

SIMPOSIO

## Fisiopatologia e aspetti clinici della Retinopatia Diabetica

### Diabetic Retinopathy: pathophysiology and clinical features

**Mauro Sartore**<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oculistica, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR).

Corresponding author: [mauro.sartore@gmail.com](mailto:mauro.sartore@gmail.com)

### Abstract

The pathophysiology of diabetic retinopathy is not fully understood even if breakdown of the blood retinal barrier plays the most important role in macular edema. Loss of retinal vascular pericytes, thickening of the vascular endothelium basement membrane and alteration in retinal blood flow represent only few mechanisms in diabetic retinopathy disease. New evidences showed that in addition to vascular mechanism, inflammation and neurodegeneration may contribute in pathophysiology of diabetic retinopathy, opening the chance for new therapeutic targets in the future of diabetic retinopathy treatment.

**KEY WORDS** pathophysiology, macular edema, vascular pathology, inflammation, retinal neurodegeneration



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Sartore M. Fisiopatologia e aspetti clinici della retinopatia diabetica. JAMD 27:222–228, 2024.

**DOI** 10.36171/jamd.24.27.4.4

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** January, 2025

**Accepted** February, 2025

**Published** March, 2025

**Copyright** © 2024 M. Sartore. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

**Funding** The Author received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Author declares no competing interests.

### Riassunto

La fisiopatologia della retinopatia diabetica non è mai stata completamente chiarita anche se una rottura a carico delle barriere emato-retiniche rappresenta la chiave di formazione dell'edema maculare e delle alterazioni microvascolari della retinopatia diabetica. Alterazioni a carico dei periciti vascolari, l'ispessimento della membrana basale e le alterazioni del flusso sanguigno rappresentano solo alcuni dei meccanismi implicati nella formazione dei danni retinici. Ulteriori conoscenze hanno dimostrato che il meccanismo vascolare è solo uno dei meccanismi fisiopatologici implicati nella malattia, oltre al meccanismo infiammatorio e neurodegenerativo. Questi ultimi concorrono infatti alla produzione del danno finale indotto dalla retinopatia diabetica, aprendo le porte a futuri nuovi target nel trattamento della retinopatia diabetica.

**PAROLE CHIAVE** fisiopatologia, edema maculare, patologia vascolare, infiammazione, neurodegenerazione retinica

### Introduzione

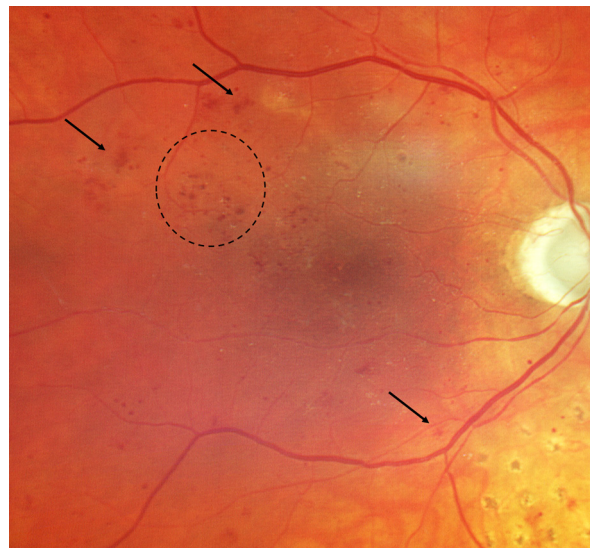
La retinopatia diabetica (RD) rappresenta una delle principali complicanze del diabete e la maculopatia diabetica la principale causa di per-

dita visiva nella popolazione in età lavorativa. La RD viene clinicamente suddivisa in retinopatia diabetica non proliferante (RDNP) e retinopatia diabetica proliferante (RDP). La RDNP rappresenta lo stadio iniziale della RD e si caratterizza per aumento della permeabilità vascolare e occlusione capillare dei vasi retinici. La RDP rappresenta invece uno stadio avanzato della RD e si caratterizza per la comparsa di neovasi, emorragie e negli stadi terminali con distacco di retina trazionale e può portare a grave perdita visiva, spesso irreversibile. La causa più comune di calo visivo in paziente con RD resta l'edema maculare diabetico, causato da una rottura della barriera emato-retinica con conseguente accumulo di liquidi intraretinico o sottoretinico in sede maculare. Le attuali terapie mirano a gestire le complicanze vascolari attraverso l'uso di iniezioni intravitreali con anti-VEGF, laser diretto su danni microvascolari o chirurgia vitreo-retinica, ma ognuno di questi trattamenti evidenzia dei limiti. Studi atti a comprendere gli esatti meccanismi fisiopatologici che sottendono la RD potrebbero pertanto portare ad individuare nuove strategie di trattamento.

## Diabete e danno retinico microvascolare

La RD è da molto tempo riconosciuta come una malattia microvascolare. L'iperglicemia gioca un ruolo chiave nella patologia e i primi effetti istopatologici a livello dell'occhio includono la perdita di periciti, l'ispessimento della membrana basale e alterazioni del flusso sanguigno<sup>(1,2)</sup>. Questo tipo di cambiamenti vengono interpretati come modificazioni in grado di migliorare il metabolismo cellulare retinico nei soggetti con diabete<sup>(3)</sup>. Con l'incremento nel tempo della perdita dei periciti, la parete dei vasi tende ad indebolirsi portando a protrusione localizzata delle pareti capillari. Questo processo porta alla formazione di microaneurismi che rappresentano il primo segno clinico della RD<sup>(4)</sup>. Clinicamente i microaneurismi sembrano delle piccole emorragie retiniche e spesso risulta difficile distinguere gli uni dalle altre al punto che frequentemente vengono descritti come "emorragie e microaneurismi" all'esame del fundus oculare. Se un microaneurisma si rompe esita in piccole emorragie che se presenti negli strati retinici più profondi assumono un aspetto tondeggiano definito "a stampo", se invece interessano gli strati delle fibre più superficiali assumono un aspetto definito "a fiamma" (Figura 1). Oltre alla perdita di periciti, l'ispessimento

della membrana basale e l'apoptosi delle cellule endoteliali concorrono insieme all'alterazione della barriera emato-retinica (BER), struttura anatomica definita come il sistema di cellule strettamente legate tra di loro per impedire a liquidi e determinate molecole di passare dai vasi, all'interno del tessuto retinico. La BER si divide in BER interna e in BER esterna. L'epitelio pigmentato retinico è lo strato monocellulare più profondo della retina, formato da cellule poliedriche, più rappresentate nella regione centrale maculare. Le cellule mostrano una porzione basale esterna, rivolta verso lo strato di quella che viene definita la tonaca vascolare dell'occhio, ossia la coroide, e una porzione interna rivolta verso lo strato dei fotorecettori retinici. Queste cellule sono strettamente unite tra di loro da complessi tipo zonula adherens e zona occludens. Questo tipo di giunzioni impediscono il passaggio di macromolecole, acqua e ioni dalla coroide alla retina, formando quella che è stata definita la BER esterna. La retina, che è formata da un insieme piuttosto spesso di dieci strati, risulta inoltre irrorata da due distinti sistemi vascolari: il sistema vascolare retinico e quello ciliare. L'epitelio pigmentato e verosimilmente i primi tre strati retinici più esterni, ossia lo strato dei coni e dei bastoncelli, la membrana limitante esterna e lo strato nucleare esterno, vengono irrorati dalla circolazione coroideale attraverso un trasporto attivo dalla coroide alla retina. Gli altri strati retinici vengono nutriti mediante due sistemi di reti capillari, una più profonda a livello dello strato denominato plessiforme



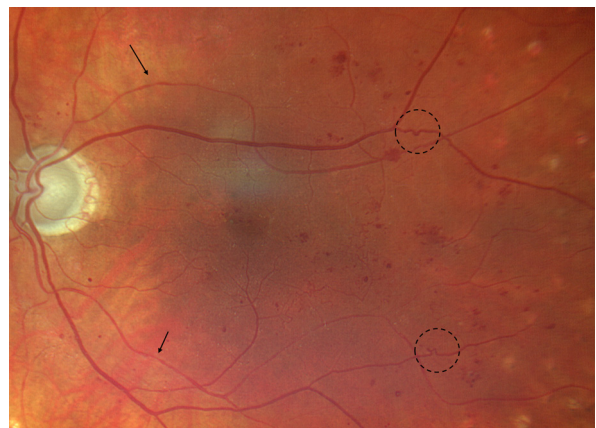
**Figura 1** | Retinografia a colori di un paziente con retinopatia diabetica non proliferante. Notare la presenza di microaneurismi ed emorragie "a stampo" (cerchio tratteggiato) e di emorragie a bordi più sfumati dette "a fiamma" (frecce nere).

me esterno e una più superficiale rivolta la camera vitrea e presente a livello dello strato delle fibre nervose. La peculiarità è che la regione maculare viene riccamente vascolarizzata eccetto per la zona centrale che si chiama fovea, area avascolare di piccole dimensioni di circa 500  $\mu\text{m}$  di diametro, sede della visione distinta. I capillari retinici risultano formati da cellule endoteliali che rivestono la parete interna dei vasi e sono strettamente unite da tight junctions, poggiano su una membrana basale ed all'esterno troviamo i periciti. Questa particolare struttura dei capillari li rende impermeabili al passaggio di liquidi e molecole formando così la BER interna<sup>(5)</sup>. Alterazioni della BER interna ed esterna possono portare ad un aumento della permeabilità vascolare<sup>(6,7)</sup> con conseguente perdita di sangue o plasma dai vasi retinici che portano a formazione di emorragie intraretiniche, edema retinico ed essudati duri<sup>(8)</sup> (Figura 2). Una perdita visiva può esserci nel caso in cui la macula con la sua zona centrale, la fovea, sia coinvolta. Quando si verifica un edema maculare in corso di retinopatia diabetica, si può formare un accumulo di liquidi sia a livello intracellulare sia a livello extracellulare. L'edema indotto da un accumulo di liquidi intracellulari viene definito come edema citotossico, mentre l'accumulo di liquidi nello spazio interstiziale extracellulare viene definito come edema vasogenico. Nei pazienti con edema maculare diabetico si trovano entrambe le forme di edema: l'edema citotossico compare nelle forme iniziali della retinopatia diabetica, l'edema vasogenico in quelle più tardive<sup>(9)</sup>. Con il passare del tempo l'aumento della perdita delle cellule endoteliali può condurre ad un restringimento dei vasi retinici, con con-



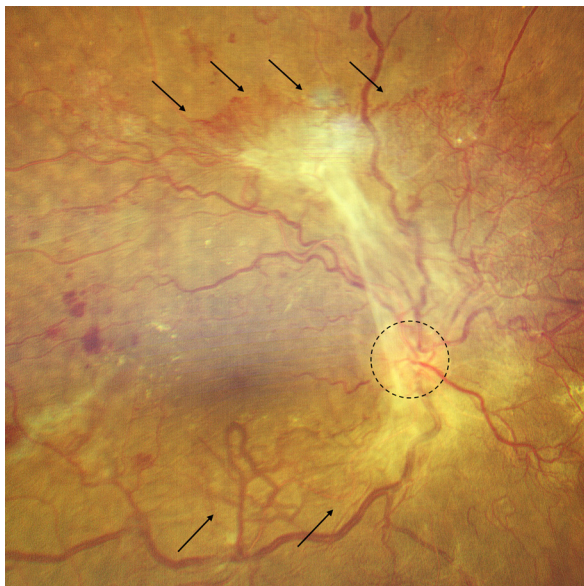
**Figura 2** | Retinografia a colori di un paziente con retinopatia diabetica non proliferante. Notare la presenza di lesioni biancastre a margini sfumati e di aspetto “soffice” denominate noduli cotonosi (cerchio tratteggiato) e di alcune lesioni biancastre a margini netti denominate essudati duri (rettangolo tratteggiato).

seguente riduzione della perfusione del tessuto retinico che può portare a chiusura dei capillari retinici creando ischemia. L'ischemia dell'area maculare foveale rappresenta una delle maggiori complicanze della retinopatia diabetica con perdita irreversibile del visus. I restringimenti vascolari localizzati lungo i vari vasi della retina, possono susseguirsi alternandosi a dilatazioni e formando i “venous beading” o vene a corona di rosario, che denotano scarsa circolazione retinica. Le difficoltà circolatorie che si formano in queste condizioni possono portare inoltre ad altre anomalie vascolari come anomalie di calibro, loop vascolari e anomalie vascolari intraretiniche (IRMA) che rappresentano degli shunts vascolari. Frequentemente gli IRMA si trovano vicino ai “noduli cotonosi”, degli essudati di aspetto cotonoso che rappresentano microinfarti delle fibre nervose (Figure 2, 3). L'ischemia retinica derivante dai danni vascolari, risulta un potente stimolante che porta alla sovraregolazione del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) attraverso l'attivazione del fattore inducibile dall'ipossia (HIF-1)<sup>(10)</sup>. Oltre a questa via si ritiene che il diabete sia in grado di indurre un aumento della fosfolipasi A2 (PLA2) in grado di aumentare il VEGF<sup>(11)</sup>. Da studi condotti, si è evidenziato come il VEGF sia in grado di aumentare la permeabilità vascolare mediante un meccanismo di fosforilazione delle giunzioni strette a carico di alcune proteine come l'occludina e zona occludens-1<sup>(12)</sup>. Infatti, l'inibizione alla formazione di molecole angiogeniche come il VEGF, può ridurre lo stimolo di neovascolarizzazione retinica e lo stimolo di aumento della permeabilità vascolare retinica<sup>(13,14)</sup>. L'apoptosi dei periciti e livelli elevati di VEGF portano alla formazione di neovasi, definita come neovascolarizzazione retinica, come tentativo della retina ipossica di riprofonder-



**Figura 3** | Retinografia a colori di un paziente con retinopatia diabetica non proliferante. Notare la presenza di restringimenti vascolari (frecche nere) e loop vascolari (cerchio tratteggiato).

si. La formazione di questi neovasi configura la RDP che può portare a gravi perdite visive<sup>(15-18)</sup>. I neovasi che si formano mediante questa via si caratterizzano per propensione alla rottura riportando nuovamente la retina all'ischemia e generando così un ciclo vizioso. I neovasi tendono a formarsi in regioni di forte adesione vitreo-retinica come in corrispondenza del nervo ottico (neovasi epipapillari) e dei vasi che formano le arcate vascolari (neovasi epiretinici) (Figura 4). La corticale del vitreo viene utilizzata da impalcatura per la formazione dei neovasi che tendono in un successivo momento ad estendersi alla periferia retinica sotto forma di tessuto fibrovascolare. Quando i fattori di crescita angiogenici raggiungono elevate concentrazioni possono aumentare anche a livello della camera anteriore dell'occhio portando a formazione di neovasi iridei e all'angolo camerulare con conseguente glaucoma neovascolare<sup>(19-21)</sup>. Come già detto, la formazione di neovasi in corso di RD genera vasi fragili con elevata tendenza al sanguinamento che può esitare in emorragie preretiniche ed emorragie vitreali dette "emovitreo" (Figura 5)<sup>(22)</sup>. Questo tipo di emorragie non inducono danni a livello retinico ma sono in grado di indurre un importante calo visivo a causa del blocco dell'asse visivo. A seconda della quantità di sangue che si riversa nel vitreo, l'emovitreo può andare incontro a riassorbimento spontaneo portando

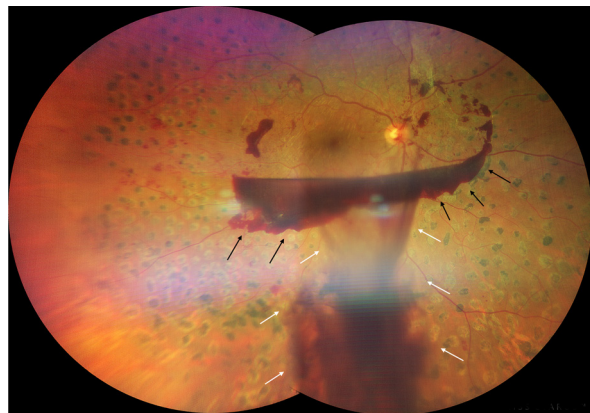


**Figura 4** | Retinografia a colori di un paziente con retinopatia diabetica proliferante. La testa del nervo ottico (cerchio tratteggiato) risulta difficilmente identificabile per la presenza di neovasi epipapillari inclusi in tessuto fibrovascolare di aspetto biancastro. Fronde floride di neovasi epiretinici si estendono lungo i principali vasi retinici che formano le arcate vascolari (freccie nere).

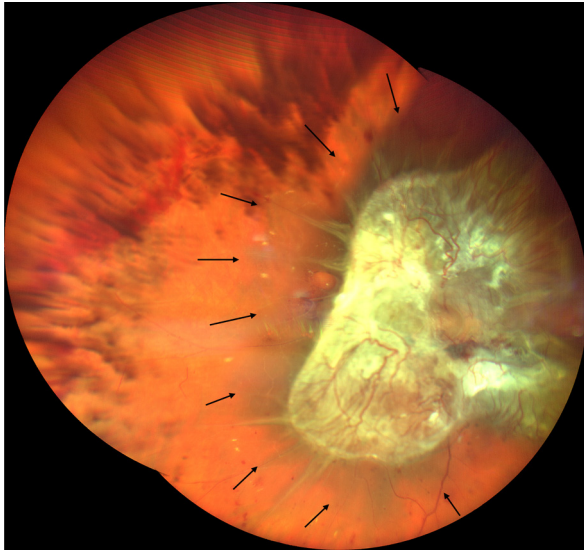
a miglioramento visivo. I neovasi epiretinici ed epipapillari possono nel tempo andare incontro a processi fibrotici in grado di indurre delle contrazioni. Queste contrazioni possono determinare distacchi di retina associati o meno a rotture retiniche, con conseguenti cali della vista anche permanenti (Figura 6)<sup>(23-25)</sup>.

## Inflammatione

È ormai noto da molti anni che l'infiammazione gioca un ruolo chiave nella patogenesi della RD. Un'infiammazione cronica di grado lieve è stata identificata in tutti gli stadi della RD<sup>(26)</sup>. Un aumento dell'adesione dei leucociti è stata rilevata dopo soli tre giorni dall'induzione del diabete nei ratti<sup>(27)</sup>. Una leucostasi, ossia un accumulo di globuli bianchi mediato da adesioni leucocito-endoteliali, causa occlusioni di capillari retinici indotte da monociti e granulociti. Questa aumentata adesione dei leucociti è in grado di indurre un danno endoteliale e rottura della BER, determinando una retinopatia<sup>(27,28)</sup>. Vari tipi di fattori come il fattore di necrosi tumorale (TNF), molecole di adesione intracellulare 1, interleuchine (IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8) e il ligando delle chemochine CC (CCL2), hanno tutti un ruolo nella patogenesi della RD e il loro livello di espressione è correlato alla gravità della patologia<sup>(29-31)</sup>. L'infiammazione in corso di RD è inoltre in grado di alterare il funzionamento delle cellule gliali retiniche (astrociti, cellule di Müller e microglia) che mantengono l'integrità della struttura retinica



**Figura 5** | Retinografia a colori di un paziente con retinopatia diabetica proliferante. Nonostante il trattamento laser eseguito e visibile nella periferia retinica come chiazze giallo-grigiastre che ricoprono il tessuto retinico, il paziente ha sviluppato neovasi retinici che hanno sanguinato portando alla formazione di emorragie preretiniche distinguibili dai bordi netti (freccie nere) con sangue che si è poi esteso anche nel vitreo con la formazione di un'emorragia vitreale visibile come opacità dai bordi indefiniti (freccie bianche).

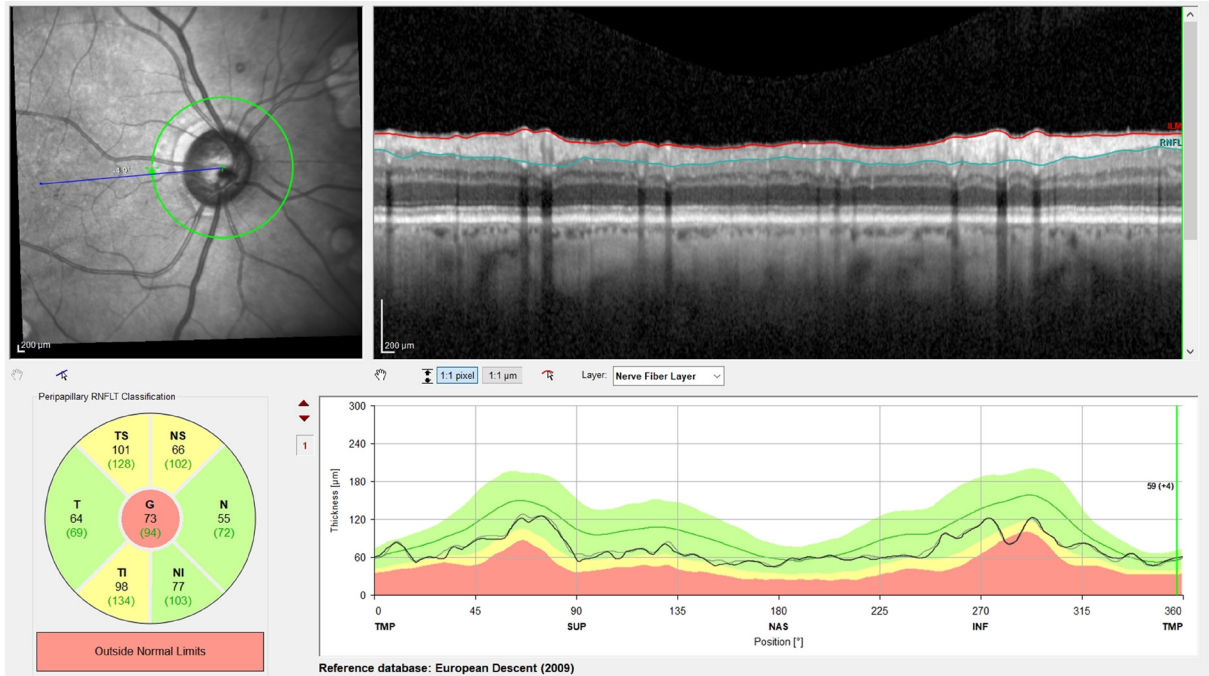


**Figura 6** | Retinografia a colori di un paziente con grave retinopatia diabetica proliferante. Si noti la formazione di un'estesa placca fibrovascolare di aspetto biancastro a partenza dal nervo ottico che induce un distacco di retina trattivo visibile come retina di colore grigio-verdastro (frecche nere a delimitare grossolanamente il distacco di retina trattivo).

e l'omeostasi. Questo induce un'amplificazione dell'infiammazione con secrezione di fattori pro-infiammatori come il TNF- $\alpha$ , IL-6, proteina chemoattrattante per monociti 1 (MCP-1) e il VEGF<sup>(32,33)</sup>. Contrariamente ai fattori angiogenetici, sono stati identificati tutta una serie di fattori antiangiogenetici e di altri fattori, in grado di prevenire la RD. Il fattore derivante dall'epitelio pigmentato (PEDF) gioca un ruolo anti-angiogenico e neuroprotettivo ed è stato trovato con livelli bassi nei pazienti con diabete<sup>(34)</sup>. Analogamente, la proteina RPB3 risulta ridotta nei pazienti affetti da RD ma risulta elevata nei pazienti con RD che mostrano una elevata resistenza all'avanzamento della patologia<sup>(35)</sup>, agendo verosimilmente attraverso un meccanismo di riduzione del VEGF e delle citochine infiammatorie<sup>(36)</sup>.

## Neurodegenerazione retinica

La neurodegenerazione retinica in corso di RD è un evento precoce durante la fase di sviluppo della malattia e si caratterizza per la perdita di cellule neuronali della retina e per assottigliamento dello strato delle cellule ganglionari, valutabile clinicamente attraverso l'uso di una tomografia a coerenza ottica (OCT) (Figura 7). Studi



**Figura 7** | Scansione OCT (Optical Coherence Tomography) in grado di analizzare lo spessore delle fibre nervose di un paziente con retinopatia diabetica non proliferante con pressione oculare nei limiti di norma. L'analisi viene eseguita dallo strumento tutt'attorno al nervo ottico e i vari settori vengono suddivisi in temporale (T), nasale (N), superiore (S) ed inferiore (I) e relativi intermedi indicati da coppie di lettere. Si osservi nel riquadro inferiore a sinistra della figura come lo spessore delle fibre peripapillari (RNFL) risulta normale in alcuni quadranti (evidenziati in verde), borderline in altri (evidenziati in giallo). La media di tutti i quadranti (pallino in centro nominato "G") risulta inferiore alla media della popolazione per età e pertanto evidenziato in rosso.

in vitro hanno evidenziato come l'esposizione ad elevati livelli di glucosio sia associata a danno mitocondriale ed apoptosi cellulare<sup>(37)</sup>. Nei ratti è inoltre stato dimostrato come si formi un'elevata concentrazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) in grado di generare apoptosi neuronale<sup>(38)</sup>. Altre proteine vasocostrittrici come l'endotelina-1 (ET-1), sono state trovate sovraesprese in corso di RD e l'uso di un anticorpo antagonista per i recettori dell'endotelina, si è dimostrato efficace nel prevenire un danno neurodegenerativo in studi animali<sup>(39)</sup>. Diversi studi hanno comunque messo in evidenza come la neurodegenerazione retinica in corso di RD possa avere una fisiopatologia indipendente, anche in funzione del fatto che una ridotta risposta elettroretinografica (ERG) e una ridotta sensibilità al contrasto si possono trovare in pazienti diabetici che non mostrano segni vascolari di malattia<sup>(40-42)</sup>.

## Conclusioni

La retinopatia diabetica è caratterizzata da fattori eziopatogenetici multipli che si possono estrinsecare in vari quadri clinici, la cui valutazione ad ogni fase della patologia oculare in corso di diabete da parte dello specialista oftalmologo è fondamentale per una corretta terapia. Ad oggi la terapia medica e chirurgica è in grado di colpire solo alcuni dei suddetti aspetti eziopatogenetici, lasciando aperte le porte per la ricerca per futuri targets.

## Bibliografia

- Lachin JM, Nathan DM. Understanding Metabolic Memory: the Prolonged Influence of Glycemia During the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on Future Risks of Complications During the Study of the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). *Diabetes Care* 44(10):2216-24, 2021.
- Ray R, Murdoch CE, Wang M, Santos CX, Zhang M, Alom-Ruiz S, et al. Endothelial Nox4 NADPH oxidase enhances vasodilatation and reduces blood pressure in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31(6):1368-76, 2011.
- Bek T. Diameter Changes of Retinal Vessels in Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep* 17(10):82, 2017.
- Ejaz S, Chekarova I, Ejaz A, Sohail A, Lim CW. Importance of pericytes and mechanisms of pericyte loss during diabetes retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 10(1):53-63, 2008.
- O'Leary F, Campbell M. The blood-retina barrier in health and disease. *Febs j* 290(4):878-91, 2023.
- Cunha-Vaz J, Faria de Abreu JR, Campos AJ. Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. *Br J Ophthalmol* 59(11):649-56, 1975.
- Stitt AW, Gardiner TA, Archer DB. Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development in diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 79(4):362-7, 1995.
- Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 98(5 Suppl):766-85, 1991.
- Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res* 2016:2156273, 2016.
- Huang H, He J, Johnson D, Wei Y, Liu Y, Wang S, et al. Deletion of placental growth factor prevents diabetic retinopathy and is associated with Akt activation and HIF1 $\alpha$ -VEGF pathway inhibition. *Diabetes* 64(1):200-12, 2015.
- Lupo G, Motta C, Giurdanella G, Anfuso CD, Alberghina M, Drago F, et al. Role of phospholipases A2 in diabetic retinopathy: in vitro and in vivo studies. *Biochem Pharmacol* 86(11):1603-13, 2013.
- Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 274(33):23463-7, 1999.
- Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L, et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 92(23):10457-61, 1995.
- Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, Gragoudas ES, Ferrara N, Folkman J, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol* 114(1):66-71, 1996.
- Haut J, Redor JY, Abboud E, van Effenterre G, Moulin F. Classification of diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* 195(3):145-55, 1987.
- Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 110(9):1677-82, 2003.
- Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 98(5 Suppl):786-806, 1991.
- Aliseda Pérez de Madrid D, Berástegui I. [Diabetic retinopathy]. *An Sist Sanit Navar* 31 Suppl 3:23-34, 2008.
- Senthil S, Dada T, Das T, Kaushik S, Puthuran GV, Philip R, et al. Neovascular glaucoma - A review. *Indian J Ophthalmol* 69(3):525-34, 2021.
- Kuzmin A, Lipatov D, Chistyakov T, Smirnova O, Arbuzaova M, Ilin A, et al. Vascular endothelial growth factor in anterior chamber liquid patients with diabetic retinopathy, cataract and neovascular glaucoma. *Ophthalmol Ther* 2(1):41-51, 2013.
- Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, Chatzistefanou K, Ferrara N, Adamis AP. Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol* 114(8):964-70, 1996.
- El Annan J, Carvounis PE. Current management of vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin* 54(2):141-53, 2014.
- Cruz-Iñigo YJ, Acabá LA, Berrocal MH. Surgical management of retinal diseases: proliferative diabetic retinopathy and traction retinal detachment. *Dev Ophthalmol* 54:196-203, 2014.

24. Humphrey WT. Rhegmatogenous retinal detachment complicating diabetic retinopathy. *South Med J* 71(10):1206-10, 1978.
25. Elliott D, Hemeida T. Diabetic traction retinal detachment. *Int Ophthalmol Clin* 49(2):153-65, 2009.
26. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Rohan R, Murata T, Clermont AC, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 96(19):10836-41, 1999.
27. Miyamoto K, Hiroshiba N, Tsujikawa A, Ogura Y. In vivo demonstration of increased leukocyte entrapment in retinal microcirculation of diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39(11):2190-4, 1998.
28. Schröder S, Palinski W, Schmid-Schönbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 139(1):81-100, 1991.
29. Jousseaume AM, Poulaki V, Mitsiades N, Kirchhof B, Koizumi K, Döhmen S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNF-alpha suppression. *Faseb J* 16(3):438-40, 2002.
30. Jousseaume AM, Poulaki V, Le ML, Koizumi K, Esser C, Janicki H, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Faseb J* 18(12):1450-2, 2004.
31. Yoshimura T, Sonoda KH, Sugahara M, Mochizuki Y, Enaida H, Oshima Y, et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS One* 4(12):e8158, 2009.
32. Abcouwer SF. Müller Cell-Microglia Cross Talk Drives Neuroinflammation in Diabetic Retinopathy. *Diabetes* 66(2):261-3, 2017.
33. Sorrentino FS, Allkabet M, Salsini G, Bonifazzi C, Perri P. The importance of glial cells in the homeostasis of the retinal microenvironment and their pivotal role in the course of diabetic retinopathy. *Life Sci* 162:54-9, 2016.
34. Elahy M, Baidur-Hudson S, Cruzat VF, Newsholme P, Dass CR. Mechanisms of PEDF-mediated protection against reactive oxygen species damage in diabetic retinopathy and neuropathy. *J Endocrinol* 222(3):R129-39, 2014.
35. Yokomizo H, Maeda Y, Park K, Clermont AC, Hernandez SL, Fickweiler W, et al. Retinol binding protein 3 is increased in the retina of patients with diabetes resistant to diabetic retinopathy. *Sci Transl Med* 11(499), 2019.
36. Fickweiler W, Park H, Park K, Mitzner MG, Chokshi T, Boumenna T, et al. Elevated Retinol Binding Protein 3 concentrations are associated with decreased vitreous inflammatory cytokines, VEGF, and Progression of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 45(9):2159-62, 2022.
37. Tien T, Zhang J, Muto T, Kim D, Sarthy VP, Roy S. High Glucose Induces Mitochondrial Dysfunction in Retinal Müller Cells: implications for Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58(7):2915-21, 2017.
38. Sasaki M, Ozawa Y, Kurihara T, Kubota S, Yuki K, Noda K, et al. Neurodegenerative influence of oxidative stress in the retina of a murine model of diabetes. *Diabetologia* 53(5):971-9, 2010.
39. Bogdanov P, Simó-Servat O, Sampedro J, Solà-Adell C, Garcia-Ramírez M, Ramos H, et al. Topical Administration of Bosentan Prevents Retinal Neurodegeneration in Experimental Diabetes. *Int J Mol Sci* 19(11), 2018.
40. Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, Kok PH, Jeong W, Demirkaya N, et al. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 113(19):E2655-64, 2016.
41. Lopes de Faria JM, Russ H, Costa VP. Retinal nerve fibre layer loss in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy. *Br J Ophthalmol* 86(7):725-8, 2002.
42. van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, Stehouwer M, Garvin MK, Sonka M, et al. Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53(6):2715-9, 2012.