorului de reglare al interferonului 3 și al factorului nuclear -  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), care perturbă bariera intestinală cu translocarea produselor microbiene la nivelul retinei ce susțin procesul inflamator local. MI se asociază cu nivelurile crescute de lipopolizaharide (LPS) și N-oxidul de trimetilamină (TMAO), care la nivelul retinei activează NF- $\kappa$ B prin TLR-4-MyD88 și respectiv activarea inflamasomului cu sinteza citokinelor proinflamatorii IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , inducerea stresului oxidativ, apoptoza celulelor Muller și leziuni celulare endoteliale din retină. Disbioza microbiotei induce expresia factorului de creștere al endoteliului vascular (VEGF) ce promovează proliferarea celulelor epiteliale pigmentare și hiperpermeabilizarea vasculară a retinei. **Concluzii.** MI induce inflamația sistemică prin expresia aberantă al STING, endotoxemia rezultată nivelului crescut de LPS și TMAO și creșterea expresiei VEGF care dezvoltă și progresează RD. Studiarea rolului microbiotei intestinale în fiziopatologia RD constituie o ramură relevantă în endocrinologie și poate deveni o țintă terapeutică la acești pacienți. **Cuvinte-cheie:** retinopatie diabetică, microbiota intestinală, diabet zaharat.

## THE ROLE OF INTESTINAL MICROBIOTA IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF DIABETIC RETINOPATHY

Alexandra Toncoglaz, Lilia Tacu

Scientific adviser: Lilia Tacu

Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Nicolae Testemițanu University

**Background.** Diabetic retinopathy (DR) is a microvascular complication of diabetes, mainly affecting young patients. Several studies have estimated that the intestinal microbiota (IM) is involved in the pathophysiological processes of DR and its progression. **Objective of the study.** To estimate the role of the intestinal microbiota in the development and progression of DR and the presumed mechanisms in the microbiota-retinal axis. **Material and methods.** Recent articles from the period 2017-2024 were selected and analyzed, using PubMed, Science Direct and Google Scholar databases. **Results.** It has been shown that MI to induce activation of systemic inflammation through aberrant expression of stimulator of interferon genes (STING) with synthesis of regulatory interferon factor 3 and nuclear factor - $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), which disturb intestinal barrier with translocation of microbial products to the retina that sustain local inflammation. MI is associated with increased levels of lipopolysaccharides (LPS) and trimethylamine N-oxide (TMAO), which in the retina activates NF- $\kappa$ B through TLR-4-MyD88 and inflammasome activation respectively with increasing expression of proinflammatory cytokines IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , inducing of oxidative stress, Muller cell apoptosis and retinal endothelial cell damage. Microbiota dysbiosis induces the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) which promotes proliferation of pigment epithelial cells and vascular hyper-permeabilization of the retina. **Conclusion.** MI induces systemic inflammation through aberrant expression of STING, endotoxemia resulting from elevated LPS and TMAO, and increased VEGF expression, which develop and progress DR. Studying the role of the intestinal microbiota in the pathophysiology of DR constitutes a relevant branch of endocrinology and may become a therapeutic target in these patients. **Keywords:** diabetic retinopathy, intestinal microbiota, diabetes mellitus.