



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**  
**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche**

## **RELAZIONE TRA COMPOSIZIONE CORPOREA E DANNO RETINICO NEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2.**

**Studio in collaborazione tra la Clinica Endocrinologica e la Clinica Oculistica del  
Policlinico San Martino.**

**Relatore:**

Chiar.mo Prof. Davide Carlo Maggi

**Correlatore:**

Dott. Keyvan Khorrami

**Candidata:** Leyla Tagliani

Anno accademico 2022/2023



# Sommario

<b>1</b>	<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1</b>	<b>DIABETE MELLITO .....</b>	<b>4</b>
1.1.1	DEFINIZIONE .....	4
1.1.2	TIPI DI DIABETE.....	5
<b>1.2</b>	<b>DIABETE MELLITO DI TIPO 2 .....</b>	<b>8</b>
1.2.1	DEFINIZIONE .....	8
1.2.2	CRITERI DI DIAGNOSI.....	9
1.2.3	EPIDEMIOLOGIA .....	10
1.2.4	EZIOLOGIA.....	11
1.2.5	PATOGENESI.....	13
1.2.6	FATTORI DI RISCHIO.....	15
1.2.7	RUOLO DELL'OBESITA' .....	17
<b>1.3</b>	<b>COMPLICANZE DEL DIABETE DI TIPO 2.....</b>	<b>20</b>
1.3.1	CRISI IPERGLICEMICA.....	21
1.3.2	ATEROSCLEROSI E MALATTIE CV .....	23
1.3.3	NEFROPATIA DIABETICA .....	26
1.3.4	NEUROPATIA DIABETICA.....	29
1.3.5	ULCERE DIABETICHE E PIEDE DIABETICO .....	31
1.3.6	RETINOPATIA DIABETICA.....	33
<b>2</b>	<b>CONTRIBUTO SPERIMENTALE.....</b>	<b>41</b>
<b>2.1</b>	<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>41</b>
<b>2.2</b>	<b>STUDIO.....</b>	<b>46</b>
2.2.1	OBIETTIVI DELLO STUDIO .....	46
2.2.2	MATERIALI E METODI.....	46
2.2.3	DISEGNO DELLO STUDIO .....	49
2.2.4	PAZIENTI .....	50
2.2.5	RACCOLTA DEI DATI.....	50
2.2.6	ANALISI DEI DATI .....	52
<b>2.3</b>	<b>RISULTATI .....</b>	<b>53</b>
<b>2.4</b>	<b>CONCLUSIONI.....</b>	<b>57</b>
<b>3</b>	<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>58</b>
<b>4</b>	<b>RINGRAZIAMENTI .....</b>	<b>61</b>

# **1 INTRODUZIONE**

## **1.1 DIABETE MELLITO**

### **1.1.1 DEFINIZIONE**

Il diabete mellito è un'entità nosologica che fa riferimento ad un gruppo eterogeneo di disordini endocrini, accumulati dal riscontro di elevati livelli di glucosio nel circolo sanguigno.

Pur esistendone diversi tipi, il criterio comune per poter parlare di diabete è rappresentato dalla necessità di individuare una glicemia a digiuno  $>126$  mg/dL o una glicemia random (oppure post OGTT)  $>200$ mg/dL.[1]

## **1.1.2 TIPI DI DIABETE**

Come anticipato, esistono diversi tipi di diabete, classificati in base alla condizione eziologica e patogenetica determinante.

### *1.1.2.1 DIABETE MELLITO DI TIPO 1*

Il diabete di tipo 1 è caratterizzato da una deficienza insulinica completa causata dalla distruzione autoimmune delle cellule  $\beta$ -pancreatiche, che si verifica più frequentemente nella prima infanzia.

Come conseguenza il paziente sarà totalmente dipendente dalla terapia insulinica esogena, con aumentato rischio di sviluppare chetosi e cheto-acidosi se la glicemia non viene attentamente monitorata e regolata.

### *1.1.2.2 DIABETE MELLITO DI TIPO 2*

Il diabete di tipo 2 è caratterizzato da un grado variabile di resistenza insulinica, ridotta secrezione insulinica ed eccessiva produzione epatica di glucosio.

Insorge più di frequente nell'adulto e può essere associato sia a predisposizione genetica che condizioni ambientali e stile di vita. [2]

### *1.1.2.3 DIABETE MELLITO GESTAZIONALE*

Il diabete mellito gestazionale è definito tale quando insorge come nuovo riscontro durante la gravidanza, ed è associato ad un rischio aumentato di complicanze di

quest'ultima (tra cui macrosomia fetale, disturbi metabolici neonatali, parto distocico...).[3]

Di solito il diabete gestazionale si sviluppa in seguito ad una iperplasia delle cellule  $\beta$ -pancreatiche per la stimolazione che parte della prolattina e l'ormone lattogeno placentare esercitano su queste, il che risulta in aumentati livelli di insulina. [4]

Sviluppare un diabete gestazionale pone inoltre rischio aumentato per la madre di sviluppare successivamente diabete di tipo 2. [3]

#### 1.1.2.4 ALTRI TIPI DI DIABETE

- **MODY** (*maturity-onset diabetes of the young*): questo termine include una serie di condizioni associate alla presenza di un diabete non autoimmune su base ereditaria.

In caso di sospetto MODY, il paziente deve essere sottoposto alla ricerca laboratoristica di una serie di antigeni per escludere la patogenesi autoimmune:

- GADA (anticorpi anti- decarbossilasi dell'acido glutammico)
- IA-2A (anticorpi 2 associati all'insulinoma)
- ZnT8 (anticorpi anti Trasportatore 8 dello Zinco)

La presenza di evidenze cliniche associate a tre o più anticorpi negativi permette di porre diagnosi di MODY.[5]

- **LADA** (*Latent Autoimmune Diabetes of the Adult*): è un tipo di diabete che si caratterizza per la presenza di un danno autoimmune lento nella sua progressione,

per cui non avremo necessità di trattamento con insulina nelle prime fasi cliniche. Varie sono le differenze tra il LADA e i classici T1D e T2D, tra cui il background genetico, la risposta autoimmune, caratteristiche cliniche e metaboliche ecc.[6]

- **Diabete da droghe o sostanze chimiche:** alcuni tipi di droghe o tossine (ad esempio il veleno per ratti) possono essere coinvolti nello sviluppo del diabete, in quanto, pur non determinandone direttamente l'insorgenza, possono comunque essere responsabili in soggetti con insulino-resistenza di un peggioramento della condizione fino alla conseguente insorgenza di diabete.
- **Diabete da disordini del pancreas esocrino** (pancreatite, pancreatectomia, fibrosi cistica, neoplasie...)
- **Diabete da endocrinopatie** (Acromegalia, Sindrome di Cushing, Feocromocitoma, ipertiroidismo, Aldosteronoma...)
- **Diabete conseguente a infezioni** (rosolia congenita, citomegalovirus...)[7]

## 1.2 DIABETE MELLITO DI TIPO 2

### 1.2.1 DEFINIZIONE

Il Diabete Mellito è un disordine metabolico associato alla presenza di un'iperglicemia cronica dovuta ad un disturbo di secrezione insulinica, di azione della stessa, o più frequentemente ad entrambi i meccanismi.

Mentre per il T1D di solito troviamo alla base del disordine metabolico una patologia autoimmune che porta alla distruzione delle cellule  $\beta$ -pancreatiche, nel T2D è di più comune riscontro avere una resistenza dei recettori periferici verso l'azione dell'insulina, con conseguente sovrapproduzione di quest'ultima da parte delle cellule  $\beta$ -pancreatiche come tentativo di compensare la scarsa risposta all'insulina.[7]

Il T2D è una condizione con una massiccia prevalenza globale: si ritiene che nel 2010 fossero circa 285 milioni le persone nel mondo affette da diabete, e le stime dicono che questo numero potrebbe addirittura raddoppiare entro il 2030, raggiungendo la cifra di 439 milioni, ossia una fetta corrispondente al 7.7% circa della popolazione adulta di età compresa tra i 20 e i 79 anni. [8]

È inoltre necessario sottolineare come il T2D, pur essendo caratterizzato da questa problematica centrale di resistenza periferica all'azione dell'insulina, non esula dal coinvolgere in maniera importante molti altri apparati ed organi con macro e micropatie,



tra cui a livello renale, cardiaco, circolatorio, ottico ed epatico.[9]

## 1.2.2 CRITERI DI DIAGNOSI

Per poter parlare di Diabete Mellito bisogna che vengano rispettati dei criteri molto precisi, ossia ci deve essere il riscontro agli esami ematochimici di:

- Una glicemia a digiuno con valori  $>126\text{mg/dl}$
- Una glicemia random con valori  $>200\text{ mg/dl}$
- Una glicemia presa in analisi due ore dopo OGTT con valori  $>200\text{ mg/dl}$
- Una HbA1c con valori  $\geq 6.5$

Il riscontro di anche solo una di queste condizioni è sufficiente per porre diagnosi di Diabete Mellito ed inviare il paziente ad ulteriori accertamenti.

Esiste poi la possibilità di riscontrare agli esami ematochimici dei valori di glicemia che risultino, seppur non francamente patologici, comunque superiori alla norma. Si parlerebbe in questo caso di una condizione di **pre-diabete**, in cui si può trovare una glicemia a digiuno in un range di  $100\text{-}125\text{mg/dl}$ , oppure una glicemia random o OGTT nel range di  $140\text{-}199\text{mg/dl}$ . [7]

### **1.2.3 EPIDEMIOLOGIA**

Per quanto riguarda la differenza nel sesso maschile e femminile, nonostante la prevalenza del sovrappeso sia aumentata nel 2013 in maniera discretamente congrua nei due sessi, arrivando al 38% della popolazione femminile e al 37% della popolazione maschile, lo stesso discorso non può essere fatto se si parla di obesità: in quest'ultimo caso si evidenzia infatti una netta prevalenza nelle donne.

Parlando nello specifico del diabete, le differenze tra maschi e femmine sono state evidenziate anche in termini di età di insorgenza e BMI associato: sembra infatti che gli uomini giungano a diagnosi di diabete più precocemente e con BMI minori rispetto alle donne.[10]

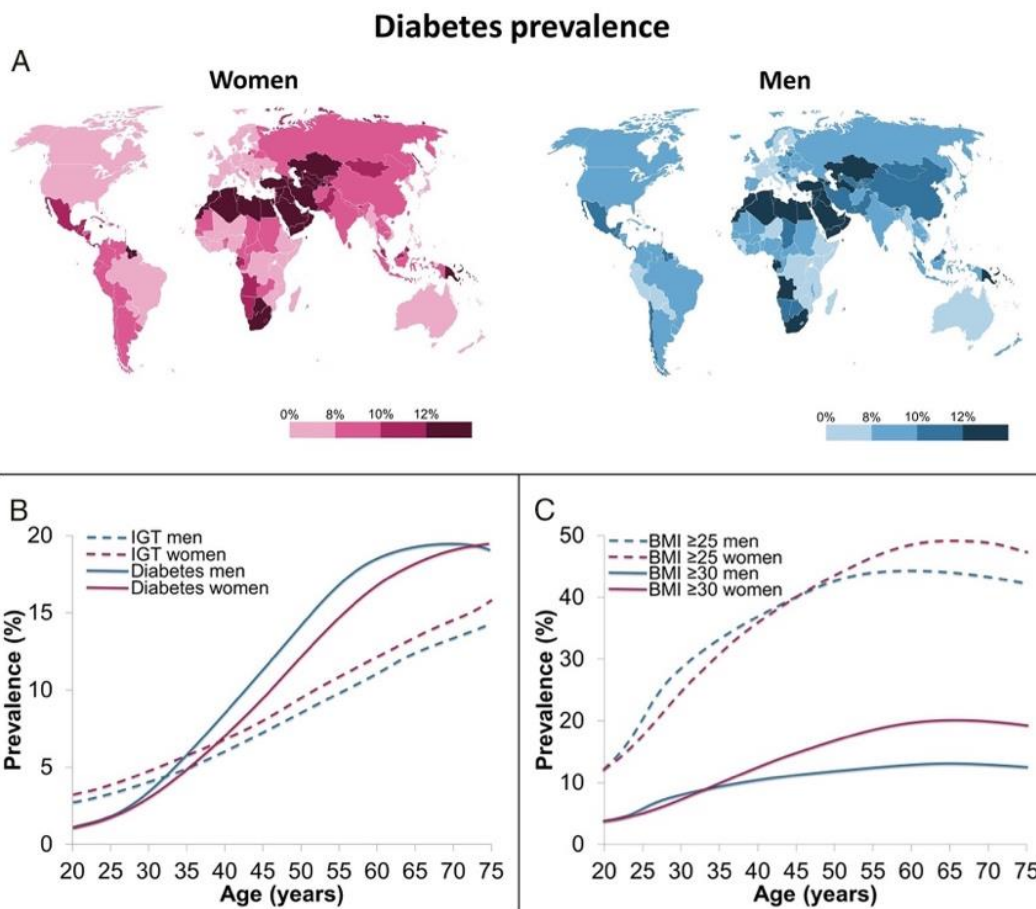


Figura 1: Prevalenza del pre-diabete, diabete e sovrappeso/obesità negli uomini (azzurro) e nelle donne (rosa). *A.* Percentuale (età 25aa) con una glicemia a digiuno di 126 mg/dl (7.0 mmol/l) o in terapia per aumentati livelli di glucosio nel sangue (stima standardizzata per età) nel 2014 (366). *B.* Prevalenza di alterata tolleranza al glucosio (IGT) e diabete per sesso e età nel 2013 (11). *C.* Prevalenza di sovrappeso e obesità per sesso e età nel 2013 (2). [10]

## 1.2.4 EZIOLOGIA

Il meccanismo alla base dell'insorgenza del T2D è estremamente complesso e ancora non del tutto chiarito, seppur sia certo che giocano un ruolo fondamentale sia la genetica che l'ambiente.

Per quanto riguarda l'aspetto genetico, grazie a numerosi studi svolti negli ultimi anni sono stati individuati oltre 400 meccanismi di segnalazione che sembrerebbero essere coinvolti nell'insorgenza del T2D. Va però tenuto presente che le varianti a bassa frequenza giocano un ruolo molto meno importante nella possibilità di ereditare un rischio aumentato di insorgenza di diabete rispetto alle varianti comuni.

Uno studio particolarmente interessante in follow-up della "METSIM Cohort" ha preso in esame come biomarkers una serie di metaboliti (*figura 2*), e ne ha valutato la possibile associazione con il T2D.

**Table 1 — Association of different biomarkers with the risk of type 2 diabetes in a 4.6-year follow-up of the METSIM cohort.**

Metabolite	HR (95% CI)	p value	Reference
Mannose	1.80 (1.43–2.27)	$5.3 \times 10^{-7}$	[11]
Dihomo-gamma-linoleic acid	1.53 (1.24–1.87)	$5.1 \times 10^{-5}$	[13]
Fasting proinsulin	1.38 (1.33–1.43)	$1.0 \times 10^{-8}$	[16]
Glycoprotein acetyls	1.37 (1.29–1.46)	$1.0 \times 10^{-8}$	[17]
Acetoacetate	1.37 (1.07–1.80)	$2.2 \times 10^{-3}$	[18]
Palmitoleic acid	1.35 (1.07–1.69)	$1.0 \times 10^{-4}$	[15]
Total triglycerides	1.26 (1.11–1.44)	$3.9 \times 10^{-4}$	[14]
Fasting fatty acids	1.19 (1.10–1.29)	$3.0 \times 10^{-5}$	[14]
Desmosterol	1.19 (1.05–1.35)	$5.0 \times 10^{-3}$	[20]
Glycerol	1.18 (1.12–1.24)	$5.8 \times 10^{-11}$	[14]
Interleukin 1 receptor antagonist	1.18 (1.15–1.22)	$1.0 \times 10^{-4}$	[17]
ApoB/LDL cholesterol ratio	1.12 (1.07–1.17)	$1.0 \times 10^{-4}$	[19]
hs-CRP	1.07 (1.04–1.09)	$1.0 \times 10^{-4}$	[17]
Isoleucine	1.10 (1.05–1.15)	$3.3 \times 10^{-5}$	[21]
Alanine	1.02 (1.01–1.04)	$6.7 \times 10^{-5}$	[21]

Figura 2

Dai risultati è emerso che effettivamente vi sono alcune molecole associate ad un maggior rischio di insorgenza di T2D, come ad esempio nel caso della leucina (rischio aumentato di 1.89), acido oleico (1.97) e alanina (1.63).

La questione ambientale è invece da intendersi come fattori di rischio che possono andare ad agire su una situazione genetica già complessa, quindi fattori quali la sedentarietà, il fumo di sigaretta, una dieta sbilanciata, ipertensione arteriosa...[11].

### **1.2.5 PATOGENESI**

Per poter parlare della patogenesi del diabete di tipo 2, risulta fondamentale comprendere quale sia il fisiologico metabolismo del glucosio. Le concentrazioni di glucosio nel sangue sono regolate dalla secrezione di ormoni modulatori quali insulina e glucagone, nonché in rapporto al ritmo circadiano.[12]

L'insulina viene normalmente secreta dalle cellule  $\beta$ -pancreatiche in risposta ad elevate concentrazioni di glucosio nel sangue, ed interagendo con i suoi recettori periferici presenti in vari organi ne determina un *in-take* (ad esempio nel tessuto adiposo) e consumo (tessuto muscolare), al fine di abbassare la glicemia e riportarla a valori nel range della norma.

Effetto opposto ha il glucagone (secreto dalle cellule  $\alpha$ -pancreatiche) quando la glicemia è troppo bassa, la cui azione è quella di ridurre la glicolisi e stimolare la gluconeogenesi.[13]

Per quanto concerne la relazione con il ritmo circadiano, è stata dimostrata una correlazione tra il momento della giornata e la tolleranza al glucosio: questa dimostra un picco al mattino, per poi diminuire nel tardo pomeriggio.[12]

Nel T2D, invece, si viene ad instaurare una insulino-resistenza, che è inizialmente mascherata da un conseguente aumento di secrezione dell'insulina stessa; successivamente, però, registreremo un calo dei livelli di insulina secreta e conseguente aumento della glicemia nel paziente non sottoposto a terapia. (8)

La base di tutto è quindi questo difetto di legame dell'insulina con i suoi recettori periferici, che risulta in un'aumentata secrezione di insulina la quale, a lungo andare, porta a sua volta ad un'insulino-resistenza da *down-regulation* dei recettori periferici.

Nello specifico, sono stati evidenziati difetti quali la riduzione della attività tirosin-chinasica dei recettori periferici dell'insulina, anomalie nella trasduzione del segnale insulinico, nonché riduzione del trasporto e fosforilazione del glucosio stesso.[14]

## 1.2.6 FATTORI DI RISCHIO

Il rischio di sviluppare un T2D è strettamente collegato alla patogenesi stessa di questo dismetabolismo, che abbiamo visto essere caratterizzata da una componente genetica ed una ambientale.

Per quanto riguarda la **genetica**, l'ereditabilità del diabete è stata dimostrata dalla concordanza del quasi 100% di questa condizione andando ad analizzare coppie di gemelli omozigoti.[15]

Più nello specifico, nonostante non siano ancora stati isolati geni che possano considerarsi responsabili dell'insorgenza della malattia, si è riusciti ad isolare circa 75 loci di suscettibilità genetica, tra i quali:

- KCNJ11
- TCF7L2
- MTNR1B
- PPARG2
- IGF2BP2[16]

Anche il background etnico è da prendere in esame in quanto fattore di rischio: il "*Third National Health and Nutrition Survey*" (NHANES III) ha dimostrato che i neri non ispanici hanno un rischio 1.7 superiore di sviluppare il diabete rispetto a individui caucasici della stessa età.[15]

**L'ambiente** gioca un ruolo fondamentale in termini di stile di vita e abitudini alimentari. Queste sono inevitabilmente influenzate dal contesto sociale nel quale cresce l'individuo, ed è quindi intuibile come Paesi del mondo dove la dieta abituale è ricca di grassi la percentuale di popolazione sovrappeso sia importante (ad esempio negli Stati Uniti); nonostante ciò, alcuni studi hanno individuato che una larga fetta dei primi dieci paesi del mondo per incidenza di diabete è costituita da Paesi con un *income* medio-basso, quali ad esempio Pakistan, Bangladesh ed Indonesia.[16]

Tra le scorrette abitudini di vita, quelle più incisive sul rischio di sviluppare T2D sono:

- Mancanza di esercizio fisico
- Sovrappeso
- Obesità (BMI>30)
- Obesità addominale
- Dislipidemia con HDL  $\leq$  35 mg/dL
- Trigliceridi  $\geq$  250 mg/dL
- Ipertensione ( $\geq$ 140/90 mmHg)

Altri fattori di rischio di minore rilevanza sono:

- Stato protrombinico
- Iperuricemia
- Sindrome dell'ovaio policistico [15]



Sembra che anche alcune ipovitaminosi possano predisporre ad una maggiore suscettibilità al T2D, in particolare:

- Carenza di vitamina D, in quanto sia la  $\alpha$ -1-idrossilasi che il VDR sono presenti nelle cellule  $\beta$ -pancreatiche, il che dimostra che questa vitamina ha un ruolo importante nella sintesi di insulina.
- Carenza di vitamina K, in quanto sembra giovare il mantenimento di una corretta omeostasi glucidica, quando presente in quantità sufficienti.[16]

### **1.2.7 RUOLO DELL'OBESITA'**

L'obesità rappresenta una questione importante a livello mondiale, e con il passare del tempo si è registrato un aumento del problema, tanto che dal 1980 al 2017 la prevalenza dell'obesità è praticamente raddoppiata, con una popolazione adulta nel 2014 costituita per il 40% circa da individui sovrappeso.

È risaputo che l'obesità è un serio problema di salute, in quanto rappresenta uno dei principali fattori di rischio per numerosissime patologie gravi, in primis quelle cardiovascolari, per cui l'obesità rientra tra le principali cause di morte a livello globale. [17]

Per quanto riguarda la circonferenza vita, questa dovrebbe rimanere entro gli 80cm per le donne e i 94cm per gli uomini (nella popolazione caucasica).[17]

La misurazione più frequente di cui ci si avvale per poter parlare di obesità (nonché di sotto e sovrappeso) è rappresentata dal BMI (*Body Mass Index*), un indice che rapporta altezza e peso e fornisce informazioni sullo stato di salute della persona. Si arriva a parlare di obesità per un BMI > 30kg/M<sup>2</sup>. [12]

Nonostante molto utilizzato, il BMI non è però uno strumento che possa fornire informazioni precise, per cui ad oggi ci si avvale sempre di più di altri esami, tra cui la bioimpedenziometria (BIA), che analizza in maniera più tangibile la composizione corporea.

Per spiegare la correlazione che l'obesità ha con il T2D, è prima necessario comprendere quale sia il meccanismo alla base dell'obesità stessa. L'essere umano trae energia dai nutrienti che ingerisce: proteine, carboidrati, grassi, fibre...

La forma principale di energia immagazzinata, però, è rappresentata dal grasso, che si accumula prevalentemente negli adipociti, cellule che possono trovarsi sia nel sottocutaneo che intorno agli organi (si parla in quest'ultimo caso di VAT- *visceral adipose tissue*). Più grasso si accumula negli adipociti, più queste cellule aumentano di dimensioni. Quando è richiesta energia il grasso viene prelevato dagli adipociti, altrimenti vi si accumula; perché questi meccanismi possano funzionare correttamente è necessaria la presenza di insulina, nonché di glucosio. [18]

Questo fa capire quanto obesità e diabete siano strettamente collegati, tanto che ci si aspetta un aumento della prevalenza di casi di T2D correlati all'obesità fino a toccare i 300 milioni di casi entro il 2025. [17]

Quello che si verifica nel soggetto obeso è un aumento dei mediatori infiammatori e dello stress ossidativo (dato individuato grazie al conseguente aumento dei markers per lo stress ossidativo stesso), ed entrambi questi meccanismi sembrano essere collegati a quello che è il primo step verso il T2D: l'insulino-resistenza. [19]

Una volta instauratasi l'insulino-resistenza, in particolare a livello del muscolo (incluso quello cardiaco), la risposta del corpo è aumentare la produzione di insulina; l'insulino-resistenza del muscolo scheletrico porta, infatti, ad una compromissione del trasporto intracellulare di glucosio ed acidi grassi, il che riduce a sua volta le fonti di energia disponibili per i muscoli stessi, scheletrici e cardiaco. A questo punto avremo come conseguenza un'aumentata produzione di glucosio da parte del fegato per stimolare rilascio di acidi grassi immagazzinati. Questo però non sembra abbassare i livelli circolanti di glucosio, che resteranno quindi elevati e porteranno ad un conseguente aumento anche dei livelli di insulina. Questo circolo vizioso sembrerebbe favorire l'insorgenza nel lungo termine di T2D.[18]

Vista questa stretta relazione tra obesità e T2D risulta chiaro che la strategia terapeutica possa essere comune: in particolare, nel paziente con T2D sovrappeso/obeso risulterebbe di fondamentale importanza favorire la perdita di peso; perché si riscontrino benefici bisogna perdere almeno il 5% del peso iniziale. Questo può essere fatto innanzitutto con la dieta, sebbene nei pazienti severamente obesi (BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>) con T2D vi sia indicazione anche alla chirurgia bariatrica.[17]

Ultima parentesi va aperta sul fatto che il sovrappeso e l'obesità siano aumentati drasticamente anche nei bambini negli ultimi decenni.

Un terzo dei bambini negli Stati Uniti sono sovrappeso, e il 17% di questi rientra nei criteri per poter parlare addirittura di obesità franca (2014).

Essere sovrappeso durante la crescita predispone ad un maggior rischio di diventare obesi nella vita adulta, con tutte le conseguenze che ne deriverebbero.

Tra questi rischi, come già detto prendendo in esame la popolazione adulta, troviamo appunto quello di sviluppare un T2D: infatti, anche l'incidenza di questa patologia è in aumento negli ultimi anni tra i giovani.

È chiaro che in un'età così precoce sia fondamentale prevenire problemi di peso che possano nuocere alla salute presente e futura, e per riuscire in questo scopo risulta basilare sensibilizzare i genitori sull'importanza di un'adeguata dieta ed esercizio fisico, in modo da trasmettere questa *forma mentis* ai figli e bloccare il problema dell'obesità sul nascere.

[20]

## **1.3 COMPLICANZE DEL DIABETE DI TIPO 2**

Le complicanze del T2D possono essere divise in acute e croniche, a seconda della velocità con la quale si instaurano e manifestano.

In acuto possono generarsi stati di iper o ipoglicemia qualora la terapia non venisse seguita adeguatamente, ma la complicanza più temibile, che rappresenta una vera e propria emergenza clinica, è rappresentata dalla crisi iperglicemica, che può portare al coma iperglicemico (mentre nel T1D abbiamo il coma chetoacidotico).

Le complicanze croniche sono invece molte, in quanto lo stato disglucemico porta a lungo andare alla compromissione di molti organi e sistemi, primo fra tutti quello cardio-circolatorio.

Tra le complicanze croniche del T2D annoveriamo la formazione di aterosclerosi a livello vasale, con conseguenti micro e macro-angiopatie, che interesseranno il sistema nervoso, il rene, il cuore, l'occhio (in particolare la retina) e la cute.[2]

Verranno ora analizzate singolarmente e più nel dettaglio le diverse complicanze del T2D sopracitate.

### **1.3.1 CRISI IPERGLICEMICA**

Il coma iperglicemico rappresenta la complicanza acuta più temibile del T2D, costituendo una vera e propria emergenza clinica da trattare con prontezza, onde evitare morbidità per il paziente, che talvolta si trova anche a rischio di vita.

Si può parlare di crisi iperglicemica quando abbiamo una glicemia > 250 mg/dl (sebbene spesso il paziente si presenti al PS con valori ben più elevati, con una glicemia > 600

mg/dL, una moderata chetonemia/chetonuria, pH arterioso < 7.3 e bicarbonati < 15 mEq/L).

È importante sottolineare che i livelli di corpi chetonici saranno aumentati, ma solo modestamente: questo permette di distinguere il coma iperglicemico (o iperosmolare), complicanza acuta del T2D, rispetto al coma chetoacidotico, complicanza acuta del T1D. I corpi chetonici vengono prodotti in risposta all'aumento del glucagone, catecolamine e cortisolo (a loro volta secreti in abbondanza in risposta allo stato iperglicemico), i quali stimolano la lipolisi e l'ossidazione degli acidi grassi liberi a corpi chetonici, quali l'acetone, l'aceto-acetato e il  $\beta$ -3-idrossibutirrato.

Questo si verifica nel T1D dove abbiamo una totale assenza di insulina, il che impedisce l'utilizzo degli acidi grassi liberati nel Ciclo di Krebs e la loro conseguente ossidazione a corpi chetonici.

Nel paziente con T2D, la residua presenza di insulina permette di evitare questa temibile complicanza.[21]

Qualora nel paziente con T2D si verifichi uno stato di significativa iperglicemia, avremo come conseguenza anche uno stato di iperosmolarità, il che porterà a diuresi osmotica e significativa perdita di liquidi fino a costituire un pericolo per la vita.[22]

Si può arrivare infatti a perdere anche 9L di acqua corporea, nonché una significativa quantità di minerali ed elettroliti vitali tra cui sodio, cloro, potassio, fosfato, calcio e magnesio.[21]

Il paziente potrebbe dimostrare inizialmente sintomi quali uno stato di malessere generale e fatigue, nausea fino al vomito.

Negli stati più avanzati si evidenzieranno poi disturbi neurologici più o meno marcati, mentre è meno frequente la presentazione comatosa nel caso della crisi iperosmolare rispetto a quella chetoacidotica. [22]

La crisi iperglicemica, una volta diagnosticata, va quindi trattata con prontezza, correggendone la causa e prevenendone le conseguenze.

È necessario ristabilire la volemia e la natriemia tramite infusione intravenosa di soluzione NaCl allo 0.9% ad una velocità di 15-20 mL/kg/h, con controllo dello stato di idratazione del paziente ad ogni ora.

Una volta raggiunti i livelli corretti di sodio, le linee guida ADA raccomandano la somministrazione di soluzione NaCl allo 0.45% ad una velocità di 250-500 mL/h.

Per quanto riguarda la glicemia, andrà prontamente corretta con infusione di insulina, con un bolo iniziale e successiva infusione endovenosa di 0.14 unità/kg/h.

Necessaria infine anche la somministrazione di bicarbonati e fosfati.[21]

### **1.3.2 ATEROSCLEROSI E MALATTIE CV**

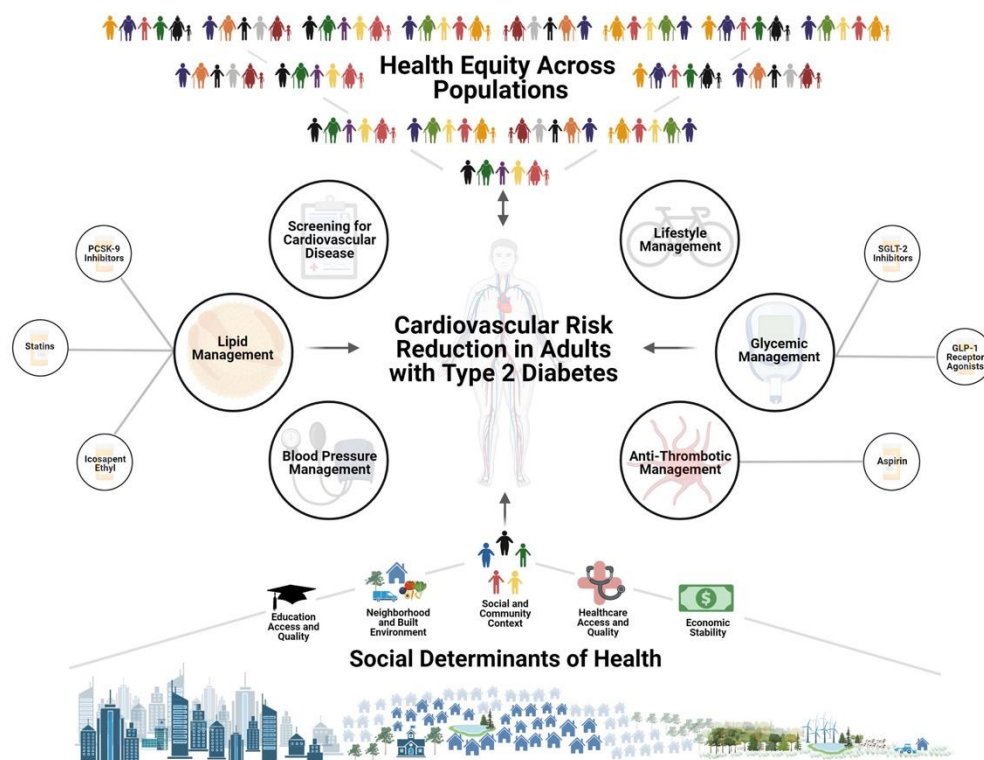
Le malattie cardiovascolari sono la causa di morte principale nel paziente con T2D.

L'eziologia di queste malattie è multifattoriale, ed un adeguato controllo dei fattori di rischio risulta fondamentale al fine di prevenirle, migliorando così la *quality* e *quantity of life* del paziente.[23]

Allo stesso modo, il diabete rappresenta un fattore di rischio per pazienti cardiopatici; ad esempio, nel paziente con insufficienza cardiaca avere il diabete predispone ad aumentati tempi di ospedalizzazione e mortalità più alta.[24]

Alla base dell'insorgenza di patologie CV nel paziente con T2D abbiamo soprattutto la sindrome metabolica, un insieme di condizioni caratterizzate da aumento di trigliceridi ( $\geq 150$  mg/dL), colesterolo, peso del paziente e pressione sanguigna ( $>130/85$ ).[23]

L'ipertensione vascolare porta ad una diminuzione dell'elasticità dell'arteria, rendendola più rigida, il che a sua volta contribuisce allo sviluppo di aterosclerosi sul vaso stesso. Ovviamente anche l'iperglicemia rappresenta un fattore predisponente sia l'irrigidimento del vaso arterioso che l'aumento dello spessore intima-media carotideo (IMT). [24]





*Figura 2: rischio cardiovascolare nella popolazione adulta. [23]*

Se dovessimo riassumere le tre principali vie di danno vascolare endoteliale dovuto ad un'iperglicemia cronica, troveremmo:

- **AGE** (prodotti di glicazione avanzati)
- **Via dei polioli**
- **Via della Proteina C [2]**

Per aumentare la qualità di vita e ridurre la mortalità, in questi pazienti sarà fondamentale agire sui fattori di rischio modificabili, in modo di abbassare al minimo possibile il rischio cardiovascolare.

Si consiglia quindi di:

- Seguire una dieta adeguata, in modo da perdere il peso in eccesso e mantenere il peso-forma.  
In particolare, sembra che la Dieta Mediterranea sia quella con i risultati migliori, con una riduzione del rischio cardiovascolare del 29% in 4.8 anni nel paziente con T2D.
- Fare attività fisica: l'Associazione Americana del Diabete (ADA), suggerisce almeno 150 minuti di esercizio fisico aerobio moderato/vigorous alla settimana.
- Astenersi/smettere di fumare.
- Avere una buona aderenza alla terapia, sia del diabete che, quando presente, per il controllo del rischio cardiovascolare.[23]

### 1.3.3 NEFROPATIA DIABETICA

La nefropatia diabetica rappresenta una causa molto importante di insufficienza renale terminale a livello mondiale, e porta ad un'aumentata morbilità e mortalità del paziente.[25]

I *pathways* principali coinvolti nell'insorgenza e nel mantenimento della nefropatia diabetica sono:

- Sistema renina-angiotensina-aldosterone (**RAAS**); questo risulterà iper-attivato nel paziente diabetico, con conseguente danno emodinamico che coinvolge sia il glomerulo che il tubulo.
- Prodotti di glicazione avanzata (**AGE**).
- Fattore di crescita  $\beta 1$  (**TGF- $\beta 1$** ); si è visto che i livelli di questo fattore tendono ad aumentare di pari passo con l'aumento della gravità della nefropatia.
- Fattore di crescita del tessuto connettivo (**CTGF**).
- Proteina chinasi C (**PKC**); questa proteina gioca un ruolo importante nell'insorgenza di ipertrofia tubulare ed espansione mesangiale.
- Proteina chinasi attivata dai mitogeni (**MAPK**).
- Fattori di stress ossidativo (**ROS**); prodotti principalmente dalle vie dei polioli, AGE e della NADPH-ossidasi.

I ROS porteranno ad un danno diretto sul rene, colpendo in particolare i podociti, le cellule mesangiali e le cellule endoteliali.[26]

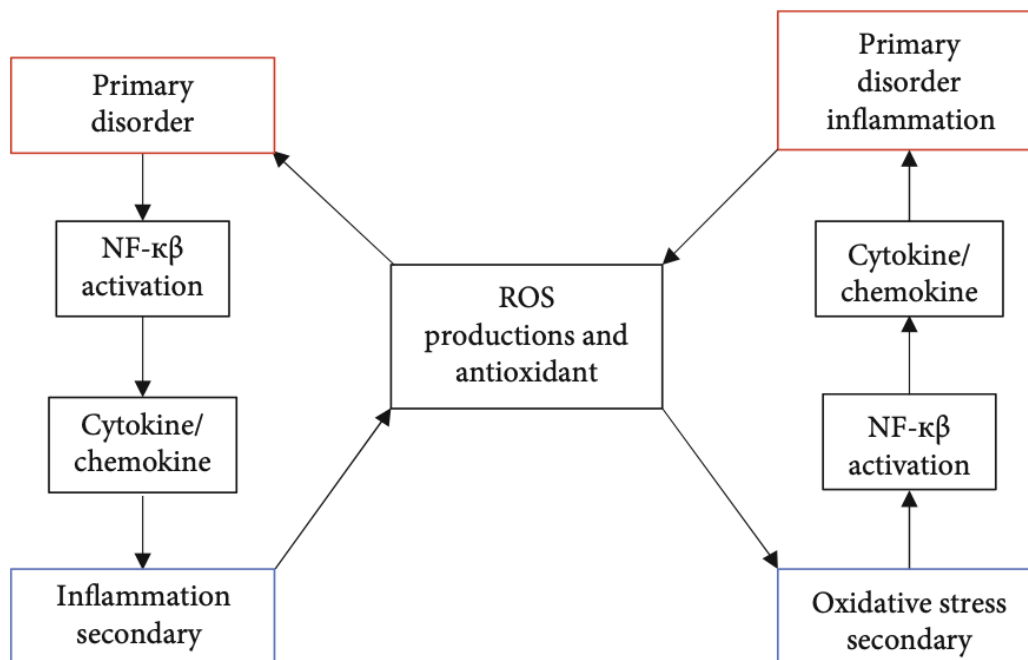


Figura 4: Quando lo stress ossidativo compare come un disordine primitivo, l'infiammazione si sviluppa come disordine secondario e porta ad ulteriori aumenti dello stress ossidativo. D'altra parte, l'infiammazione come disordine primitivo può portare come conseguenza alla comparsa di stress ossidativo, il quale a sua volta peggiora l'infiammazione.

Tutto questo porterà ad un danno renale, valutato tramite parametri quali la proteinuria e l'albuminuria.

La diagnosi di nefropatia diabetica viene classicamente posta usando quattro criteri principali:

- Calo della funzione renale
- Proteinuria
- Riduzione del GFR
- Presenza di retinopatia diabetica concomitante [26]

Tuttavia, l'esame che permette valutare con precisione il danno microscopico a livello glomerulare è rappresentato dalla biopsia renale (che non viene comunque utilizzata nella prassi routinaria di diagnosi di nefropatia diabetica). Grazie alla biopsia siamo in grado di riconoscere il danno e stadiare il paziente in base al progressivo deterioramento che abbiamo evidenziato.

I due danni più frequentemente evidenziati alla biopsia nel paziente con nefropatia diabetica sono rappresentati dall' **espansione mesangiale** (nodulare o diffusa) e dall'**ispessimento della MBG**.<sup>[25]</sup>

Come anticipato, esistono cinque classi di danno glomerulare nella nefropatia diabetica, individuate in seguito a biopsia:

- **Classe I**, caratterizzata da un lieve ispessimento della membrana basale glomerulare.
- **Classe IIa**, caratterizzata da una lieve espansione del mesangio.
- **Classe IIb**, caratterizzata da una severa espansione del mesangio.
- **Classe III**, caratterizzata da sclerosi nodulare.
- **Classe IV**, caratterizzata da avanzata glomerulo-sclerosi.<sup>[27]</sup>

L'approccio migliore per prevenire e combattere il danno renale è basato sull'aderenza alla terapia diabetica stessa, fissando target per i livelli di glicemia e di HbA1c, che permettono di mantenere la glicemia a livelli adeguati, e questo a sua volta permetterà di evitare la cascata di produzione di sostanze che risultano dannose, tra gli altri, per il rene.<sup>[26]</sup>

### 1.3.4 NEUROPATIA DIABETICA

Per neuropatia si intende il danno a livello dei nervi del Sistema Nervoso Periferico (SNP).

È una condizione estremamente frequente, che interessa più del 2% della popolazione generale, e la causa più frequente di neuropatia è rappresentata proprio dal diabete, per cui si parla di **neuropatia diabetica**.

La prevalenza di neuropatia nel paziente diabetico, infatti, è del 30%, e si stima che un paziente diabetico su due svilupperà, prima o poi, questa complicanza.[28]

La patogenesi della neuropatia diabetica è legata alla presenza di una iperglicemia persistente, danno da stress ossidativo, insufficienza micro-vascolare con conseguente neurotropismo insufficiente, e distruzione nervosa su base autoimmune. [29]

Possiamo poi classificare la neuropatia diabetica in due forme, in base alla presentazione:

- **Tipica:** definita come “una polineuropatia cronica, simmetrica, lunghezza-dipendente, sensitivo-motoria”. È la presentazione più frequente.
- **Atipica:** che può avere una presentazione sia acuta/sub-acuta che cronica.[30]

In quanto alla clinica, la neuropatia diabetica può coinvolgere fondamentalmente un qualsiasi segmento del SNP o del SNA.

È importante distinguere le varie forme in quanto avranno una prognosi e un trattamento diversi.

Come vediamo in *figura 5*, ci sono vari pattern; in particolare:

- Neuropatia delle grosse fibre.
- Neuropatia delle piccole fibre.
- Neuropatia del sistema motorio prossimale.
- Mono-neuropatie acute.
- Paralisi da pressione. [29]

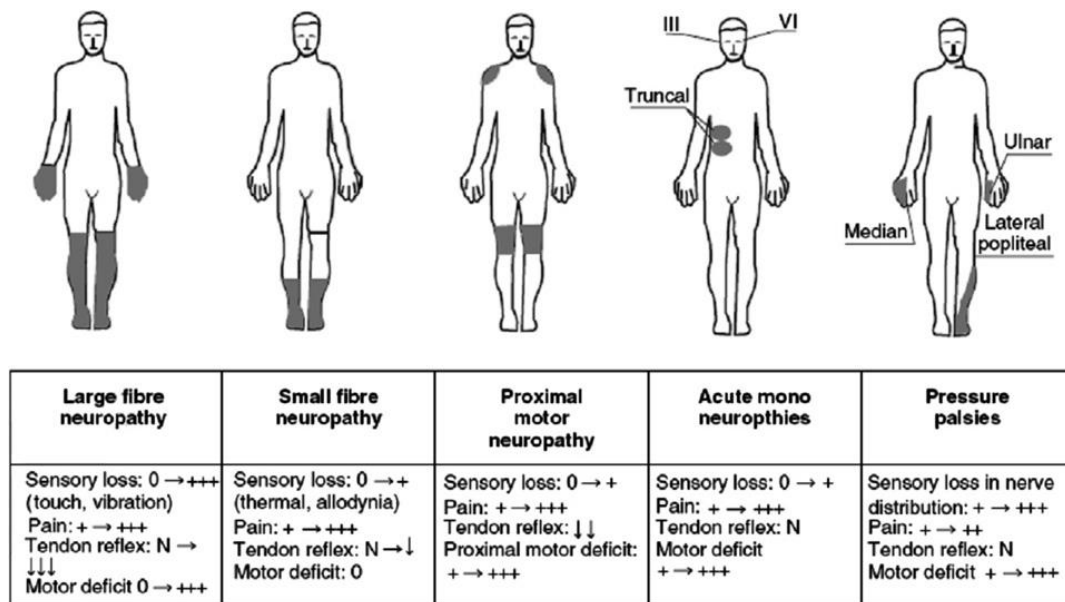


Figura 5. [29]

Per poter porre diagnosi di neuropatia diabetica è in primis necessario effettuare una valutazione clinica del paziente durante la visita.

Il sintomo chiave da ricercare ed indagare è sicuramente il **dolore**, di cui bisognerà chiarire l'insorgenza (improvvisa o graduale), il pattern, l'irradiazione, l'eventuale variazione nel corso del tempo.

Va inoltre indagato se sia già stato fatto ricorso, senza successo, all'utilizzo di farmaci.

È importante effettuare una diagnosi precoce per poter trattare da subito il paziente, evitando così (potenzialmente) l'avanzare del danno e dell'invalidità associata.

Esistono una serie di prove che vengono effettuate durante la valutazione clinica per indagare le sensibilità che potrebbero essere alterate dalla neuropatia, tra cui vibrazione, *pin-prick* (per il dolore), caldo-freddo (per la temperatura) e tatto (per la sensibilità fine).[30]

Per quanto riguarda la terapia della neuropatia diabetica, mentre l'unica in grado di contrastare attivamente lo sviluppo e l'aggravamento della condizione è rappresentata da un corretto controllo dello stato glicemico, un ruolo rilevante assume la terapia dei sintomi, che si basa fondamentalmente sul controllo del dolore.

Esistono varie classi di farmaci impiegati per questo scopo, la cui efficacia varia da paziente a paziente.

Le classi di farmaci più frequentemente utilizzate sono:

- Anticonvulsivanti (*Pregabalin, Gabapentina, Lamotrigina, Valproato di Sodio*).
- Antidepressivi (*Amiltriptilina, Venlafaxina, Duloxetina*).
- Oppioidi (*Morfina, Tramadolo*).

### **1.3.5 ULCERE DIABETICHE E PIEDE DIABETICO**

Le ulcere diabetiche sono una complicanza del diabete dovuta ad una circolazione sanguigna insufficiente ed inappropriata.

Tra tutti i distretti corporei che possono essere interessati, quello di gran lunga più frequentemente coinvolto è il piede, tanto che si parla, appunto, di **piede diabetico**.

Le sedi più spesso interessate sono rappresentate dalle regioni dorsali e plantari del piede, seguite dal tallone e dai metatarsi plantari.

Il rischio di sviluppare un piede diabetico va dal 15% al 25% per il paziente con diabete. È una complicanza temibile, in quanto può diventare non reversibile e portare alla necessità di amputazione dell'arto; si stima che circa l'85% delle amputazioni dell'arto inferiore, a livello del piede, siano causate proprio dal piede diabetico.[31]

Il quadro è determinato dalla copresenza di una neuropatia (sensitiva, motoria ed autonoma), e di una vasculopatia periferica.

La neuropatia è alla base dell'instaurarsi dell'ulcera, in quanto il paziente avrà non solo un'alterazione a livello motorio-meccanico che porta a modificazioni posturali del piede, ma anche un'alterata sensibilità, per cui tenderà ad appoggiare il carico nello stesso punto, con formazione di calli e, successivamente, di vere e proprie ulcerazioni.

La vasculopatia è invece alla base del mantenimento delle ulcerazioni stesse, in quanto un' inadeguata perfusione periferica è direttamente responsabile di una più lenta e difficile riparazione delle lesioni presenti.

Sebbene l'amputazione rappresenti la complicanza ultima e più temibile del quadro da piede diabetico, vi sono altre importanti conseguenze di questa condizione che vanno prese in esame.

In particolare, di estrema frequenza e significativa importanza sono le **infezioni** del piede diabetico.



Secondo le linee guida della *Infectious Disease Society of America* (IDSA) “l’infezione è presente se c’è evidente presenza di drenaggio e/o in presenza di due o più markers infiammatori”.

Tra i microrganismi responsabili della maggior parte delle infezioni troviamo *Stafilococchi*, *Streptococchi* e lo *Pseudomonas Aeruginosa*.

Risulta necessario isolare un campione per poter individuare il batterio responsabile e impostare una terapia antibiotica adeguata.[31]

Anche per quanto riguarda il quadro di piede diabetico e le sue complicanze, comunque, l’unica terapia preventiva efficace è rappresentata dal mantenimento costante di un adeguato controllo glicemico.

### **1.3.6 RETINOPATIA DIABETICA**

La retinopatia diabetica (DR) è tra le più frequenti complicanze del diabete, e rappresenta nei Paesi Sviluppati la prima causa di cecità nell’ adulto di età compresa fra i 20 e i 74 anni.

Si stima che circa un terzo dei pazienti affetti da diabete mostri un qualche livello di danno retinico correlato al diabete, e fra questi un ulteriore terzo ad un livello tale da mettere a serio rischio la funzione visiva.

La retinopatia diabetica può insorgere sia nel paziente con T1D che in quello con T2D, con una leggera prevalenza nel primo caso; si sta osservando una progressiva riduzione dell’incidenza di questa complicanza (soprattutto grazie a diagnosi più precoce e miglior

controllo glicemico). Questa riduzione riguarda, anche in questo caso, in misura maggiore i pazienti affetti da T1D.

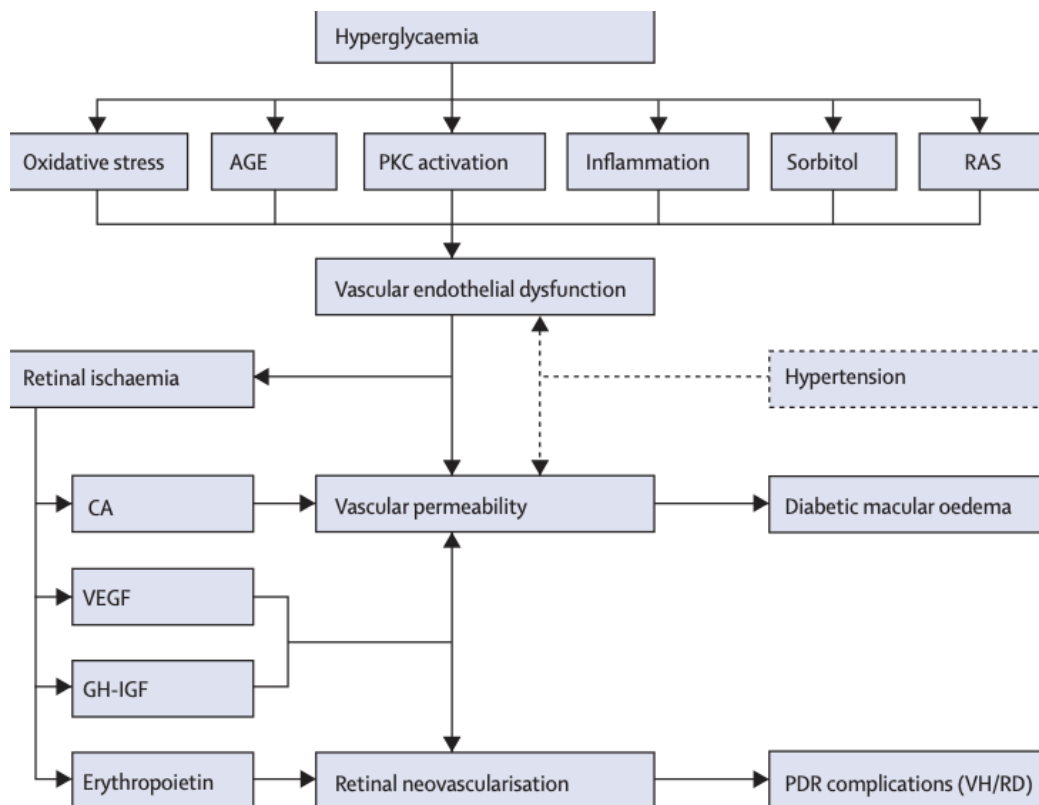
I fattori di rischio per lo sviluppo di DR sono molteplici:

- **Iperglicemia:** rappresenta quello principale, avendo un diretto coinvolgimento nella patogenesi stessa della DR (vedi *Figura 6*).  
Una riduzione dell'1% della HbA1c porta a una riduzione del rischio di progressione di DR del 40% circa.
- **Ipertensione:** una riduzione di 10 mmHg di pressione sistolica corrisponde a una riduzione del rischio di progressione di DR del 25% circa.
- **Dislipidemia**
- **Diabete di lunga durata**
- **Etnia**
- **Pubertà**
- **Gravidanza**[32]

Per quanto concerne la patogenesi della DR, come accennato, vede il diretto coinvolgimento dell'iperglicemia non controllata che, a lungo andare, come per le altre complicanze, porta a stress ossidativi ed infiammatori che condurranno a danno microvascolare a livello dei vasi della retina.

Avremo infatti la produzione di ROS, RAS, AGE, citochine infiammatorie, e tutti insieme questi mediatori infiammatori porteranno ad una disfunzione vascolare endoteliale a livello retinico, con conseguente ischemia della retina stessa.

In risposta all'ischemia retinica verranno prodotte altre sostanze, quali il VEGF e l'eritropoietina, ad esempio, le quali causano dilatazione delle arteriole retiniche (il che porta a sua volta ad un'ipertensione del microcircolo responsabile di micro-aneurismi, edemi, essudati e rotture a livello vasale) e neo-angiogenesi a livello retinico (che condurrà allo stadio di retinopatia diabetica proliferativa) (*Figura 6*).



*Figura 6.* [32]

Vi sono alcuni biomarkers associati a DR che possono essere isolati dal vitreo:

- Fattore di crescita dell'endotelio vascolare (**VEGF**), che risulta aumentato nel paziente con DR.

- Fattore di crescita derivato dalle piastrine (**PDGF**), che risulta aumentato nel paziente con DR.
- Fattore derivato dall'epitelio del pigmento (**PEDF**), che risulta diminuito nel paziente con DR.

I primi due sono fattori di angiogenesi, l'ultimo è anti-angiogenico, per cui risulta chiaro che nella DR si assiste ad una proliferazione vasale. [33]

È importante utilizzare biomarkers perché possono essere d'aiuto per favorire una diagnosi precoce, il che a sua volta permette un trattamento precoce e, di conseguenza, un migliore *outcome*.

I biomarkers potrebbero inoltre, un giorno, risultare utili anche nel guidare la scelta alla terapia: si potrebbe, ad esempio, valutare l'efficacia di un farmaco intraoculare anti-VEGF in base ai livelli di VEGF stesso nel vitreo del paziente.

La gravità della retinopatia diabetica può essere valutata a pupilla dilatata all'oftalmoscopio, con formulazione della seguente classificazione:

- 1- Nessun segno di retinopatia
- 2- DR lieve non proliferativa
- 3- DR moderata non proliferativa
- 4- DR severa non proliferativa
- 5- DR proliferativa
- 6- Lieve edema maculare diabetico
- 7- Moderato edema maculare diabetico
- 8- Severo edema maculare diabetico [34]

Dal punto di vista clinico, possiamo parlare di retinopatia diabetica quando abbiamo un paziente con diagnosi certa di diabete mellito e segni tipici di danno micro-vascolare retinico all'esame oftalmoscopico diretto.

In *Figura 7* possiamo osservare i segni cardine di una retinopatia diabetica non proliferativa: micro-aneurismi retinici, emorragie, essudati duri (A, B), anomalie micro-vascolari intra-retiniche (C), *venous beading* (D) e formazioni venose a *loop* (E).

Ciò che porta poi alla perdita della vista sono lo sviluppo della maculopatia (con conseguente edema maculare ed ischemia) e la neo-angiogenesi a livello retinico e dell'iride (con rischio di distacco retinico e glaucoma su base neo-vascolare).[32]

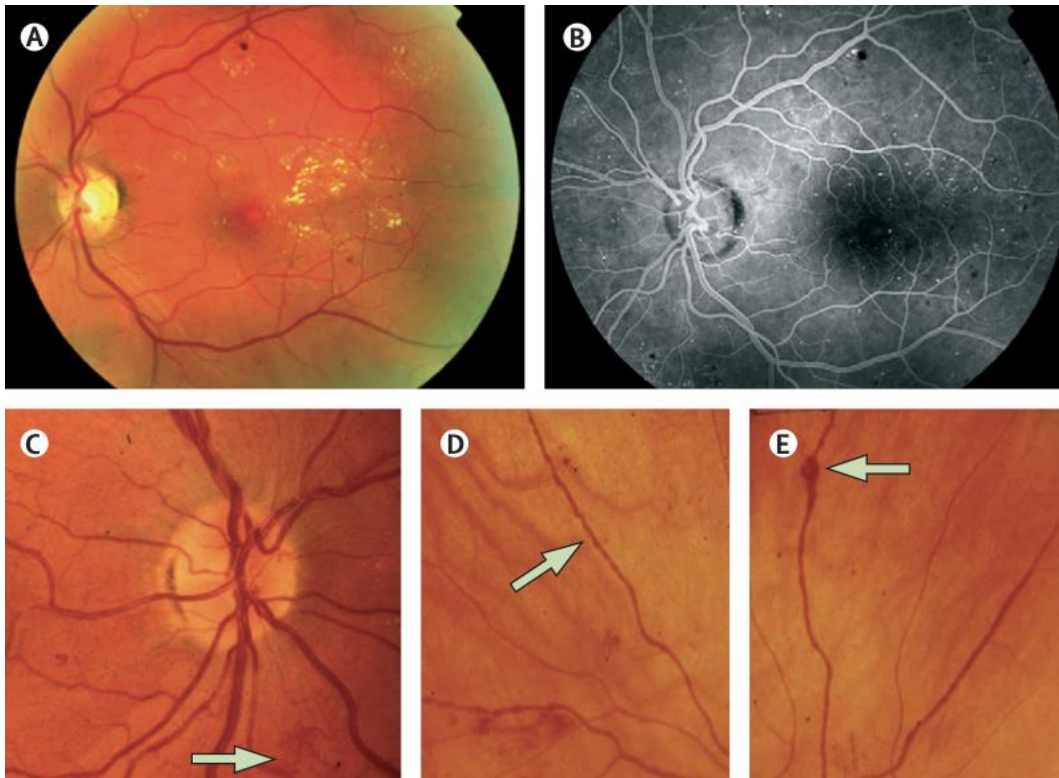


Figura 7. [32]

La gestione della retinopatia diabetica consta di vari step:

- Prevenzione
- diagnosi precoce
- trattamenti per ridurre il rischio di calo o perdita del visus.

Per quanto riguarda la **prevenzione**, quella primaria è rappresentata dal mantenimento di un corretto controllo glicemico, dato che è questo il *primum movens* dell'insorgenza e progressione della retinopatia diabetica stessa.

Uno studio randomizzato (“*The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*”) ha inoltre dimostrato che in pazienti con T2D e iper-trigliceridemia, una terapia di controllo di quest'ultima a base di *Simvastatina* e *Fenofibrato* ha portato ad una riduzione della

progressione della retinopatia diabetica a quattro anni (in confronto al gruppo placebo dello studio).

Questi risultati sono molto importanti perché evidenziano la possibile correlazione tra profilo lipidico nel paziente con T2D ed insorgenza e gravità della DR nel paziente stesso. [34]

Per la prevenzione secondaria sono attuati screening, tramite esame del *fundus oculi* a pupilla dilatata che, quando effettuato in maniera costante, permette di monitorare il paziente e cogliere precocemente i primi segni di una retinopatia diabetica.[32]

Negli Stati Uniti, a partire dall'Aprile 2018, l'FDA ha approvato un programma di screening automatizzato per la DR che sfrutta l'intelligenza artificiale e un algoritmo di *deep learning*: sono state raggiunte una sensibilità del 96.8% e una specificità dell'87% nell'individuazione di DR.

Per l'esame del *fundus* nel paziente con DR, l'angiografia con fluoresceina è considerata il gold standard. [33]

Infine, per quanto riguarda il **trattamento**, questo si divide in due grandi rami: terapia sistemica e terapia locale a livello oculare.

Per quanto riguarda la **terapia sistemica**, questa consiste in:

- Controllo della glicemia
- Controllo della pressione sanguigna
- Correzione della dislipidemia[32]

La **terapia locale** a livello dell'occhio invece, si divide tradizionalmente in un approccio non chirurgico e uno chirurgico.

L'opzione non invasiva consiste nella fotocoagulazione laser, che già nei primi *trials* condotti negli Anni Ottanta si era dimostrata efficace nel ridurre del 50% il calo del visus nel paziente con retinopatia diabetica proliferativa.

Risulta tutt'ora il trattamento di prima scelta nel paziente con DR non progressiva di grado elevato e nel paziente con DR progressiva.

L'alternativa chirurgica della vitrectomia ha invece un ruolo molto importante nella gestione del paziente con retinopatia diabetica proliferativa associata a distacco di retina da severa proliferazione fibrovascolare.[34]

Nuovi studi hanno poi dimostrato che per i pazienti con DR progressiva, una valida alternativa potrebbe essere rappresentata dall'iniezione intra-vitreali di anti-VEGF (farmaco *Aflibercept*). In particolare, lo studio CLARITY ha mostrato una migliore acuità visiva ad un anno dal trattamento per i pazienti con retinopatia diabetica proliferativa che avevano effettuato la terapia con *Aflibercept* rispetto a quelli che erano stati sottoposti a fotocoagulazione laser.[33]



# 2 CONTRIBUTO SPERIMENTALE

## 2.1 INTRODUZIONE

È ormai ampiamente accettato che l'obesità sia un fattore di rischio maggiore per il Diabete Mellito di tipo 2, nonché per l'ipertensione e per la coronaropatia.

Nonostante ciò, quello che non è ancora chiaro è se ci possa essere una stretta correlazione anche tra l'alterazione della composizione corporea e la retinopatia diabetica (DR).

Gli studi effettuati in merito, infatti, hanno portato risultati discordanti: alcuni suggerivano che ci fosse una correlazione tra un BMI aumentato e un maggior rischio di sviluppare DR, mentre altri sono stati inconcludenti o hanno addirittura affermato il contrario.[35]

Occorre quindi capire quale possa essere la correlazione tra la composizione corporea e lo sviluppo di danno retinico, analizzando in maniera approfondita l'eventuale correlazione tra le due entità.

Il danno micro-vascolare della retinopatia diabetica è inizialmente indotto da una modesta ma persistente attivazione infiammatoria a prevalenza leucocitaria, che porta a ripetuti episodi di occlusione capillare e, progressivamente, ad ischemia retinica.

Questa attivazione infiammatoria è conseguenza sia del dismetabolismo glucidico che di quello lipidico.[36]

Il dismetabolismo glucidico contribuisce all'inflammatione tramite meccanismi ben noti, quali la produzione di AGE e ROS, di attivazione della proteina C-chinasi e della via dei polioli, nonché del sistema RAAS.[37]

Il dismetabolismo lipidico porta anch'esso ad uno stato di inflammatione sistemica cronica, con produzione di chemochine infiammatorie e attivazione leucocitaria che, a lungo andare, portano a neo-angiogenesi micro-vasale e conseguente danno del microcircolo stesso anche a livello retinico.

Tra i mediatori infiammatori maggiormente presi in esame, i cui livelli sono risultati aumentati a livello retinico nel paziente con danno vascolare, abbiamo:

- ICAM1 e la subunità CD18 della Integrina  $\beta$
- TNF $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor*)
- IL-6
- Interluchina-1 $\beta$

Per il TNF $\alpha$ , in particolare, è stata dimostrata non solo una forte associazione tra i suoi livelli sierici e la severità della DR, ma anche tra i suoi livelli sierici e la Retinopatia Diabetica Progressiva (PDR) nel paziente con T1D.[37]

Ad ogni modo, nonostante sia stata definita l'associazione obesità-inflammatione e quella inflammatione-DR, gli studi che hanno tentato di rapportare obesità e DR sono ancora pochi, e soprattutto hanno portato risultati discordanti.

I parametri presi in esame fin ora sono stati principalmente il BMI (*Body Mass Index*) e il WHR (*Waist to Hip Ratio*).

Come detto in precedenza, i risultati su questi due parametri sono stati inconcludenti e, talvolta, anche discordanti, a seconda anche di sesso ed etnia dei pazienti presi in esame.

[35]

Ad esempio, uno studio sulla popolazione asiatica ha rivelato che, in questa etnia, un BMI elevato sembrerebbe addirittura avere un effetto protettivo sullo sviluppo della DR, mentre per quanto riguarda la WHR, elevati livelli sembravano essere associati a più grave DR, in particolare nelle donne.[38]

Non va comunque trascurato il fatto che la retinopatia diabetica ha un'incidenza diversa a seconda dell'etnia, a prescindere dai fattori di rischio.

A questo proposito è stato condotto uno studio nel 2016 con una coorte multi-etnica di pazienti negli Stati Uniti, il cui obiettivo era dimostrare la diversa prevalenza della retinopatia diabetica e dell'edema maculare nelle popolazioni prese in esame.

È emerso che ad essere più colpiti sono gli individui neri, con una prevalenza del 36.7% per la retinopatia diabetica e dell' 11.1% per l'edema maculare; a seguire gli ispanici (rispettivamente 37.4% e 10.7%), i cinesi (25.7% e 8.9%) e i caucasici (24.8% e 2.7%).

La prevalenza indipendente dall'etnia in questa coorte di pazienti diabetici è stata del 33.2% per la DR e del 9.0% per l'edema maculare.[39]

Altri parametri presi successivamente in esame sono stati i livelli sierici di colesterolo e di trigliceridi, nonché di pressione sanguigna.

Un noto studio del 2002 (*Blood Pressure, Lipids, and Obesity Are Associated With Retinopathy: The Hoorn Study*) (van Leiden et al., 2002), ha preso in esame una popolazione che comprende 2.484 caucasici dai 50 ai 74 anni. Un sotto-campione di 626 individui stratificati per età, sesso e tolleranza al glucosio è stato sottoposto ad ampie misurazioni durante il periodo 1989-1992. Alla fine dello studio, la prevalenza della retinopatia è stata positivamente associata a livelli sierici elevati di pressione sanguigna, BMI, colesterolo e trigliceridi in tutte le categorie di livelli di glucosio prese in esame, per cui si è giunti alla conclusione che la DR sia una complicanza micro-vascolare multifattoriale che, a parte l'iperglicemia, è associata anche a questi parametri: PA, concentrazioni lipidiche e BMI.[40]

Sulla base di queste informazioni sarebbe opportuno presupporre che l'obesità, portando ad un aumento di BMI, trigliceridi, colesterolo totale e pressione sanguigna, sia conseguentemente responsabile, almeno in parte, dell'infiammazione cronica sistemica che porta poi allo sviluppo della micro-angiopatia retinica.

Nonostante i più ampi studi siano stati condotti sulle popolazioni caucasica e asiatica, vi sono studi interessanti che hanno considerato anche altre etnie.

Uno studio del 1998 ha preso in esame la popolazione delle Mauritius, ed è emerso che in quei pazienti con T2D c'è una relazione inversa tra BMI e DR. [41]

Nel 2018 è stato invece condotto uno studio sulla popolazione diabetica (T2D) dell'Indonesia, e i risultati hanno mostrato un significativo impatto delle misure di RMR

(tasso metabolico stimato a riposo) e della composizione corporea sull'insorgenza e gravità della retinopatia diabetica. [42]

In conclusione, visto che la maggior parte degli studi circa la possibile correlazione tra obesità e DR presenti in letteratura si basano sull'analisi del BMI e del rapporto vita-anca, e considerato che i risultati ottenuti analizzando tali parametri sono stati spesso inconcludenti, una valida strada potrebbe essere quella di prendere in esame misurazioni corporee più specifiche, quali la massa grassa, la massa magra, il VAT (*visceral adipose tissue*) e l'angolo di fase (PhA).

L'idea di questo progetto è stata quindi quella di utilizzare la bioimpedenziometria (BIA) su un campione di soggetti diabetici caucasici con o meno danno oculare diagnosticato, per vedere se possa esservi una correlazione tra i parametri corporei analizzati alla BIA e l'eventuale presenza di danno oculare.

## **2.2 STUDIO**

### **2.2.1 OBIETTIVI DELLO STUDIO**

Lo studio pone come obiettivo quello di valutare pazienti di sesso maschile e femminile di etnia caucasica con una diagnosi di Diabete Mellito di Tipo 2, sottoponendoli ad analisi della composizione corporea (tramite BIA) e della retina, per vedere se possa essere sostenuta in maniera statisticamente significativa l'ipotesi di una correlazione tra l'eventuale alterazione di massa magra e/o massa grassa e l'insorgenza di una retinopatia diabetica.

### **2.2.2 MATERIALI E METODI**

I parametri presi in esami per questo studio sono stati:

- BMI
- % massa grassa
- % massa magra
- Massa grassa (kg/M<sup>2</sup>)
- Massa magra (kg/M<sup>2</sup>)
- WC

- VAT
- Angolo di fase
- Fundus oculi

Per l'ultimo parametro ci si è avvalsi di una misurazione tramite OCT scan/Fundus Oculi precedentemente effettuata presso la Clinica Oculistica dell'IRCSS Ospedale Policlinico San Martino, mentre per gli altri di una misurazione tramite BIA presso la Clinica Diabetologica dell'IRCSS Ospedale Policlinico San Martino.

Quindi **gli strumenti** utilizzati per lo studio sono stati due: OCT scan/esame del fundus oculi e BIA.

#### 2.2.2.1 OCT SCAN

La tomografia ottica computerizzata (*OCT scan*) è uno strumento diagnostico che produce immagini tomografiche, ed è utilizzata in ambito oculistico.

Permette di studiare la retina in tutti i suoi strati, sia cellulari che di fibre nervose, consentendo di individuarne eventuali alterazioni patologiche.

Vengono utilizzati fasci di radiazioni luminose a diverse lunghezze d'onda, il cui segnale di ritorno viene sfruttato per ricreare l'immagine della retina. (Bruno Lombroso, David Huang, Yali Jia, James G. Fujimoto e Marco Rispoli, *Guida pratica all'Angio-OCT. Angiografia OCT non invasiva, senza coloranti*, Moasca, Fabiano Gruppo Editoriale, 2014, ISBN 9788897929383.)

In questo studio, l'OCT scan è stato utilizzato per ricercare nel campione di pazienti arruolati per lo studio (tra il 2021 e il 2022) la presenza di segni che indicassero la presenza e gravità di DR.

È stato poi attribuito un punteggio da 1 a 7 ai risultati ottenuti:

- 1= non segni di retinopatia diabetica
- 2= macula nella norma
- 3= altro
- 4= membrana epiretinica
- 5= foro maculare
- 6= degenerazione maculare legata all'età iniziale
- 7= retinopatia diabetica

#### *2.2.2.2 Bioimpedenziometria*

La bioimpedenziometria (BIA) è utilizzata per lo studio della composizione corporea: essa misura infatti la bio-impedenza del corpo al passaggio di corrente elettrica.

Lo strumento che viene utilizzato è il bioimpedenziometro; quello da noi utilizzato alla Clinica Diabetologica dell'IRCSS Ospedale Policlinico San Martino è costituito da una bilancia munita di quattro superfici che fungono da elettrodi, due per le mani e due per i piedi.

A seconda delle strutture corporee che la corrente inviata attraverso gli elettrodi incontra, avremo un segnale risultante diverso, che il trasduttore leggerà e trasformerà nelle corrispondenti misure corporee.

In questo modo la BIA ci fornisce diverse informazioni, tra cui:



- **Body Mass Index (BMI)**; questo valore mette in rapporto il peso del paziente con la sua altezza, permettendo di dividere in 4 categorie:
  - <18,5= sottopeso
  - 18,5-25= normopeso
  - 25-30= sovrappeso
  - >30= obesità
- **% massa magra**
- **% massa grassa**
- **Massa magra (kg/M2)**
- **Massa grassa (kg/M2)**
- **VAT**
- **Angolo di fase**
- **WC**

### **2.2.3 DISEGNO DELLO STUDIO**

Questo studio è disegnato come studio osservazionale retrospettivo nella componente di competenza oculistica, analizzando i dati raccolti tra il 2021 e il 2022 presso la Clinica Oculistica dell'IRCSS Ospedale Policlinico San Martino, dove sono stati effettuati esami di studio della retina tramite OCT Scan/Fundus Oculi in pazienti con T2D per la ricerca di segni di retinopatia diabetica.

Si è scelto questo ristretto lasso di tempo per avere informazioni aggiornate ed attuali circa lo stato dell'eventuale patologia oculare dei soggetti presi in esame.

La composizione corporea è stata invece analizzata mediante l'utilizzo di BIA, a cui abbiamo sottoposto i pazienti selezionati nel corso degli ultimi mesi (2023).

## **2.2.4 PAZIENTI**

Il campione analizzato è rappresentato da un totale di 27 pazienti, di cui 20 uomini e 7 donne.

I partecipanti dovevano soddisfare i seguenti criteri di eleggibilità:

- Etnia caucasica
- Età  $\geq$  18 anni
- Diagnosi di T2D
- Assenza di pacemaker o stent cardiaci
- Assenza di protesi metalliche
- Disponibilità di un referto di visita retinica tramite OCT Scan/Fundus Oculi datato 2021 o 2022.

## **2.2.5 RACCOLTA DEI DATI**

I dati clinici sono stati raccolti attingendo alle cartelle digitali contenenti referti di visita diabetologica dei pazienti dell'anno 2022. Vengono in seguito trasferiti su database Excel.

Le variabili cliniche prese in esame in questo studio sono:

- Data di nascita
- Età
- Sesso
- Etnia
- *Predimed Score* (scarsa aderenza= 0-5 punti; buona aderenza= 6-9 punti; ottima aderenza= 10-14 punti)
- Circonferenza vita (WC)
- Body Mass Index (BMI)
- Massa magra (%)
- Massa Grassa (%)
- VAT (I)
- Angolo di fase
- Anno diagnosi di T2D
- Cardiopatia
- Ipertensione
- Dislipidemia
- Patologia epatica
- Grado di danno retinico
- Terapia in atto del T2D
- Terapia dell'ipertensione arteriosa
- Terapia della dislipidemia

Le variabili biochimiche prese in esame in questo studio sono:

- HbA1C (%)
- Glicemia a digiuno
- Trigliceridi
- HDL
- Colesterolo totale
- LDLc
- Creatinina
- GFR (>60= 12/15)

## **2.2.6 ANALISI DEI DATI**

Analizzando il campione abbiamo evidenziato pazienti:

- Cardiopatici (6/27)
- Ipertesi (18/27)
- Dislipidemici (16/27)
- Epatopatici (3/27)
- Con danno retinico (7/27)

In merito al “Predimed” Score, abbiamo invece osservato una scarsa aderenza in 3/27 pazienti, una buona aderenza in 22/27 ed un’ottima aderenza in 2/27.

Per l’analisi statistica dei dati sono state elaborate delle curve basandoci sul modello ROC (*Receiver Operating Characteristic*), nel tentativo di associare i vari parametri clinici e biochimici presi in esame con la presenza di un danno a livello retinico.

La curva ROC mette sull'asse delle x il *False Positive Rate*, ossia la cosiddetta “probabilità dei falsi allarmi”, indicato anche come “100-specificity”; sull'asse delle y troviamo invece il *True Positive Rate*, indicato anche come “sensibilità”.

Quanto più la curva del valore preso in esame sarà spostata in alto verso sinistra, tanto più il rapporto tra i due parametri che stiamo analizzando sarà “vero”, ossia avrà una maggiore forza di correlazione statistica; viceversa, quanto più la curva sarà spostata in basso verso destra, quanto più avremo un “falso”, ossia una scarsa significatività tra i due parametri presi in esame.

L'ultimo valore necessario per questa analisi è il cosiddetto “*p value*”, la *p* che indica il grado di significatività del campione. Si considera un campione come statisticamente significativo per un valore di  $p \leq 0.05$ .

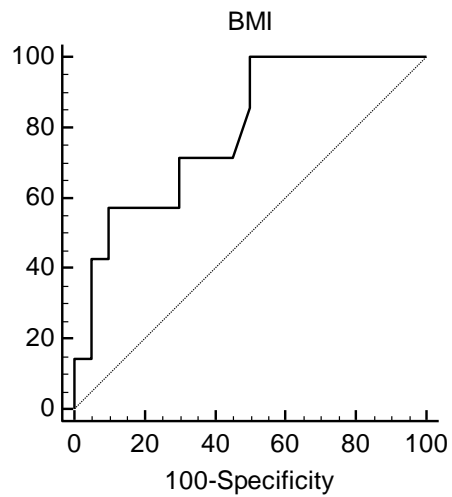
## 2.3 RISULTATI

Tramite l'analisi dei dati mediante curve ROC abbiamo analizzato le seguenti variabili di correlazione tra il danno oculare e selezionato tre fra i parametri corporei disponibili mediante BIA, ossia:

- BMI
- Massa magra (kg/m<sup>2</sup>)
- Massa grassa (%)

Di seguito le curve ROC ottenute per i tre parametri.

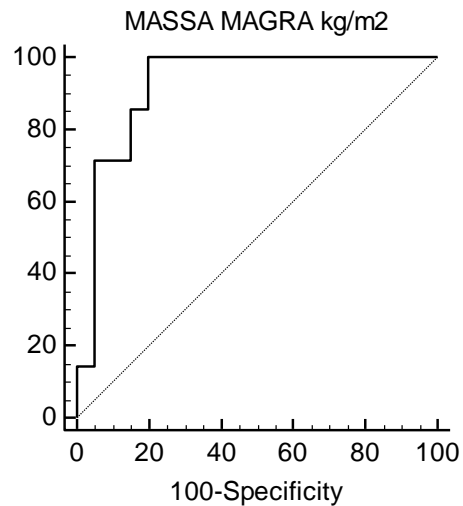
### Curva BMI:



**Cut-off:** >24.5 con  $p= 0,003$

Mettendo in rapporto il danno retinico nei pazienti è emerso che c'è una correlazione statisticamente significativa a partire da un BMI >24.5: da questo valore in poi all'aumentare del BMI aumenta contestualmente la possibilità di avere un danno retinico. Questo è ciò che ci si aspettava e che è stato già corroborato in studi con un campione di pazienti più ampio, e porterebbe a dedurre che ci sia una correlazione tra sovrappeso/obesità ed insorgenza di patologia retinica nel paziente caucasico con T2D.

## Curva massa magra

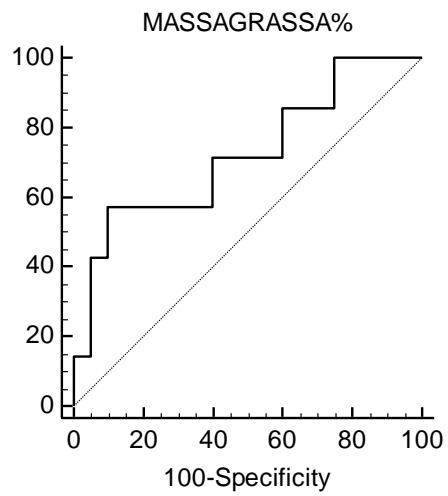


**Risultato:** >19,8 con  $p= 0,0001$

Mettendo in rapporto il danno retinico nei pazienti con la massa magra è emerso che c'è una correlazione statisticamente significativa a partire da una massa magra >19,8.

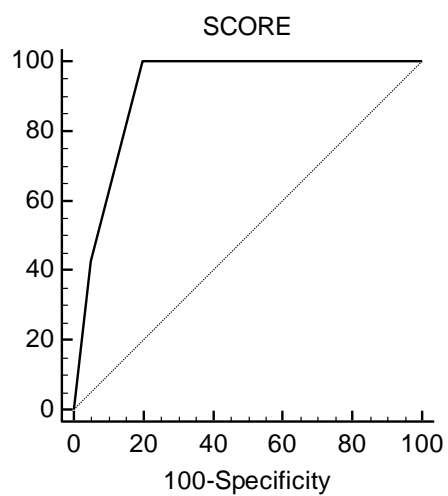
Dobbiamo però andare a considerare attentamente il campione preso in esame: risulta infatti che i pazienti con danno retinico e massa magra >19,8 siano anche pazienti con un BMI e livelli di massa grassa molto alti.

## Curva massa grassa



**Risultato:** <29,4% con  $p= 0,078$

Mettendo in rapporto il danno retinico nei pazienti che lo dimostravano con la massa grassa (espressa in %, com'è maggiormente riportata nella letteratura scientifica), è emerso che c'è una correlazione per valori di massa grassa <29,4%.



$p= 0,0001$



Questa curva è stata creata attribuendo un punteggio risultante dalla somma delle tre variabili elencate in precedenza, a seconda che il paziente avesse un BMI >24,5 (+1 punto), una massa magra >19.8 (+1 punto) e una massa grassa <29,4% (+1 punto).

La curva ROC ha una significatività statistica rilevante, con una *p* affidabile (0,0001), il che permette di dedurre che un punteggio calcolato mediante le tre variabili prese in esame possa avere una valenza in un eventuale utilizzo nella pratica clinica (sebbene siano necessari studi su un campione maggiore per averne una conferma).

## **2.4 CONCLUSIONI**

Per quanto l'associazione tra un grasso addominale eccessivo e l'insorgenza di retinopatia diabetica sia già stata ipotizzata in letteratura, e nonostante ci siano evidenze interessanti a tal proposito, questo studio non ha potuto disporre di un campione sufficientemente ampio per poter affermare o negare in maniera statisticamente significativa la correlazione tra questi due parametri in pazienti con T2D.

Anche il nostro studio, comunque, ha confermato che il BMI gioca un ruolo importante nel contesto di danno oculare in pazienti di etnia caucasica con T2D.

Per raccogliere ulteriori informazioni sarà sicuramente necessario proseguire studi in questa direzione reclutando una coorte di pazienti più ampia, in modo da trovare nuove

evidenze circa la correlazione tra adiposopatia e retinopatia diabetica, correlazione da noi ritenuta potenzialmente molto significativa.

### 3 BIBLIOGRAFIA

- [1] J. Harreiter e M. Roden, «Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019)», *Wien. Klin. Wochenschr.*, vol. 131, fasc. S1, pp. 6–15, mag. 2019, doi: 10.1007/s00508-019-1450-4.
- [2] *Harrison's principles of internal medicine (vol. 1-2) 21th ed. - Joseph Loscalzo, J. Larry Jameson, Anthony Fauci, Dennis Kasper, Stephen Hauser, Dan Longo.*
- [3] D. R. Coustan, «Gestational Diabetes Mellitus», *Clin. Chem.*, vol. 59, fasc. 9, pp. 1310–1321, set. 2013, doi: 10.1373/clinchem.2013.203331.
- [4] L. R. Mack e P. G. Tomich, «Gestational Diabetes», *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, vol. 44, fasc. 2, pp. 207–217, giu. 2017, doi: 10.1016/j.ogc.2017.02.002.
- [5] D. T. Broome, K. M. Pantalone, S. R. Kashyap, e L. H. Philipson, «Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 106, fasc. 1, pp. 237–250, gen. 2021, doi: 10.1210/clinem/dgaa710.
- [6] J. Hu, R. Zhang, H. Zou, L. Xie, Z. Zhou, e Y. Xiao, «Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): From Immunopathogenesis to Immunotherapy», *Front. Endocrinol.*, vol. 13, p. 917169, lug. 2022, doi: 10.3389/fendo.2022.917169.
- [7] A. Petersmann *et al.*, «Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus», *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, vol. 127, fasc. S 01, pp. S1–S7, dic. 2019, doi: 10.1055/a-1018-9078.
- [8] L. Chen, D. J. Magliano, e P. Z. Zimmet, «The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives», *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 8, fasc. 4, pp. 228–236, apr. 2012, doi: 10.1038/nrendo.2011.183.
- [9] Y. Zheng, S. H. Ley, e F. B. Hu, «Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications», *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 14, fasc. 2, pp. 88–98, feb. 2018, doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
- [10] A. Kautzky-Willer, J. Harreiter, e G. Pacini, «Sex and Gender Differences in Risk,

Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus», *Endocr. Rev.*, vol. 37, fasc. 3, pp. 278–316, giu. 2016, doi: 10.1210/er.2015-1137.

[11] M. Laakso, «Biomarkers for type 2 diabetes», *Mol. Metab.*, vol. 27, pp. S139–S146, set. 2019, doi: 10.1016/j.molmet.2019.06.016.

[12] E. Poggiogalle, H. Jamshed, e C. M. Peterson, «Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans», *Metabolism*, vol. 84, pp. 11–27, lug. 2018, doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.017.

[13] M. Thevis, A. Thomas, e W. Schänzer, «Insulin», in *Doping in Sports*, D. Thieme e P. Hemmersbach, A c. di, in Handbook of Experimental Pharmacology, vol. 195. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009, pp. 209–226. doi: 10.1007/978-3-540-79088-4\_10.

[14] R. A. DeFronzo, «Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus», *Med. Clin. North Am.*, vol. 88, fasc. 4, pp. 787–835, lug. 2004, doi: 10.1016/j.mcna.2004.04.013.

[15] B. Fletcher, M. Gulanick, e C. Lamendola, «Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus»: *J. Cardiovasc. Nurs.*, vol. 16, fasc. 2, pp. 17–23, gen. 2002, doi: 10.1097/00005082-200201000-00003.

[16] Y. Wu, Y. Ding, Y. Tanaka, e W. Zhang, «Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention», *Int. J. Med. Sci.*, vol. 11, fasc. 11, pp. 1185–1200, 2014, doi: 10.7150/ijms.10001.

[17] D. R. Leitner *et al.*, «Obesity and Type 2 Diabetes: Two Diseases with a Need for Combined Treatment Strategies - EASO Can Lead the Way», *Obes. Facts*, vol. 10, fasc. 5, pp. 483–492, 2017, doi: 10.1159/000480525.

[18] J. I. Malone e B. C. Hansen, «Does obesity cause type 2 diabetes mellitus (T2DM)? Or is it the opposite?», *Pediatr. Diabetes*, vol. 20, fasc. 1, pp. 5–9, feb. 2019, doi: 10.1111/pedi.12787.

[19] H. Al-Sulaiti *et al.*, «Metabolic signature of obesity-associated insulin resistance and type 2 diabetes», *J. Transl. Med.*, vol. 17, fasc. 1, p. 348, dic. 2019, doi: 10.1186/s12967-019-2096-8.

[20] E. R. Pulgaron e A. M. Delamater, «Obesity and Type 2 Diabetes in Children: Epidemiology and Treatment», *Curr. Diab. Rep.*, vol. 14, fasc. 8, p. 508, ago. 2014, doi: 10.1007/s11892-014-0508-y.

[21] R. Van Ness-Otunnu e J. B. Hack, «Hyperglycemic Crisis», *J. Emerg. Med.*, vol. 45, fasc. 5, pp. 797–805, nov. 2013, doi: 10.1016/j.jemermed.2013.03.040.

[22] J. Maletkovic e A. Drexler, «Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State», *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 42, fasc. 4, pp. 677–695, dic. 2013, doi: 10.1016/j.ecl.2013.07.001.

- [23] J. J. Joseph *et al.*, «Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association», *Circulation*, vol. 145, fasc. 9, mar. 2022, doi: 10.1161/CIR.0000000000001040.
- [24] W. D. Strain e P. M. Paldánus, «Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation», *Cardiovasc. Diabetol.*, vol. 17, fasc. 1, p. 57, dic. 2018, doi: 10.1186/s12933-018-0703-2.
- [25] C. Qi, X. Mao, Z. Zhang, e H. Wu, «Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy», *J. Diabetes Res.*, vol. 2017, pp. 1–7, 2017, doi: 10.1155/2017/8637138.
- [26] N. Samsu, «Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment», *BioMed Res. Int.*, vol. 2021, pp. 1–17, lug. 2021, doi: 10.1155/2021/1497449.
- [27] T. W. C. Tervaert *et al.*, «Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy», *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 21, fasc. 4, pp. 556–563, apr. 2010, doi: 10.1681/ASN.2010010010.
- [28] B. C. Callaghan, H. T. Cheng, C. L. Stables, A. L. Smith, e E. L. Feldman, «Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments», *Lancet Neurol.*, vol. 11, fasc. 6, pp. 521–534, giu. 2012, doi: 10.1016/S1474-4422(12)70065-0.
- [29] A. I. Vinik, M.-L. Nevoret, C. Casellini, e H. Parson, «Diabetic Neuropathy», *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 42, fasc. 4, pp. 747–787, dic. 2013, doi: 10.1016/j.ecl.2013.06.001.
- [30] E. Zakin, R. Abrams, e D. M. Simpson, «Diabetic Neuropathy», *Semin. Neurol.*, vol. 39, fasc. 05, pp. 560–569, ott. 2019, doi: 10.1055/s-0039-1688978.
- [31] S. Noor, M. Zubair, e J. Ahmad, «Diabetic foot ulcer—A review on pathophysiology, classification and microbial etiology», *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.*, vol. 9, fasc. 3, pp. 192–199, lug. 2015, doi: 10.1016/j.dsx.2015.04.007.
- [32] N. Cheung, P. Mitchell, e T. Y. Wong, «Diabetic retinopathy», vol. 376, 2010.
- [33] K. Lin, W. Hsih, Y. Lin, C. Wen, e T. Chang, «Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy», *J. Diabetes Investig.*, vol. 12, fasc. 8, pp. 1322–1325, ago. 2021, doi: 10.1111/jdi.13480.
- [34] T. H. Fung, B. Patel, E. G. Wilmot, e W. M. Amoaku, «Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist», *Clin. Med.*, vol. 22, fasc. 2, pp. 112–116, mar. 2022, doi: 10.7861/clinmed.2021-0792.
- [35] S. J. Song, «Obesity and Diabetic Retinopathy: New Perspectives», *JAMA Ophthalmol.*, vol. 134, fasc. 3, p. 258, mar. 2016, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.5178.
- [36] J. V. Forrester, L. Kuffova, e M. Delibegovic, «The Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy», *Front. Immunol.*, vol. 11, p. 583687, nov. 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.583687.

- [37] A. Abu El-Asrar, «Role of inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy», *Middle East Afr. J. Ophthalmol.*, vol. 19, fasc. 1, p. 70, 2012, doi: 10.4103/0974-9233.92118.
- [38] R. E. K. Man *et al.*, «Differential Association of Generalized and Abdominal Obesity With Diabetic Retinopathy in Asian Patients With Type 2 Diabetes», *JAMA Ophthalmol.*, vol. 134, fasc. 3, p. 251, mar. 2016, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.5103.
- [39] T. Y. Wong *et al.*, «Diabetic Retinopathy in a Multi-ethnic Cohort in the United States», *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 141, fasc. 3, pp. 446-455.e1, mar. 2006, doi: 10.1016/j.ajo.2005.08.063.
- [40] H. A. van Leiden *et al.*, «Blood Pressure, Lipids, and Obesity Are Associated With Retinopathy», *Diabetes Care*, vol. 25, fasc. 8, pp. 1320–1325, ago. 2002, doi: 10.2337/diacare.25.8.1320.
- [41] G. K. Dowse *et al.*, «Prevalence and Risk Factors for Diabetic Retinopathy in the Multiethnic Population of Mauritius», *Am. J. Epidemiol.*, vol. 147, fasc. 5, pp. 448–457, mar. 1998, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009470.
- [42] M. B. Sasongko *et al.*, «Estimated Resting Metabolic Rate and Body Composition Measures Are Strongly Associated With Diabetic Retinopathy in Indonesian Adults With Type 2 Diabetes», *Diabetes Care*, vol. 41, fasc. 11, pp. 2377–2384, nov. 2018, doi: 10.2337/dc18-1074.

## 4 RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il mio Relatore, il Professor Davide Carlo Maggi, per avermi permesso di partecipare a questo studio, nonché per il supporto e consiglio fornitomi.

Ringrazio il mio Correlatore, il Dottor Keyvan Khorrami, per avermi fornito supporto, disponibilità e consigli nel corso di questi mesi.

Ringrazio i miei genitori e tutta la mia famiglia, per il sostegno che mi hanno sempre dimostrato e per avermi aiutato ogni qualvolta ne ho avuto bisogno.

Ringrazio tutti i miei amici, che mi sono sempre stati accanto e hanno condiviso con me questi sei lunghi anni, regalandomi ricordi indelebili.