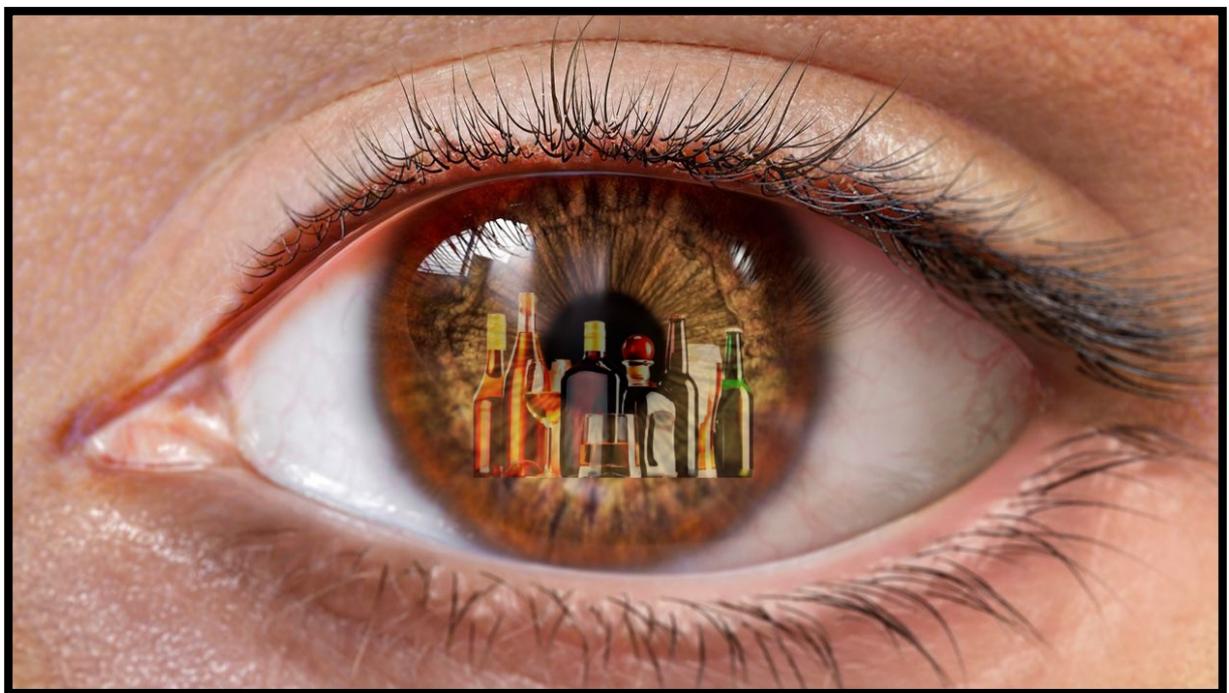




FISIOPATOLOGÍA OCULAR ASOCIADA AL CONSUMO DE ALCOHOL. PAPEL DE LOS ANTIOXIDANTES COMO PREVENTIVOS



Victoria Mazuelos del Toro



FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Fisiología
Doble Grado en Farmacia y en Óptica y Optometría

FISIOPATOLOGÍA OCULAR ASOCIADA AL CONSUMO DE ALCOHOL. PAPEL DE LOS ANTIOXIDANTES COMO PREVENTIVOS

Trabajo Fin de Grado
Revisión Bibliográfica

Victoria Mazuelos del Toro
Tutora: Dra. Olimpia Carreras Sánchez

En Sevilla, a Junio, de 2021

Resumen

El alcohol es una sustancia psicoactiva mundialmente conocida y consumida, aunque actualmente ha habido una disminución de dicho consumo durante la pandemia por Covid-19. El metabolismo del etanol a nivel hepático ocasiona severas consecuencias en el organismo, no solo en el hígado, sino en la mayoría de los órganos corporales, entre los que se encuentra el ojo. De entre todos los efectos perjudiciales que el alcohol genera en el sistema visual destacan alteraciones transitorias como una reacción pupilar más lenta, diplopía o congestión ocular, sin embargo, también es responsable de ciertas patologías como son el síndrome del ojo seco, degeneración macular asociada a la edad, cataratas, glaucoma y retinopatía diabética.

Si bien, el principal mecanismo fisiopatológico por el que el alcohol perjudica al sistema visual es el estrés oxidativo, que implica un desequilibrio en el balance entre las especies reactivas de oxígeno (ERO) y las defensas antioxidantes. Y son las ERO las que en mayor proporción se producen como resultado de la ingestión de alcohol, y las que fundamentalmente afectan a las distintas estructuras del ojo. Así pues, es posible afirmar que la presencia de estos oxidantes es la principal causa de las enfermedades anteriormente mencionadas, aunque también habrá otros procesos que asimismo influirán. Por este motivo, se puede considerar que el uso de determinados antioxidantes como la luteína y zeaxantina, las antocianinas y las vitaminas A, C y E, juegan un papel fundamental en la prevención de dichas patologías.

En cualquier caso, la controversia que existe frente a si el alcohol es verdaderamente perjudicial para la salud ocular o si los antioxidantes retrasan la aparición de las enfermedades mencionadas no se ha de despreciar y, por ello, es esencial seguir haciendo más estudios e investigaciones que ahonden en cómo el alcohol perjudica al órgano de la visión.

Palabras clave: alcohol, estrés oxidativo, patologías oculares, antioxidantes.

Abstract

Alcohol is a worldwide known and consumed psychoactive substance, though a decrease in its consumption has been observed during the Covid-19 pandemic. Ethanol metabolism in the liver produces severe consequences not only in this organ, but also in the majority of organs in the human body including the eye. Among all the harmful effects generated by alcohol in the visual system, temporary alterations such as a slower pupillary reaction, diplopia or eye congestion are noteworthy. Furthermore, it also triggers certain pathologies including dry eye syndrome, age-related macular degeneration, cataracts, glaucoma and diabetic retinopathy.

However, the main pathophysiological mechanism by which alcohol damages the visual system is oxidative stress, which implies an unbalance between the reactive oxygen species (ROS) and the antioxidant defenses. In fact, ROS are produced as a result of the consumption of alcohol and are the ones mainly affecting the different structures of the eye. This, therefore, suggests that such oxidizing agents are the primary cause of the diseases mentioned earlier, although there are other processes that will also have an impact on their development. Consequently, the use of certain antioxidants such as lutein and zeaxanthin, anthocyanins and vitamins A, C and E, can be considered to play a fundamental role in the prevention of such pathologies.

In conclusion, the existing controversy around whether alcohol is a truly harmful substance for the eye or whether antioxidants delay the appearance of the aforementioned diseases should not be disregarded and, therefore, it is essential to continue investigating in order to delve into how alcohol harms the main organ of the visual system.

Keywords: alcohol, oxidative stress, ocular pathologies, antioxidants.

ÍNDICE

1. Introducción	6
1.1 Definición de alcohol.....	7
1.2 Prevalencia del consumo de alcohol en España	7
1.3 Alcohol: generalidades.....	10
1.4 Metabolismo del alcohol.....	10
1.5 Efectos del alcohol sobre el estado de salud ocular.....	13
1.6 Antioxidantes.....	14
2. Objetivos	15
3. Metodología	16
4. Resultados y discusión	17
4.1 Síndrome de Ojo Seco (SOS)	17
4.2 Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE).....	19
4.3 Glaucoma	21
4.4 Cataratas.....	23
4.5 Retinopatía diabética (RD).....	25
4.6 Papel de los antioxidantes como preventivos.....	27
4.6.1 Carotenoides: luteína y zeaxantina	28
4.6.2 Polifenoles: antocianinas	29
4.6.3 Vitaminas: A, C y E	30
5. Conclusiones	32
6. Bibliografía	33

1. Introducción

La visión suele considerarse el más importante de los sentidos y el que la mayoría de las personas temen perder. A menudo se piensa que es el sentido clave que permite a una persona trabajar y funcionar de manera independiente. De hecho, se siguen haciendo esfuerzos considerables para combatir la pérdida de visión, ya que las enfermedades oculares que causan ceguera son muy frecuentes con una población cada vez más envejecida como la de hoy en día (Awwad et al., 2017).

El ojo humano es un sistema óptico formado por un conjunto de estructuras que se encargan de conducir y transmitir la luz que entra a través de la córnea hasta la retina. Allí se localiza la fovea, una invaginación en la que se perfecciona el enfoque de los detalles finos de las imágenes, lo que permite leer, discriminar bien los colores y percibir la visión en profundidad (Kolb et al., 2020). En su conjunto, la retina se puede imaginar como una pantalla sobre la que se forma la imagen y es donde se produce el procesamiento neurofisiológico de la información visual; posteriormente, a través del nervio óptico y las vías nerviosas, se transmite la señal sensitiva hasta la corteza visual primaria situada en el lóbulo occipital donde se interpreta finalmente dicha información.

Los ojos son las ventanas que tienen los animales para conectarse con el mundo exterior, para captar la forma, el tamaño, el color y los detalles del conjunto de componentes y estímulos del entorno, y todos estos datos son percibidos de forma diferente creando sentimientos, sensaciones y emociones que resultan de lo que a cada sujeto le parezca más o menos atractivo, interesante o llamativo. Y entre estos componentes del entorno se encuentra el alcohol, una sustancia universalmente conocida y consumida, y no solo en la población adulta, sino cada vez más por los jóvenes. De hecho, entre los adolescentes es la droga tóxica más usada, siendo el consumo intermitente en forma de “binge drinking” o como es comúnmente llamado “botellón”, el patrón de consumo más preocupante tanto desde el punto de vista clínico como de salud pública (Ojeda et al., 2017).

1.1 Definición de alcohol

En el diccionario de la Real Academia Española (RAE) se incluyen varias definiciones de la palabra “alcohol” y entre todas, según el contexto, es conveniente destacar la que explica concretamente el alcohol etílico como un líquido incoloro, inflamable y soluble en agua, que se obtiene de la fermentación de productos naturales ricos en hidratos de carbono, componente fundamental de las bebidas alcohólicas y que tiene, además, múltiples aplicaciones en la industria.

Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define y estudia el alcohol desde la perspectiva social, económica y sanitaria refiriéndose al mismo como una sustancia psicoactiva con propiedades causantes de dependencia que se ha utilizado ampliamente en muchas culturas durante muchos siglos.

Además, destaca datos y cifras de interés tales como que el uso nocivo de alcohol es un factor causal en más de 200 enfermedades y trastornos; que en general, el 5,1% de la carga mundial de morbilidad es atribuible al consumo del alcohol, calculado en términos de la esperanza de vida ajustada en función de la discapacidad (EVAD); y que cada año se producen 3 millones de muertes en el mundo debido al consumo nocivo de alcohol, lo que representa un 5,3% de todas las defunciones (OMS, 2018).

1.2 Prevalencia del consumo de alcohol en España

Según la encuesta realizada por el Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones, OEDA-COVID 2020, para evaluar las modificaciones en los patrones de consumo de alcohol y otras sustancias psicoactivas, así como de comportamientos de potencial adictivo en la población general española, se han detectado cambios en estas adicciones durante el transcurso de la pandemia por Covid-19 (OEDA, 2020).

La información recogida corresponde a 7.886 encuestas en población de 15 a 64 años durante el periodo comprendido entre el 10 de noviembre y el 3 de diciembre de 2020. En lo que respecta al consumo de bebidas alcohólicas, la prevalencia durante los meses previos a la pandemia (antes de marzo de 2020), fue del 62%, con diferencias según sexo, siendo mayor el consumo en hombres que en mujeres. Dichos valores sufrieron una

disminución estadísticamente significativa, siendo del 57,3% en el total de la población entrevistada (figura 1).

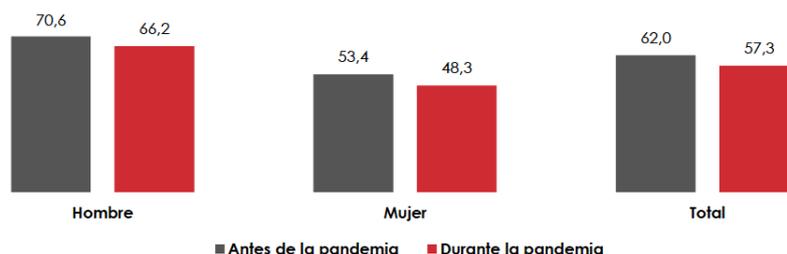


Figura 1. Prevalencia del consumo de bebidas alcohólicas antes y durante la pandemia por Covid-19 en la población de 15 a 64 años, según sexo (%). España 2020. Imagen tomada de OEDA.

Diferenciado por edad, se observa que hay una disminución general del consumo de alcohol durante la pandemia, siendo más llamativa la disminución en los grupos más jóvenes (figura 2).

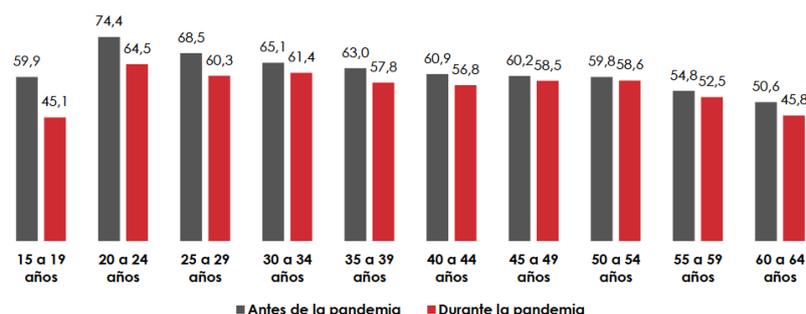


Figura 2. Prevalencia del consumo de bebidas alcohólicas antes y durante la pandemia por Covid-19 en la población de 15 a 64 años, según edad (%). España, 2020. Imagen tomada de OEDA.

Con respecto a los cambios en el patrón de consumo de alcohol, cabe señalar que un 7,1% dice haber abandonado el consumo durante la pandemia, en cambio, un 2,3% indica haber empezado a consumirlo. Concretamente, un 3,3% refiere haber aumentado el consumo, un 30,1% haber mantenido el mismo que antes de la pandemia y alrededor de un 21,6% dice haber disminuido las cantidades del alcohol ingeridas. Según el sexo, se aprecia una gran diferencia entre los hombres y mujeres que no consumían alcohol antes de la pandemia, siendo mayor el porcentaje en mujeres. También se observa un mayor porcentaje de mujeres que de hombres que han abandonado el consumo de bebidas alcohólicas, sin embargo, hay una mayor proporción de hombres que mantuvieron su consumo o lo disminuyeron (figura 3a).

Asimismo, cabe destacar que los cambios en los patrones de consumo de alcohol en función de la edad son más acusados en la población más joven, que es la que presenta una mayor tasa de abandono y de reducción del consumo (figura 3b).

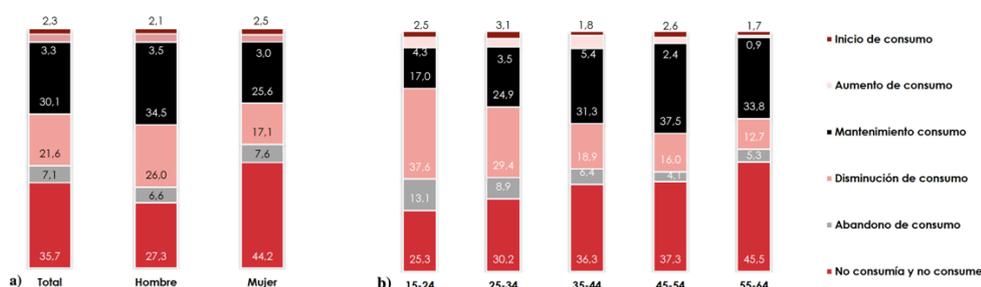


Figura 3. Cambios en el patrón del consumo de alcohol durante la pandemia por Covid-19 en la población de 15 a 64 años, según a) sexo (%) y b) edad (%). España, 2020. Imagen tomada de OEDA.

Analizando las borracheras, los datos revelan una disminución estadísticamente significativa durante la pandemia en ambos sexos, pasando del 17,2% antes de la pandemia al 9,7% en el total de la población encuestada durante la pandemia Covid-19 (figura 4).

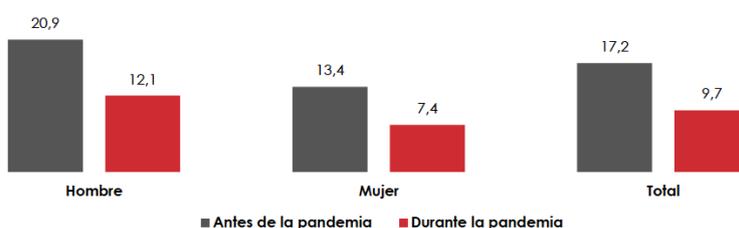


Figura 4. Prevalencia de borracheras antes y durante la pandemia por Covid-19 en la población de 15 a 64 años, según sexo (%). España, 2020. Imagen tomada de OEDA.

Finalmente, valorando el consumo de alcohol de riesgo, los resultados obtenidos señalan que, durante la pandemia, el 16% de la población de 15 a 64 años encuestada realizó un posible consumo de riesgo de alcohol, siendo, según sexo, mayor en hombres que en mujeres (figura 5).

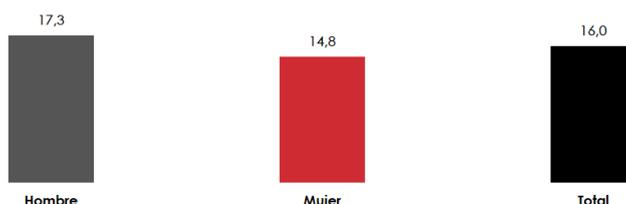


Figura 5. Prevalencia del consumo de riesgo de alcohol durante la pandemia por Covid-19 en la población de 15 a 64 años, según sexo (%). España, 2020. Imagen tomada de OEDA.

En general, en la población de 15 a 64 años, se observa una disminución en el consumo de bebidas alcohólicas en ambos sexos y en todos los grupos de edad durante la pandemia por Covid-19.

1.3 Alcohol: generalidades

Como es sabido, el alcohol etílico es consumido principalmente vía oral. Tras ser ingerido, la absorción tiene lugar casi por completo en el tracto digestivo – el 20% en el estómago y el 80% en el intestino delgado. Sólo el 2% del alcohol es eliminado por los riñones o los pulmones en condiciones normales, aunque puede alcanzar hasta un 10% si la cantidad ingerida es muy alta. En ayunas, el 80-90% del etanol ingerido se absorbe en 30-60 minutos después del consumo. El volumen, el tipo y la concentración de alcohol, además de la presencia o ausencia de alimentos y el tiempo requerido en tomar la bebida, son los principales factores que influyen en el vaciamiento gástrico. La velocidad de vaciamiento gástrico en el intestino delgado se considera el principal factor para determinar la tasa de absorción de alcohol ingerido entre individuos en diferentes circunstancias (Paquot, 2019).

1.4 Metabolismo del alcohol

Aunque el hígado es el principal órgano donde se produce la metabolización del alcohol, este también puede ser degradado en pequeñas cantidades por la mucosa gástrica, que contiene alcohol deshidrogenasa (ADH), en un proceso conocido como metabolismo del primer paso. En el hígado, tres enzimas diferentes son capaces de metabolizar el etanol hasta acetaldehído y estas están localizadas en tres compartimentos celulares diferentes: la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) localizada en el citosol, el sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS) situado en el retículo endoplásmico y la enzima catalasa situada en el peroxisoma (Teschke, 2018).

La ADH es la responsable del 80% del metabolismo del etanol (Pérez-Ponce et al., 2017). El segundo sistema que interviene es el MEOS, basado en los citocromos P450 y en particular en el CYP2E1. En condiciones normales, CYP2E1 representa del 3% al 10% de la oxidación del etanol, pero este sistema se activa en condiciones de alto consumo de alcohol. El tercer sistema, la catalasa, es una enzima reguladora del metabolismo no

oxidativo del alcohol y es útil como biomarcador del consumo crónico. Esta vía es la responsable de menos del 2% del metabolismo del alcohol ingerido (Solís, et al., 2020).

En cualquier caso, en primer lugar, el etanol es oxidado hasta acetaldehído, que es altamente tóxico. Aunque el primer paso en el metabolismo del alcohol es reversible, el acetaldehído es normalmente metabolizado rápidamente. En el segundo paso, el acetaldehído entra en la mitocondria donde es oxidado dando lugar a acetato y agua. Este proceso es facilitado por la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH) mitocondrial (figura 6). En ambos pasos, el dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD^+) es esencial para aportar la energía necesaria para la conversión, que se hace posible cuando el NAD^+ es transformado en $\text{NADH} + \text{H}^+$ (Verster et al., 2019).

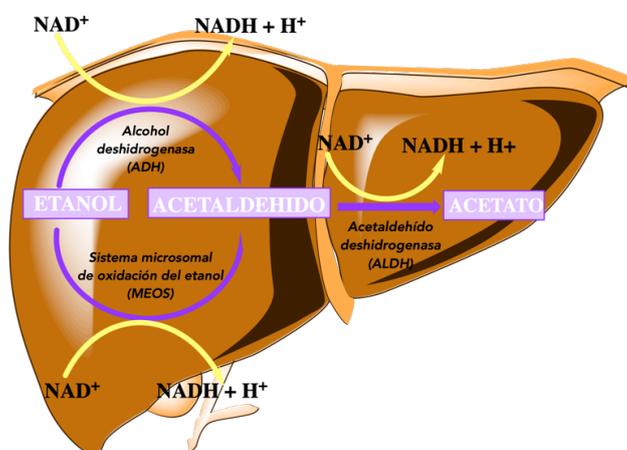


Figura 6. Vías más significativas del metabolismo hepático del alcohol a acetaldehído y del acetaldehído a acetato. Imagen modificada de Teschke, 2018.

Por tanto, los productos finales de esta reacción son acetaldehído, acetato y altos niveles de NADH; el NADH interfiere con el transporte de ácidos grasos libres y facilita la formación de ácidos grasos esterificados (Solís et al., 2020).

El acetato, que es el principal producto de la oxidación del etanol, interviene en el metabolismo energético, en la regulación del metabolismo, y es convertido en acetilCoA por la enzima acetilCoA sintetasa. En la mitocondria, el acetilCoA se incorpora principalmente en el ciclo de Krebs o ciclo del ácido cítrico donde es oxidado, pero a nivel celular también se utiliza para acetilar proteínas, alterando la actividad de ciertas enzimas y, a través de la acetilación de las histonas, la expresión de los genes (Wilson, Matschinsky, 2020).

El metabolismo del alcohol provoca severas consecuencias, no solo a nivel hepático, sino en multitud de tejidos del organismo. Es más, se han identificado varios mecanismos fisiopatológicos como factores causantes de las lesiones tisulares y orgánicas derivadas del consumo excesivo de alcohol, entre ellos la generación de acetaldehído, la formación de aductos, la lesión mitocondrial, las alteraciones de la membrana celular y el estrés oxidativo (figura 7) (Molina y Nelson, 2018).

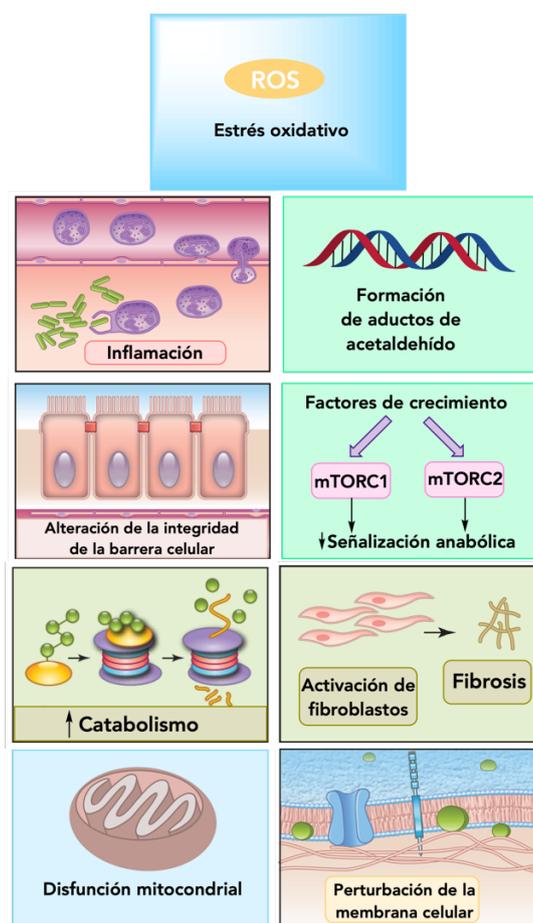


Figura 7. Mecanismos por los que el alcohol produce daños tisulares. Imagen modificada de Molina y Nelson, 2018.

El estrés oxidativo se refiere a un desequilibrio entre la producción de especies reactivas y las defensas antioxidantes. Una definición más amplia lo describe como “un desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes a favor de los oxidantes, lo que desemboca en una alteración de la señalización y del control redox y/o en un daño molecular”. Las especies reactivas (oxidantes) son sustancias químicas que contienen oxígeno (especies reactivas de oxígeno, ERO) o nitrógeno (especies reactivas de nitrógeno, ERN). Las ERO son las más extensamente estudiadas, algunas son radicales libres, por ejemplo, el radical

hidroxilo, el radical superóxido, etc., mientras que otras no son radicales, por ejemplo, el peróxido de hidrógeno, el ácido hipocloroso, etc. (Ore y Akinloye, 2019).

Los mecanismos que producen ERO en los órganos incluyen mecanismos no enzimáticos, como el mal funcionamiento de la cadena de transporte electrónica de las mitocondrias y mecanismos enzimáticos que implican enzimas como las NADPH oxidasas y la CYP2E1. La enzima CYP2E1 es de especial interés en lo que se refiere al daño producido por el etanol, ya que, en el consumo crónico del mismo, el organismo, además de la ADH, utiliza la CYP2E1 del hígado y de los riñones para su metabolismo. Esta inducción masiva en los riñones resulta en un estrés oxidativo que modifica los fosfolípidos de las membranas celulares. Estos fosfolípidos modificados pueden, a su vez, activar células inmunitarias como los neutrófilos, que agravan aún más el estrés oxidativo, promoviendo así un círculo vicioso (Varga et al., 2017).

De hecho, altos niveles de ERO pueden ser letales para las células. Además de modificaciones en los lípidos celulares, también se ven alteradas las proteínas y el ADN. Las proteínas son las biomoléculas más frecuentemente afectadas por la oxidación y se cree que son el principal objetivo de las ERO. Los niveles elevados de ERO pueden causar la modificación postraduccional de la cisteína, la selenocisteína, la metionina y la histidina. También, el estrés oxidativo es el responsable de alteraciones epigenéticas, como la hipometilación del ADN, que promueve la inestabilidad genómica y la activación de protooncogenes, así como el silenciamiento de genes debido a la hipermetilación del promotor de genes supresores de tumores (Simioni et al., 2018).

1.5 Efectos del alcohol sobre el estado de salud ocular

En definitiva, se produce un estrés oxidativo que deriva en una serie de reacciones que afectan a los distintos componentes celulares y del organismo dando lugar a diversas alteraciones, desórdenes y enfermedades. Y, entre estas consecuencias, se encuentran los efectos producidos en el ojo. Estos efectos dependerán de si el consumo de alcohol es agudo o crónico. Por un lado, la ingesta a corto plazo produce dilatación de las pupilas, una reacción pupilar más lenta, diplopía, alteración de la visión nocturna, disminución de la sensibilidad al contraste, ojos congestionados, espasmos palpebrales por ingesta excesiva y nistagmo (Dhingra et al., 2019).

Mientras que el consumo crónico puede dar lugar a importantes patologías oculares, como son el **síndrome de ojo seco (SOS)**, la **degeneración macular asociada a la edad (DMAE)**, las **cataratas**, el **glaucoma** y la **retinopatía diabética (RD)**, que son derivadas fundamentalmente del estrés oxidativo ocasionado.

Todo ello está relacionado con que los tejidos oculares son muy sensibles a los efectos de los radicales libres oxigenados que causan el estrés oxidativo, sobre todo en el cristalino y la retina por ser extremadamente ricos en lípidos poliinsaturados. Pero ello no significa que sean perjudiciales «per se» para nuestra salud. El objetivo es encontrar un equilibrio que consiga la cantidad adecuada de radicales libres en nuestro organismo. La única forma es aportando moléculas llamadas antioxidantes (Giaquinta Aranda et al., 2017).

1.6 Antioxidantes

Los antioxidantes son definidos como sustancias que, cuando están presentes en concentraciones bajas en comparación con un compuesto oxidable (por ejemplo, ADN, proteínas, lípidos o carbohidratos), retrasan o previenen el daño causado por la presencia de ERO (Bouayed y Bohn, 2016).

Por tanto, los antioxidantes pueden contrarrestar los radicales libres y neutralizar los oxidantes. El sistema antioxidante endógeno consiste en **antioxidantes enzimáticos** como la enzima superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT), la glutatión peroxidasa (GPx) y las tiorredoxinas (Trx); en **antioxidantes hidrofílicos** como el urato, ascorbato, glutatión y flavonoides; en **antioxidantes lipofílicos** como el tocoferol, carotenoides y ubiquinol. Los antioxidantes también se pueden clasificar según la fuente de la que procedan incluyendo los de **síntesis endógena**, como las enzimas, y las moléculas pequeñas y los de **origen exógeno** como los antioxidantes fenólicos, los carotenoides, las vitaminas y los minerales (figura 8) (He et al., 2017).

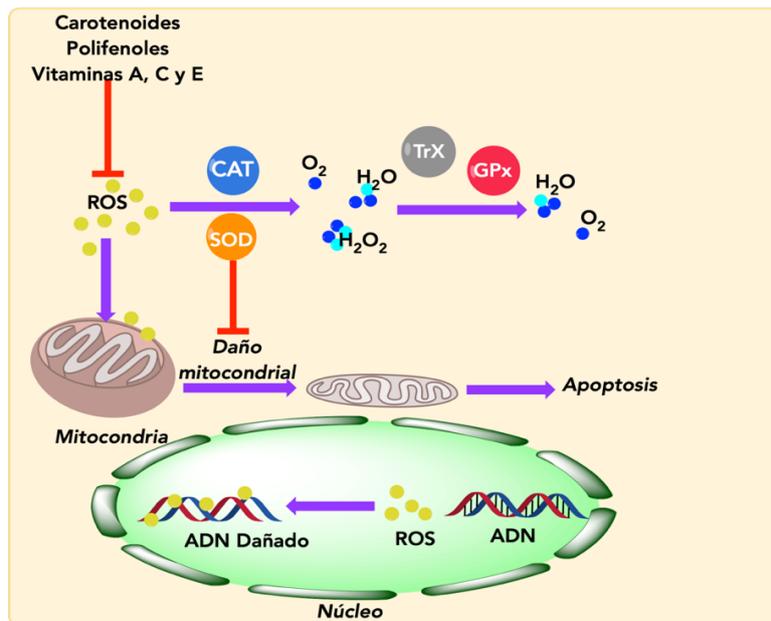


Figura 8. Producción de especies reactivas de oxígeno y papel de los antioxidantes. Imagen modificada de He et al., 2017.

2. Objetivos

El consumo de alcohol genera, en la mayoría de los casos, efectos negativos en los distintos tejidos, órganos y sistemas corporales. Es crucial, por tanto, estudiar las consecuencias que el mismo tiene en el sistema visual y más concretamente en cada una de las estructuras que lo componen.

Por ello, el **objetivo principal** de la presente revisión es reconocer los mecanismos por los que el alcohol ocasiona alteraciones en el órgano de la visión, qué enfermedades oculares se producen debido al consumo del mismo, así como determinar qué antioxidantes pueden participar en la prevención de dichas enfermedades.

Para conseguirlo y una vez identificadas las patologías que se pueden desarrollar, es necesario exponer los siguientes **objetivos parciales**:

- Definir cada una de estas enfermedades, los signos y síntomas, tipos, factores de riesgo y su patogénesis.
- Analizar cuál de los mecanismos fisiopatológicos derivados del consumo de alcohol se relaciona concretamente con la enfermedad en cuestión.
- Establecer cómo los antioxidantes seleccionados protegen y frenan la progresión de dichas afecciones oculares.

3. Metodología

Para llevar a cabo esta revisión bibliográfica se procedió a realizar una búsqueda sistemática de artículos e informes científicos, libros y textos electrónicos centrados en el alcohol, el efecto del mismo sobre la salud visual y consecuentemente, las patologías oculares relacionadas.

En primer lugar, se consideró fundamental definir el alcohol según la RAE y la OMS para después, valorar la prevalencia según la encuesta OEDA-COVID 2020. A continuación, se realizó una exploración de estudios originales consultando distintas bases de datos para lo que se utilizó como portal de acceso a la información la página web de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla. Principalmente, se hizo uso de PubMed, MEDLINE® y Scopus, mediante las ecuaciones de búsqueda: “Alcohol” AND “Eye” AND “Pathophysiology”, además de especificar en cada caso la enfermedad concreta: “Dry Eye”, “Age-related Macular Degeneration”, “Glaucoma”, “Cataract”, “Diabetic Retinopathy” y al final, se incluyó: “Antioxidants”.

Aunque no se limitó la búsqueda por tipo de documento, sí se estableció como límite la fecha de publicación de 2015 a 2021, siempre procurando que la publicación en cuestión fuera lo más actual posible, y el idioma (español, inglés y francés).

Para efectuar la elección o el desestimo de los estudios se leyeron los respectivos abstracts y, aquellos que contenían información aparentemente útil, se analizaron exhaustivamente con el fin de decidir si contenían datos a incluir en la presente revisión. Fundamentalmente, se seleccionó todo artículo que contuviese información sobre el metabolismo del alcohol, sus efectos en la salud ocular y se concretó en cada una de las enfermedades en las que se encontró relación: definición, signos, síntomas, tipos, factores de riesgo y fisiopatología asociada al consumo de alcohol, y, por último, el papel de los antioxidantes en las respectivas patologías.

En lo que respecta a las figuras e imágenes incluidas, recalcar que cada una de ellas se han extraído de los respectivos estudios científicos, adaptando y modificando algunas propiamente con programas informáticos como ChemDraw y Canva.

Finalmente, señalar que, con todos los artículos e informes científicos, libros y textos electrónicos se configuró la bibliografía, ordenando las respectivas referencias alfabéticamente siguiendo el estilo o normas de Vancouver.

4. Resultados y discusión

4.1 Síndrome de Ojo Seco (SOS)

El ojo seco se ha convertido en la enfermedad de la superficie ocular más común en todo el mundo. El International Dry Eye Workshop (DEWS) -Taller Internacional de Ojo Seco- lo define como una enfermedad multifactorial de la lágrima y de la superficie ocular que provoca síntomas de malestar, alteraciones visuales e inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial en la superficie ocular. La teoría más aceptada sobre la fisiopatología del ojo seco es el concepto de unidad funcional lagrimal (UFL) que comprende la superficie ocular (córnea, conjuntiva y glándulas de Meibomio), las glándulas lagrimales y la red neural que las conecta, y se reconoció el SOS como una alteración de la UFL (Zhang et al., 2017).

Los síntomas del SOS pueden dividirse en dos categorías: disestesias/dolor y los relacionados con la visión. Las disestesias asociadas con el SOS normalmente se describen como sequedad, pero también pueden incluir ardor, dolor y sensibilidad. Estos síntomas pueden ocurrir espontáneamente o ser provocados por el viento y la luz. Los relacionados con la visión pueden manifestarse como visión borrosa o fluctuante (figura 9). Por otro lado, los signos clínicos suelen dividir el ojo seco en dos categorías principales: ojo seco acuoso-deficiente y ojo seco evaporativo, que pueden ir acompañados de inflamación de la superficie ocular y de una osmolaridad lagrimal elevada o inestable (Kim et al., 2021).

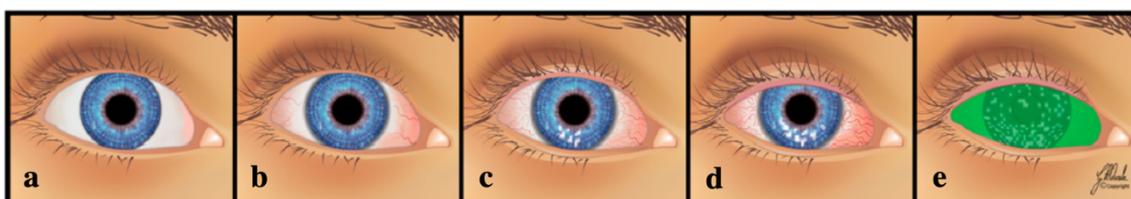


Figura 9. Cuatro estadios del SOS: a) ojo sano, b) molestia ocular leve y temporal, c) dolor crónico y grave con deterioro de la función visual, d) SOS grave con enrojecimiento bulbar y e) SOS grave con filamentos y heridas corneales (teñidas con fluoresceína). Imagen tomada de Yazdani et al., 2019.

El SOS es una alteración común en la población, asociada a la edad y al género femenino, así como a factores externos como el porte prolongado de lentes de contacto, el uso de aires acondicionados y también a ocupaciones como la agricultura, trabajos al aire libre en general o con pantallas de visualización de datos. Otros factores de riesgo asociados son la etnia afroamericana, enfermedades como la diabetes, condiciones autoinmunes, artritis no inflamatoria, alteraciones tiroideas, apnea del sueño y trastornos de estrés postraumático (Ben-Eli et al., 2019).

Existe polémica sobre si el consumo del alcohol afecta al SOS o no. Algunas investigaciones determinan que la prevalencia de cualquier grado de gravedad de ojo seco es superior en actuales y antiguos consumidores que en los no consumidores de alcohol, por lo que establecen el alcohol como factor de riesgo (Graue-Hernández et al., 2018); otros estudios en los que se investigaron si parámetros de estilo de vida, como el consumo de alcohol, guardan relación con ciertas enfermedades oculares, afirman que este sí se puede relacionar con otras afecciones oculares, pero no con el SOS (Reitmer et al., 2017); otros alegan que el nivel de evidencia es poco claro (Ginés, 2015) y otros defienden que el etanol es detectado en las lágrimas y disminuye la película lagrimal, altera la estructura de la misma, aumenta su osmolaridad, induce un aumento de la expresión de citoquinas inflamatorias y una deficiencia de la vitamina A y la combinación de todos estos factores conducen al padecimiento de SOS (Dhingra et al., 2019).

Ante esta realidad, el aumento de los niveles de etanol en las lágrimas después del consumo de alcohol podría desencadenar directamente el desarrollo del SOS. Además, el alcoholismo crónico podría inducir la deficiencia de vitamina A al influir en el almacenamiento de retinol en el hígado. Y la ausencia de vitamina A causar una pérdida significativa de células caliciformes y conducir a un aumento de la queratinización epidérmica y a una metaplasia escamosa de las membranas mucosas de la córnea y conjuntiva, lo cual es el origen y desarrollo del SOS. Por tanto, la deficiencia de vitamina A secundaria a la desnutrición por alcoholismo es otra de las principales causas de SOS en bebedores (You et al., 2016).

4.2 Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE)

La DMAE es una enfermedad ocular altamente invalidante y progresiva que se caracteriza por la aparición de lesiones degenerativas en un área de la retina conocida como mácula. A escala mundial, es la tercera causa de discapacidad visual precedida por los errores de refracción no corregidos y por las cataratas. En España, la DMAE es la primera causa de ceguera legal, concretamente, se ha estimado que afecta aproximadamente a 700.000 personas, y que hasta 3.000.000 de personas se encuentran en riesgo de padecerla (Laboratorio Novartis, 2020).

De hecho, debido al aumento de la esperanza de vida y la exposición a factores de riesgo ambientales, además de factores metabólicos, funcionales y genéticos, se espera que la incidencia de la DMAE aumente. Este proceso multifactorial provoca importantes cambios en la estructura macular que definen las manifestaciones de la enfermedad (Kniggendorf et al., 2020).

Con el paso de los años, se produce la pérdida de células del Epitelio Pigmentario de la Retina (EPR) y de receptores de amplias zonas de la mácula. La DMAE se caracteriza por la presencia de depósitos extracelulares, conocidos como drusas que se acumulan entre la membrana de Burch y el EPR (figura 10). En muestras de drusas aisladas de pacientes con DMAE se han encontrado productos finales de glicación avanzada (AGE) y aductos de carboxietil pirrol (producidos por la modificación oxidativa de los ácidos grasos en los fotorreceptores) y el hecho de que estén presentes estas moléculas sustenta el concepto de que el estrés oxidativo desempeña un papel importante en la patogénesis y progresión de la enfermedad (Belleza, 2018).

Estos cambios se consideran las etapas tempranas/intermedias de la DMAE. En las etapas más avanzadas, se pueden distinguir dos clases: la forma seca denominada atrofia geográfica (muerte celular) y la forma húmeda o exudativa denominada DMAE neovascular provocada por el crecimiento anormal de vasos sanguíneos debajo de la retina (DeAngelis et al., 2017).

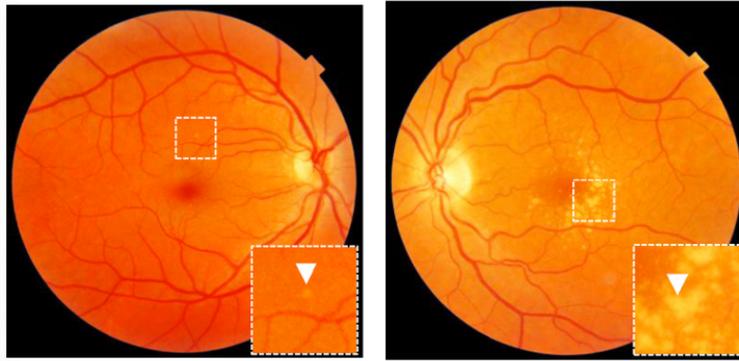


Figura 10. Presencia de drusas en el fondo de ojo de paciente con DMAE. Imagen tomada de Heesterbeek et al., 2020.

Como ya se ha mencionado, la edad es el principal factor de riesgo de esta enfermedad, pero hay otros que están relacionados con la progresión de la DMAE. Entre ellos destaca el sexo que, aunque es común tanto en hombres como en mujeres, varios estudios demuestran que en mujeres la prevalencia es mayor. También cabe señalar otros factores relacionados como la raza, el tabaco, el Índice de Masa Corporal (IMC), la actividad física, la exposición al sol y la existencia de comorbilidades. Además, se ha de destacar que la dieta mediterránea presenta un papel preventivo y retrasa la progresión de la DMAE (Heesterbeek et al., 2020).

Con respecto a la posibilidad de si el desarrollo de DMAE se puede ver influenciado o no por el consumo de alcohol, recientes revisiones sistemáticas tratan de aunar los datos de diferentes colecciones de estudios para así poder evaluarlos. Cabe destacar un estudio sistemático que determina que las dietas con alto índice glucémico y con un consumo mayor de dos unidades de bebida estándar (UBE; 1 UBE/día =10g de alcohol) presentan una elevada asociación con la DMAE. En este caso, mediante la interpretación de estudios de cohortes, se determina que un consumo mayor o igual a 20g de alcohol/día (2 UBE/día) se asocia con un 21% de probabilidades de desarrollar DMAE en sus estadios más tempranos, aunque no está relacionado estadísticamente con los más avanzados (Chapman et al., 2019).

Por otro lado, en una compilación de 12 estudios de cohortes prospectivos se observa un significativo aumento del riesgo de padecer DMAE en los grupos con mayor consumo de alcohol, siendo el riesgo un 20% superior en los grupos de mayor consumo que en los de menor (1-2 UBE/día vs. <1 UBE/día) (Dinu et al., 2019). Y para remarcar esta relación,

otro estudio de cohortes determina que el consumo elevado de alcohol está significativamente asociado con la prevalencia y la incidencia de DMAE temprana (Gopinath et al., 2017).

Todos ellos establecen la contribución del etanol, además de otros productos alimenticios y hábitos de vida, en los mecanismos fisiopatogénicos de la enfermedad, en el estrés oxidativo, la inflamación, disfunción endotelial y aumento de los niveles de lípidos en sangre. Y es el estrés oxidativo el que, desde hace tiempo, se considera como el principal influyente sobre el EPR en la fisiopatología de la DMAE (Datta et al., 2017). De ahí el hecho de que el elevado consumo de alcohol, el cual provoca estrés oxidativo, intervenga en el desarrollo de la enfermedad. Esto es por la generación de ERO debido a la presencia en la retina de un elevado contenido de oxígeno, ácidos grasos poliinsaturados, moléculas fotosensibles (rodopsina y lipofuscina) y la iluminación sobre la propia retina (Aboky et al., 2020).

4.3 Glaucoma

El glaucoma es un grupo de trastornos oculares cuya característica común es la degeneración progresiva del nervio óptico, con pérdida de células ganglionares de la retina, adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina y excavación progresiva del nervio (figura 11) (Schuster et al., 2020). Entre los mecanismos patogénicos del glaucoma, el estrés oxidativo, la inflamación, la exitotoxicidad, el deterioro vascular e hipoxia, la disfunción glial y la alteración del transporte axonal son los procesos más reconocidos (Pinazo-Duran et al., 2018).

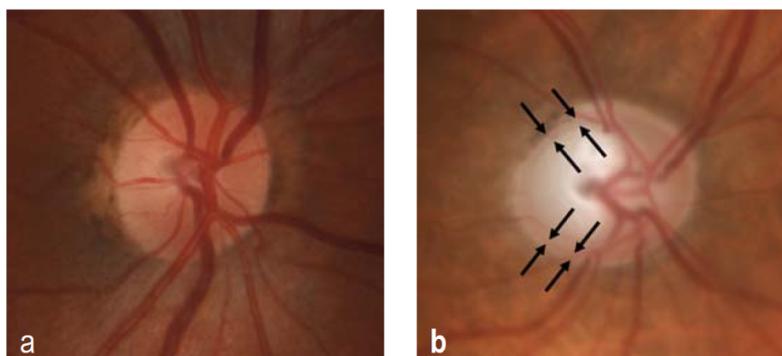


Figura 11. Imágenes del disco óptico: a) normal y b) glaucomatoso. El disco óptico en b) muestra un adelgazamiento en la zona del borde neurorretiniano (flechas negras), con una gran excavación. Imagen tomada de Schuster et al., 2020.

Esta enfermedad progresa lentamente sin síntomas obvios hasta que deriva en una pérdida irreversible del campo visual y un profundo daño del nervio óptico. De hecho, se tiende a diagnosticar tarde porque los pacientes no son conscientes de la contracción gradual de su campo visual hasta que su agudeza visual empieza a fallar (Kwon et al., 2020).

Se trata de una enfermedad multifactorial y existen varios factores que aumentan el riesgo de padecerla. La elevada presión intraocular (PIO) es el principal factor de riesgo, pero debido a que una importante proporción de pacientes con glaucoma presentan una PIO normal, es fundamental considerar otros factores como son la edad (> 40 años), raza, miopía, hipertensión, diabetes, baja presión del fluido cerebroespinal, historial familiar y el tabaco (Shinozaki y Koizumi, 2021). Sin embargo, en lo que se refiere a si el consumo de alcohol es un factor de riesgo y contribuye al desarrollo de glaucoma, no se conoce si existe una asociación positiva entre ambos.

Un estudio realizado con datos del Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) determinan que no se observaron resultados significativos con respecto a la prevalencia de glaucoma en función de la ingesta de alcohol, aunque si afirman que el consumo produce efectos sobre la PIO, pero estos dependen de la dosis y del sexo (Song et al., 2020). Es más, se ha demostrado que el alcohol reduce la PIO después de la ingestión aguda tanto en sujetos sanos como con glaucoma. El mecanismo no se conoce exactamente, pero se piensa que es secundario a cambios fisiológicos como el efecto hiperosmótico ejercido por el etanol. Este efecto se produce al inhibir el alcohol a la vasopresina, reduciendo el movimiento neto de agua en el ojo y la inhibición de las células secretoras de humor acuoso en los procesos ciliares (Al Owaifeer y Al Taisan, 2018).

Sin embargo, en el Framingham Eye Study, el consumo de alcohol se asoció con la prevalencia de glaucoma. Y en el Black Women's Health Study se demostró que el riesgo de glaucoma fue mayor en los consumidores actuales de alcohol que en los que no bebieron. Otro gran estudio transversal, realizado en Reino Unido, también informó que la ingesta frecuente de alcohol se asocia con el adelgazamiento de la capa de fibras del nervio óptico de la retina en comparación con la ingesta poco frecuente o nula de alcohol (Han et al., 2020).

Todo ello remarca la necesidad de hacer más estudios sobre si el consumo de alcohol influye en el desarrollo y/o agravamiento del glaucoma, el mecanismo por el que lo produce y si además depende directamente de la dosis, sexo o edad.

4.4 Cataratas

La catarata se puede definir, en términos generales, como cualquier opacidad del cristalino. Se ha demostrado que esto ocurre siempre que el índice de refracción del mismo varía en distancias aproximadas a la longitud de onda transmitida, lo cual puede producirse como resultado de diversos cambios en las células y proteínas que componen esta lente (Shiels y Hejtmancik, 2017).

A nivel mundial, se trata de la segunda principal causa de deterioro de la visión precedido de los errores refractivos no corregidos y, en concreto, la proporción de deterioro de la visión atribuible a las cataratas es mayor en los países de ingresos bajos y medianos que en los de ingresos altos (OMS, 2021). De hecho, en las últimas décadas, la demanda de la cirugía de cataratas ha incrementado progresivamente debido a factores como el envejecimiento de la población, la remisión de intervenciones tempranas y una mayor frecuencia de segunda cirugía ocular (Tognetto et al., 2020). Además, la OMS estima que es la segunda causa de discapacidad visual más tratada globalmente (Carr et al., 2021).

Clínicamente existen cuatro formas fundamentales de cataratas en función de la localización de la opacidad: subcapsular, cortical, nuclear y mixta (subcapsular y cortical) (Braakhuis et al., 2019). Todas ellas comparten los síntomas de visión borrosa o nublada, percepción desvaída de colores, deslumbramientos, halo alrededor de luces, mala visión nocturna y cambios frecuentes de lentes correctoras (figura 12) (Heruye et al., 2020).

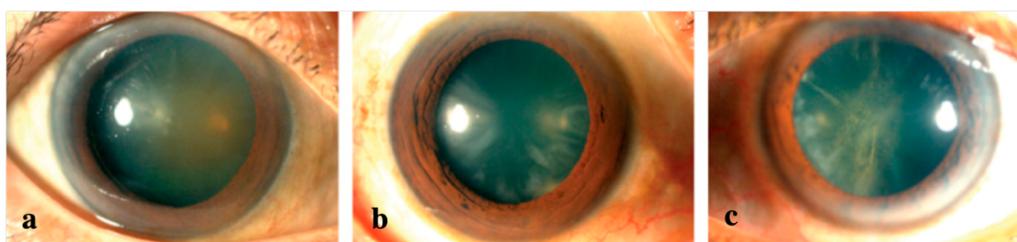


Figura 12. Fotografías que muestran a) catarata nuclear, b) catarata cortical y c) catarata subcapsular. Imagen tomada de Heruye et al., 2020.

Se piensa que el estrés oxidativo está implicado en la formación y maduración de la catarata, causando daños en las proteínas y los lípidos del epitelio del cristalino. La edad, la exposición a la luz ultravioleta, el tabaquismo y el uso de corticosteroides son factores de riesgo reconocidos. Además, la producción de componentes proinflamatorios aumenta los niveles de radicales libres de oxígeno que se han asociado a un mayor riesgo, incluso en algunos ensayos, estos radicales libres se han identificado como una de las causas más importantes (García-Layana et al., 2017). La contribución de las ERO a la patogénesis de la catarata se produce a través de daños en las fibras y proteínas lenticulares, provocando la proteólisis del ADN y la pérdida de transparencia del cristalino al alterar la homeostasis de electrolitos (Bungau et al., 2019).

Esto lleva a pensar que el estrés oxidativo causado como consecuencia del consumo de alcohol, interviene en el desarrollo de cataratas. Así lo explica un metanálisis de 10 estudios en el que se determina que un consumo elevado de alcohol está asociado con un aumento del riesgo de catarata, aunque afirma que la asociación de la misma con un consumo medio no es estadísticamente significativa. Es más, atribuye el consumo bajo o moderado con efectos antitrombóticos y con una inhibición de la acción aterogénica de los niveles elevados de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) la cual puede reducir el riesgo de cataratas por el suministro de oxígeno y nutrientes (Gong et al, 2015).

De manera que, la asociación no es del todo clara, siendo importante determinar, entre otros factores, la cantidad y el tipo de bebida alcohólica consumida, para considerar si el alcohol influye negativamente en el desarrollo de la enfermedad o si, al contrario, ejerce un papel protector.

De hecho, en un estudio observacional longitudinal, se examinan la dosis y el tipo de bebida alcohólica, con la incidencia de cirugía de cataratas basándose en dos estudios de cohortes independientes: el UK Biobank y el EPIC-Norfolk. Entre los bebedores en el EPIC-Norfolk el 85%, el 57% y el 53% consumían vino, cerveza y licores, respectivamente. Entre los bebedores en el UK Biobank, el 67%, el 55%, el 53% y el 37% consumían vino tinto, vino blanco/champán, cerveza/sidra y licores, respectivamente. En ambos estudios, al comparar los bebedores con grupos de no bebedores, se observó que los bebedores tenían menos probabilidades de someterse a una operación de cataratas. Además, en el EPIC-Norfolk, el riesgo de cirugía fue progresivamente menor a medida

que el consumo del alcohol es mayor y en el UK Biobank aparece una asociación en forma de U entre la cantidad de alcohol consumida y la cirugía de cataratas. También se examinó la asociación en función del tipo de bebida alcohólica, en el caso del EPIC-Norfolk, el consumo de vino fue el que más se asoció con una disminución del riesgo de cirugía de cataratas, y lo mismo ocurre en el UK Biobank. Además, esta observación se acentúa más en los consumidores de vino, y especialmente de vino tinto, lo cual se debe probablemente a su alta concentración en antioxidantes como el resveratrol (Chua et al., 2021).

Mientras que, en un estudio unicéntrico, de casos y controles retrospectivo en tres grupos de sujetos: catarata presenil (<55 años), catarata senil (>55 años) y sin catarata (>55 años), se mostró que el alcohol estimula o acelera la aparición de cataratas, tanto en edad presenil como senil (López-Valverde et al., 2017).

4.5 Retinopatía diabética (RD)

La RD es la complicación más frecuente de la diabetes mellitus y sigue siendo la principal causa de ceguera evitable en la población con edad laboral en los países desarrollados (Simó-Servat et al., 2019).

El desarrollo de la RD es un proceso patológico multifactorial y complejo. Aunque los mecanismos subyacentes no han sido completamente dilucidados, se ha demostrado que el estrés oxidativo representa un factor clave en la patogénesis de la enfermedad (Wu et al., 2018). No obstante, se sabe que la fisiopatología de la RD se debe a episodios prolongados de hiperglucemia. En los pacientes, los niveles elevados de glucosa en sangre conducen a una regulación aberrante de una serie de vías bioquímicas que, en última instancia, conducen a la producción de ERO y con ello, estrés oxidativo. Esto conlleva una disfunción mitocondrial, inflamación y una secreción del factor de crecimiento endotelial (VEGF) impulsado por hipoxia y como consecuencia, tiene lugar una apoptosis vascular y neuronal, una neovascularización y aumento de la vasopermeabilidad (Whitehead et al., 2018).

Se diferencian dos etapas generales en la RD: la retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y la retinopatía diabética proliferativa (RDP). Las primeras características

clínicas asociadas incluyen microaneurismas, hemorragias, exudados duros y algodonosos y anomalías microvasculares intrarretinianas en el fondo de ojo de los pacientes (figura 13), aunque este estadio es asintomático (Lechner et al., 2017). La RDP es la etapa más avanzada caracterizada por la neovascularización. Durante la misma, los pacientes pueden experimentar un deterioro grave de la visión por hemorragias vítreas de los neovasos o por desprendimiento de la retina. La causa más común de pérdida de visión se corresponde con el edema macular diabético (EMD) (Wang y Lo, 2018).

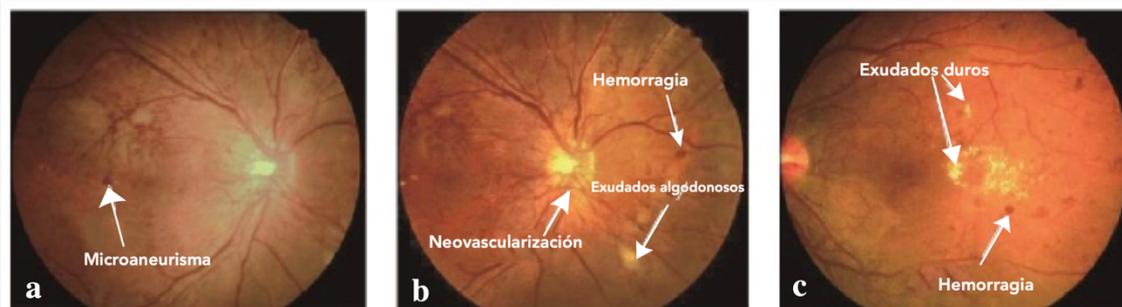


Figura 13. Características clínicas de la retinopatía diabética. En a) se observan microaneurismas y en b) y c) hemorragias, neovascularización, exudados duros y algodonosos. Imagen copiada de Wu et al., 2018.

Los factores de riesgo de la RD se pueden dividir en modificables: hiperglucemia, hipertensión, hiperlipidemia, y obesidad; y no modificables: duración de la diabetes, pubertad, embarazo, cirugía de cataratas, tipo de diabetes mellitus e historia familiar de RD (Rodríguez et al., 2019).

Al valorar si el consumo de alcohol afecta al desarrollo de la RD, un estudio metanalítico que agrupa 15 estudios transversales, de cohortes y de casos y controles muestran que no existe una asociación significativa entre ambos, independientemente del tipo de investigación (Chen et al., 2020). Sin embargo, en otro estudio se establece que el consumo de alcohol es un factor de riesgo porque contribuye a un pobre control glucémico (Thapa et al., 2018).

Cabe resaltar, la necesidad de analizar los distintos subgrupos de bebidas alcohólicas, ya que el vino y el jerez se asocian con una disminución del riesgo de RD. Esto se explica por el alto contenido en polifenoles, como el resveratrol que presentan. Estos componentes biológicamente activos ejercen un papel antioxidante por lo que protegen

frente a la progresión de RD reduciendo el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria (Zhu et al., 2017).

Como ya se ha señalado, el estrés oxidativo juega un papel crítico en la patogénesis de esta complicación de la diabetes. La excesiva acumulación de ERO puede dañar los vasos sanguíneos retinianos mediante cuatro anormalidades metabólicas inducidas por la situación de hiperglucemia que se instaura en la retina: la activación de la vía de la proteína quinasa C (PKC), la vía de los polioles, la activación de la vía de la hexosamina y la formación intracelular de productos finales de glicación avanzada (Kang y Yang, 2020). Se ha demostrado que el etanol está asociado a la disminución de los niveles de glutatión, un importante antioxidante, cuyo agotamiento también contribuye al estrés oxidativo causado por la vía del poliol (Dow et al., 2018). Por tanto, es posible relacionar que el estrés oxidativo generado por el consumo de alcohol puede desembocar en un agravamiento de esta patología ocular.

4.6 Papel de los antioxidantes como preventivos

La DMAE, las cataratas, el glaucoma y la RD son las enfermedades oftálmicas que mayoritariamente causan pérdida progresiva e irreversible de la visión en todo el mundo. Estas patologías, junto con el SOS, inducen daño ocular mediante mecanismos de estrés oxidativo (Braakhuis et al., 2017). Los antioxidantes son normalmente la primera barrera del organismo frente al estrés oxidativo y son producidos tanto internamente como incorporados en la dieta (Raman et al., 2017).

Como ya se ha mencionado anteriormente, el objetivo es encontrar un equilibrio entre la cantidad de radicales libres que inducen estrés oxidativo y el nivel de antioxidantes en nuestro organismo y más concretamente en los ojos. Ciertos antioxidantes como los carotenoides, los polifenoles y las vitaminas A, C y E pueden contribuir a reducir el riesgo de padecer estas patologías oculares tan presentes en la actualidad (Fernández-Araque et al., 2017).

4.6.1 Carotenoides: luteína y zeaxantina

La luteína y sus estereoisómeros zeaxantina y meso-zeaxantina, son carotenoides xantofílicos sintetizados por plantas y por microorganismos, pero no por los seres humanos, por lo que se han de incorporar en la dieta (Li et al., 2020). Casi todas las estructuras oculares, excepto el vítreo, la córnea y la esclera contienen estos antioxidantes, encontrándose la máxima concentración en la mácula de la retina. Además, son los únicos carotenoides presentes en el cristalino (Mares, 2016).

Por ello, la luteína y zeaxantina son capaces de eliminar los radicales libres y, por lo tanto, disminuir el daño oxidativo y la oxidación acumulada de proteínas y lípidos dentro del cristalino implicados en la patogénesis de la **catarata**. De ahí que estos antioxidantes nutricionales podrían proteger a la lente contra esta enfermedad (Jia et al., 2017).

Por otro lado, en la mácula, las xantofilas ayudan a aplacar los oxígenos singletes y otros radicales libres y, con ello, a proteger a la retina de la peroxidación lipídica. Por lo tanto, la acumulación de estos antioxidantes en la bicapa lipídica de la retina está implicada en la prevención de la **DMAE** (Johra et al., 2020).

Aunque las investigaciones demuestran el incremento del estrés oxidativo y el agotamiento de antioxidantes en el humor acuso de adultos con **glaucoma**, no hay pruebas consistentes de estudios epidemiológicos o clínicos para implicar a antioxidantes específicos en la prevención de esta enfermedad. Sin embargo, pruebas procedentes de animales y cultivos celulares indican que la luteína y zeaxantina, pueden prevenir la muerte de las células ganglionares retinianas, lo cual está íntimamente relacionado con la progresión del glaucoma. Esto puede deberse a que estos carotenoides mejoran el flujo sanguíneo retiniano, lo cual ayuda a estabilizar la perfusión en la retina y disminuir el riesgo de glaucoma (Lawler et al., 2019).

Incluso en las complicaciones vasculares implicadas en la diabetes, como es la **RD**, se ha visto que estos carotenoides pueden reducir los radicales libres, eliminar las ERO, modular la expresión génica y reducir la inflamación en la retina (Johra et al., 2020). De hecho, ensayos clínicos en pacientes con RDNP han demostrado que la suplementación con luteína de tres a nueve meses, aumenta la agudeza visual y la sensibilidad al contraste,

mientras que el grosor de la fovea disminuye, lo que indica un alivio del edema macular (Rossino, Casini, 2019).

4.6.2 Polifenoles: antocianinas

Entre los polifenoles y dentro del grupo de los flavonoides, una clase interesante de compuestos está representada por las antocianinas. Se tratan de compuestos vacuolares solubles en agua presentes sobre todo en los frutos y en las flores. Tienen un fuerte impacto en las propiedades sensoriales de los alimentos, ya que proporcionan el color rojo o azul peculiar de muchas frutas y verduras (Mattioli et al., 2020). Estas moléculas se caracterizan por presentar propiedades antioxidantes ya que previenen o inhiben la oxidación mediante la eliminación de los radicales libres y reducen, por tanto, el estrés oxidativo (Tena et al., 2020).

De manera que, la incorporación de antocianinas a través de los alimentos puede ser beneficioso en las patologías oculares relacionadas con el estrés oxidativo. Por ejemplo, las antocianinas extraídas de la piel de las uvas se asociaron con una inhibición de la opacidad del cristalino en **cataratas** inducidas en ratas. Las presentes en extractos de grosellas negras y arándanos han demostrado tener efectos antioxidantes a nivel de las células del EPR al inhibir la oxidación del bisretinoide de piridinio (componente de la lipofucsina de los fotorreceptores de la retina) y neutralizando los radicales libres de oxígeno, lo cual parece ser fundamental en la prevención de la **DMAE** (Bungau et al., 2019).

Además, un ensayo doble ciego y controlado con placebo reveló que el consumo durante tan solo dos semanas de grosellas negras ricas en antocianinas disminuyó significativamente la PIO de 12 voluntarios sanos. También, se analizó su efecto en pacientes con **glaucoma** de ángulo abierto durante 24 meses y se observó una reducción de la PIO y una mejora de los campos visuales en los pacientes enfermos tratados con grosellas negras en comparación con los no tratados (Ramdas, 2018).

Cabe resaltar un estudio realizado sobre células extraídas del endotelio capilar retiniano humano y sometidas a altas concentraciones de glucosa, para explorar el papel funcional protector del extracto de antocianina de arándanos, frente a posibles lesiones retinianas.

Los resultados mostraron que el extracto puede tener un efecto protector particular ya que mejora la viabilidad celular. Sus posibles mecanismos funcionales incluyen la atenuación del estrés oxidativo inducido por los altos niveles de glucosa, mediante la eliminación de ERO, y el aumento de la actividad antioxidante de la enzima catalasa y superóxido dismutasa, además de inhibir la inflamación. Por tanto, las antocianinas podrían mejorar la función endotelial de las células de los capilares retinianos y con ello prevenir la progresión de **RD** (Huang et al., 2018).

4.6.3 Vitaminas: A, C y E

Las vitaminas son compuestos orgánicos que son requeridos en pequeñas cantidades por nuestro organismo para mantener la integridad metabólica y que, en su mayoría, no pueden ser sintetizadas por el ser humano por lo que han de ser incorporadas en la dieta (Lucock et al., 2018). Se considera que presentan potentes efectos antioxidantes que contrarrestan los efectos de los altos niveles de ERO que pueden aparecer en los distintos sistemas del organismo, incluido el ojo (Zhou et al., 2020).

De entre todas ellas, las más estudiadas en la prevención de patologías oculares son las vitaminas A, E y C. Con respecto a la **vitamina A**, destacar que es una proteína liposoluble que posee tres formas activas: retinol, retinal y ácido retinoico, su función es clave en el ciclo visual del EPR y en la superficie ocular, donde participa en la diferenciación celular (Kopecky et al., 2018). Por su parte, la **vitamina E** existe en la naturaleza en cuatro formas comunes, α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol y δ -tocoferol; se trata de un micronutriente esencial con potentes efectos antioxidantes cuya privación podría provocar la acumulación de lipofuscina, daños en la retina y pérdida de fotorreceptores. También, la **vitamina C** o ácido ascórbico es considerada un efectivo antioxidante que protege a proteínas, lípidos, y ácidos nucleicos frente al daño por ERO, lo cual hace que sea beneficiosa para el ojo humano (Khoo et al., 2019).

La vitamina A es fundamental para mantener la claridad de la córnea y del cristalino, de ahí que existan estudios que determinen que un mayor nivel de retinol en el suero reduce el riesgo de **cataratas**. Por otro lado, cabe destacar que las concentraciones de vitaminas en el humor acuoso y en el cristalino son aproximadamente 15 veces superiores a las del plasma. Sin embargo, el nivel de vitamina C en el humor acuso de pacientes con cataratas

se ve reducido, por tanto, los resultados de diversos estudios sugieren que un mayor consumo de vitamina C reduce el riesgo de cataratas (Choi et al., 2020).

Por otro lado, en lo que se refiere a la prevención de la **DMAE** mediante el uso de estas vitaminas, existen estudios epidemiológicos, aunque no todos ellos muestran que un consumo de frutas y verduras ricas en vitamina A disminuye el riesgo de cualquier estadio de DMAE. Y, aunque las vitaminas C y E han sido extensamente estudiadas en el tratamiento de la DMAE, no se han encontrado una relación significativa entre el consumo de estas vitaminas y la enfermedad. De ahí que sean necesarios más estudios para explorar su potencial preventivo en la DMAE (Bosch-Morell et al., 2020).

Cabe destacar una revisión sistemática y metanálisis que resume los descubrimientos sobre la asociación de las vitaminas y el **glaucoma**. Un hallazgo importante fue el probable efecto protector de la ingesta de vitamina A en el glaucoma de ángulo abierto. Además, las verduras de hoja verde que contienen vitamina A, C y nitrato parecen tener efectos beneficiosos en el glaucoma. En realidad, no existen pruebas sólidas que apoyen la hipótesis de que los niveles de vitaminas en sangre influyan en el glaucoma, esto puede ser porque la correlación entre los niveles de vitaminas en sangre y la ingesta de vitaminas depende de otros muchos cofactores (Ramdas et al., 2018).

Es importante señalar que la suplementación con vitamina C y E parece ser beneficiosa en el tratamiento de la **RD**. Se ha visto que la vitamina C puede mejorar la disfunción endotelial en la diabetes y reducir la adhesión de leucocitos en los vasos retinianos de ratas diabéticas, mientras que la vitamina E inhibe la vía de la PKC que induce una disminución del flujo sanguíneo retiniano y deriva en RD. Todo ello es porque ambas vitaminas, la C y la E, eliminan los radicales libres, reducen la cantidad de ERO y previenen la peroxidación lipídica (Li et al., 2017).

Con respecto a los pacientes que padecen **sequedad ocular**, al ser el estrés oxidativo una de sus causas fundamentales, se deduce que el uso de los antioxidantes es clave, sin embargo, no se puede hablar de uno de ellos en concreto para prevenir la patología, sino de una combinación de varios. En un estudio prospectivo, aleatorio y doble ciego se compararon los efectos de suplementos antioxidantes a base de antocianinas, astaxantinas (carotenoide xantofílico), vitaminas A, C y E y varios extractos de hierbas con un placebo

en pacientes con SOS. Los resultados mostraron que la suplementación con antioxidantes mejoró significativamente la producción y estabilidad de las lágrimas (Giannaccare et al., 2020).

5. Conclusiones

Ante la posibilidad y coyuntura de si el consumo de alcohol afecta a cada una de las enfermedades tratadas, distintos autores han examinado y utilizado metátesis, revisiones sistemáticas o estudios poblacionales para conocer si realmente existe una relación fisiopatológica y, en el caso de que exista, determinar cuál es el mecanismo que la explique. Así, se puede concluir que:

- 1) El alcohol disminuye el grosor de la película lagrimal, aumenta su osmolaridad, induce un aumento de la expresión de citoquinas inflamatorias y un déficit de vitamina A y con ello, se favorece el padecimiento de **SOS**.
- 2) En lo que respecta a la **DMAE**, el estrés oxidativo provocado por el consumo de alcohol induce el desarrollo de la enfermedad ya que genera ERO que son las principales responsables del daño en el EPR.
- 3) En el caso del **glaucoma**, no es tan clara la relación negativa, incluso se ha visto una reducción de la PIO por la inhibición de la vasopresina. Aunque también, se relacionó con el adelgazamiento de las capas del nervio óptico y, por tanto, con un mayor riesgo de glaucoma.
- 4) Asimismo, es el estrés oxidativo el mayor implicado en la patogénesis de las **cataratas** al causar daños en las proteínas y lípidos del cristalino. Sin embargo, también se relaciona el consumo bajo o moderado con efectos antitrombóticos y antiaterogénicos lo cual puede reducir el riesgo de esta enfermedad.
- 5) Igualmente, es el estrés oxidativo el que ejerce un papel perjudicial en la **RD** al dañar los vasos sanguíneos retinianos, pero es preciso señalar que determinados tipos de bebidas alcohólicas pueden desempeñar un efecto protector.
- 6) Se puede afirmar que el estrés oxidativo y la consecuente producción de ERO es el principal mecanismo que interviene en la fisiopatología de las enfermedades oculares citadas anteriormente, de ahí que el uso de **antioxidantes** como la luteína y zeaxantina, las antocianinas y las vitaminas A, C y E, contribuyan a la prevención y protección frente a las ERO.

Así pues, el hecho de que el consumo de alcohol influye negativamente e interviene en el desarrollo de cada una de las patologías oculares es una cuestión compleja y polémica, por lo que es preciso profundizar y analizar más exhaustivamente la relación, no solo con estudios poblacionales sino también mediante ensayos clínicos.

6. Bibliografía

- Aboky S, To CH, Lam TT, Tse DY. Central Role of Oxidative Stress in Age-Related Macular Degeneration: Evidence from a Review of Molecular Mechanism and Animal Models. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; 10: 790127.
- Al Owaifeer AM, Al Taisan AA. The Roles of Diet in Glaucoma: A Review of the Current Evidence. *Opthalmol Ther*. 2018; 7: 19-31.
- Awwad S, Ahmed A, Sharma G, Heng, JS, Khaw PT, Brocchini S, Lockwood. Principles of pharmacology in the eye. *Br J Pharmacol*. 2017; 174 (23): 4205-4223.
- Belleza I. Oxidative Stress in Age-Related Macular Degeneration: Nrf2 as Therapeutic Target. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 1280.
- Ben-Eli H, Aframian DJ, Ben-Chetrit Eldad, Mevorach D, Kleinstern G, Paltiel O, Solomon A. Shared medical and environmental risk factors in Dry Eye Syndrome, Sjogren's Syndrome, and B-Cell Non-Hodgkin lymphoma: a case-control study. *J Immunol Res*. 2019; 2019: 9060842.
- Bosch-Morell F, Villagrasa V, Ortega T, Acero N, Muñoz D, González ME, Castillo E, Sanahuja MA, Soriano P, Martínez I. Medicinal plants and natural products as neuroprotective agents in age-related macular degeneration. *Neural Regen Res*. 2020; 15(12): 2207-2216.
- Bouayed J, Bohn T. Exogenous Antioxidants-Doubled-edged swords in cellular redox state: Health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 3(4):228-237.
- Braakhuis AJ, Donaldson CI, Lim JL, Donaldson PJ. Nutritional Strategies to Prevent Lens Cataract: Current Status and Future Strategies. *Nutrients*. 2019; 11(5): 1186.
- Braakhuis A, Raman R, Vaghefi E. The Association between Dietary Intake of Antioxidant and Ocular Disease. *Diseases*. 2017; 5(1):3.
- Bungau S, Abdel-Daim MM, Tit DM, Ghanem E, Sato S, Maruyama-Inoue M, Yamane S, Kadonosono K. Health Benefits of Polyphenols and Carotenoids in Age-Related Eye Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 9783429.

- Carr F, Agarwal P, Narula H, Keragala TS, Awwad SHE, Roble A, Gangwani V. Restarting cataract surgery during the COVID-19 pandemic; a prospective study analyzing 30 days' outcomes after elective cataract surgery in the United Kingdom. *BMC Ophtalmol.* 2021; 21(1): 167.
- Chapman NA, Jacobs RJ, Braakhuis AJ. Role of diet and food intakes in age-related macular degeneration: a systematic review. *Clin Exp Ophtalmol.* 2019; 47(1):106-127.
- Chen C, Sun Z, Xu W, Tam J, Di L, Wu Y, Zheng T, Peng D. Association between alcohol intake and diabetic retinopathy risk: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2020; 20:106.
- Choi JH, Lee E, Heo YR. The Association between Dietary Vitamin A and C Intakes and Cataract: Data from Korea National health and Nutrition Examination Survey. *Clin Nutr Res.* 2020; 9(3): 163-170.
- Chua SYL, Luben RN, Hayt S, Broadway DC, Khaw KT, Warwick A, Britten A, Day AC, Strouthidis N, Patel OJ, Khaw PT, Foster PJ, Khawaja AP. Alcohol Consumption and Incident Cataract Surgery in Two Large UK Cohorts. *Ophthalmology.* 2021; S0161-6420(21)00114-7.
- Datta S, Cano M, Ebrahimi K, Wang L, Handa J. The impact of Oxidative Stress and Inflammation on RPE Degeneration in Non-neovascular AMD. *Prog Retin Eye.* 2017; 60: 201-218.
- DeAngelis MM, Owen LA, Morrison MA, Morgan DJ, Li M, Shakoor A, Vitale A, Iyengar S, Stambolian D, Kim IK, Farrer LA. Genetics of age-related macular degeneration (AMD). *Hum Mol Genet.* 2017; 26(1):45-50.
- Dhindra D, Kaur S, Ram J. Illicit drugs: Effects on eye. *Indian J Med Res.* 2019; 150(3):228-238.
- Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Foods groups and risk of age-related macular degeneration: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2019; 58(5): 2123-2143.
- Dow C, Mancini F, Rajaobelina K, Boutron-Ruault MC, Balkau B, Bonnet F, Fagherazzi G. Diet and risk of diabetic retinopathy: a systematic review. *Eur J Epidemiol.* 2018; 33(2): 141-156.
- Fernández-Araque A, Giaquinta Aranda A, Laudo Pardos C, Rojo Aragüés AA. The antioxidants in the process of ocular pathology. *Nutr Hosp.* 2017; 34: 469-478.

- Garcia-Layana A, Ciufó G, Toledo E, Martínez-González MA, Corella D, Fito M, Estruch R, Gómez-Gracia E, Fiol M, Lapetra J, Serra-Majem L, Pinto X, Portillo MP, Sorli JV, Bulló M, Vinyoles E, Sala-Vila A, Ros E, Salas-Salvado J, Aros F. The Effect of a Mediterranean Diet on the Incidence of Cataract Surgery. *Nutrients*. 2017; 9(5): 453.
- Giaquinta Aranda A, Fernández-Araque A, Curbelo Rodríguez R, Rojo Aragüés A. Glaucoma y antioxidantes: revisión sistemática. *Rev Mex Oftalm*. 2017; 91(3): 112-121.
- Giannaccare G, Pellergrini M, Senni C, bernabei F, Scordia V, Cicero AFG. Clinical Applications of Astaxanthin in the Treatment of Ocular Diseases: Emerging Insights. *Mar Drugs*. 2020; 18(5): 329.
- Ginés JC. Síndrome del Ojo Seco. *Rev Parag Reumatol*. 2015; 1(1): 49-55.
- Gong Y, Feng K, Yan N, Xu Y, Pan CW. Different Amounts of Alcohol Consumption and Cataract: A Meta-analysis. *Optom Vis Sci*. 2015; 92: 471-479.
- Gopinath B, Liew G, Flood VM, Joachim N, Burlutsky G, Mitchell P. Combined influence of poor health behaviours on the prevalence and 15-year incidence of related macular degeneration. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 4359.
- Graue-Hernández EO, Serna-Ojeda JC, Estrada-Reyes C, Navas A, Arrieta-Camacho J, Jiménez-Corona A. Dry eye symptoms and associated risk factors among adults aged 50 or more years in Central Mexico. *Salud Pública Mex*. 2018; 60(5): 520-527.
- Han YS, Kim YW, Kim YJ, Park KH, Jeoung JW. Alcohol consumption is associated with glaucoma severity regardless of ALDH2 polymorphism. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 17442.
- He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 44: 532-553.
- Heesterbeek TJ, Lorés-Motta L, Hoyng CB, Lechanteur YTE, Den Hollander AI. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2020; 40:140-170.
- Heruye SH, Maffofou Nkenyi LN, Singh NU, Yalzadeh D, Ngele KK, Njie-Mbye, Ohia SE, Opere CA. Current Trends in the Pharmacotherapy of Cataracts. *Pharmaceuticals*. 2020; 13(1): 15.

- Huang W, Yan Z, Li D, Ma Y, Zhou J, Sui Z. Antioxidants and Anti-Inflammatory Effects of Blueberry Anthocyanins on High Glucose-Induced Human Retinal Capillary Endothelial Cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2018; 2018: 1862462.
- Jia YP, Sun L, Yu HS, Liang LP, Li W, Ding H, Son XB, Zhang LJ. The Pharmacological Effects of Lutein and Zeaxanthin on Visual Disorders and Cognition Diseases. *Molecules*. 2017; 22(4): 610.
- Johra FT, Bepari AK, Bristy AT, Reza HM. A Mechanistic Review of β -Carotene, Lutein, and Zeaxanthin in Eye Health and Disease. *Antioxidants*. 2020; 9(11): 1046.
- Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol*. 2020; 37: 101799.
- Khoo HE, Ng HS, Yap WS, Goh HJH, Yim HS. Nutrients for Pervention of Macular Degeneration and Eye-Related Diseases. *Antioxidants*. 2019; 8(4): 85.
- Kim M, Lee Y, Mehra D, Sabater AL, Galor A. Dry eye: why artificial tears are not always the answer. *BMJ Open Ophthalm*. 2021; 6: e000697.
- Kniggendorf V, Dreyfuss JL, Regatieri CV. Age-related macular degeneration: a review of current therapies and new treatments. *Arq Bras Oftalmol*. 2020; 83(6):552-561.
- Kolb H, Nelson RF, Ahnelt P, Ortuño-Lizarán I, Cuenca N. The Architecture of the Human Fovea. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System*. 2020 [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- Kopecky A, Benda F, Nemcansky J. Xerosis in Patient with Vitamin A Deficiency- a Case Report. *Cesk Slov Oftalmol*. 2018; 73(5-6): 222-224.
- Kwon S, Kim SH, Khang D, Lee JY. Potencial Therapeutic Usage of Nanomedicine for Glaucoma Treatment. *Int J Nanomedicine*. 2020; 15: 5745-5765.
- Laboratorio Novartis. Objetivo DMAE. Situación actual y propuestas de mejora para la atención socio sanitaria de la DMAE. 2020 [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en <https://www.novartis.es/sites/www.novartis.es/files/Objetivo-DMAE-Informe%20interactivo%20final%20280920.pdf>
- Lawler T, Liu Y, Christensen K, Vajaranant TS, Mares J. Dietary Antioxidants, macular Pigment, and Glaucomatous Neurodegeneration: A Review of the Evidence. *Nutrients*. 2019; 11(5): 1002.
- Lechner J, O'Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Res*. 2017; 139: 7-14.

- Li C, Miao X, Li F, Wang S, Liu Q, Wang Y, Sun J. Oxidative Stress-Related Mechanisms and Antioxidant in Diabetic Retinopathy. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 9702820.
- Li LH, Lee JC, Leung HH, Lam WC, Fu Z, Lo ACY. Lutein Supplementation for Eye Diseases. *Nutrients*. 2020; 12(6): 1721.
- López-Valverde G, Garcia-Martin E, Fernández-Mateos J, Cruz-González F, Larrosa-Povés JM, Polo-Llorens V, Panlo-Júlvez LE. Asociación de factores de riesgo ambientales en el desarrollo de las cataratas preseniles. *Rev Mez Oftalmol*. 2017; 91(2): 56-61.
- Lucock M, Jones P, Martin C, Yates Z, Veysey M, Furst J, Beckett E. Photobiology of vitamins. *Nutr Rev*. 2018; 76(7): 512-525.
- Mares J. Lutein and Zeaxanthin Isomers in Eye Health and Disease. *Ann Rev Nutr*. 2016; 36: 571-602.
- Mattioli R, Francioso A, Mosca L, Silva P. Anthocyanins: A Comprehensive Review of Their Chemical Properties and Health Effects on Cardiovascular and Neurodegenerative Diseases. *Molecules*. 2020; 25(27): 3809
- Molina PE, Nelson S. Binge Drinking's Effect on the Body. *Alcohol Res*. 2018; 39(1): 99-109.
- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Encuesta OEDA-COVID 2020: Impacto de la pandemia por Covid-19 durante el año 2020 en el patrón de consumo de sustancias psicoactivas y otros comportamientos de potencial adictivo. España: Plan Nacional sobre drogas; 2020.
- Ojeda ML, Carreras O, Sobrino P, Murillo ML, Nogales F. Biological implications of selenium in adolescent rats exposed to binge drinking: Oxidative, immunologic and apoptotic balance. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017; 329: 165-172.
- Ore A, Akinloye OA. Oxidative Stress and Antioxidant Biomarkers in Clinical and Experimental Models of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Medicina*. 2019; 55: 26.
- Organización Mundial de la Salud. Alcohol. 2018 [en línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
- Organización Mundial de la Salud. Ceguera y discapacidad visual. 2021 [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>
- Paquot N. Le métabolisme de l'alcool. *Rev Med Liege*. 2019; 74(5-6): 265-267.

- Pérez-Ponce L, Barletta-Farías R, Castro-Vega G, Barletta-Farías J, León-Regal M, Array-Brito L. Etiopathogenic Considerations of Alcohol in Pancreatitis. *Rev Finlay*. 2017; 7(1): 13.
- Pinazo-Duran MD, Shoaie-Nia K, Zanon-Moreno V, Sanz-González SM, Del Castillo JB, Garcia-Meidna JJ. Strategies to Reduce Oxidative Stress in Glaucoma Patients. *Curr Neuropharmacol*. 2018; 16(7): 903-918.
- Raman R, Vaghefi E, Braakhuis AJ. Food components and ocular pathophysiology: an appraisal of the role of oxidative mechanisms. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017; 26(4): 572-585.
- Ramdas WD. The relation between dietary intake and glaucoma: a systematic review. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96(6): 550-556.
- Ramdas WD, Schouten JS, Webers CA. The Effect of Vitamins on Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018; 10(3): 359.
- Reitmer P, Linkohr B, Heier M, Molnos S, Strobl R, Schulz H, Breier M, Faus T, Küster DM, Wulf A, Grallert H, Grill E, Peters A, Graw J. Common eye diseases in older adults of southern Germany: results from the KORA-Age study. *Age and Ageing*. 2017; 46: 481-486.
- Rodríguez ML, Pérez S, Mena-Mollá S, Desco MC, Ortega AL. Oxidative Stress and Microvascular Alterations in Diabetic Retinopathy: Future Therapies. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 4940825.
- Rossino MG, Casini G. Nutraceuticals for the Treatment of Diabetic Retinopathy. *Nutrients*, 2019; 11(4): 771.
- Schuster AK, Erb C, Hoffman EM, Dietlein T, Pfeiffer M. The diagnosis and treatment of glaucoma. *Dtsch arztebl Int*. 2020; 117:225-234.
- Shiels A, Hejtmancik JF. Mutations and mechanisms in congenital and age-related cataracts. *Exp Eye res*. 2017; 156: 95-102.
- Shinozaki Y, Koizumi S. Potential roles of astrocytes and Müller cells in the pathogenesis of glaucoma. *J Pharmacol Sci*. 2021; 145(3): 262-267.
- Simioni C, Zauli G, Mertelli AM, Vitales M, Sacchetti G, Gonelli A, Neri LM. Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. *Oncotarget*. 2018; 9(24): 17181-17198.
- Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Diabetic Retinopathy in the Context of Patients with Diabetes. *Ophthalmic Res*. 2019; 62: 211-217.

- Solís ADC, Bermúdez GAJ, Serrano GNB, Teruel GR, Castro MAGC. Effects of alcohol in the occurrence of liver cirrosis. *Correo Científico Médico*. 2020; 24(2): 761-781.
- Song JE, Kim JM, Lee MY, Jang HJ, Park KH. Effects of de consumption of Alcohol on Iantrocular Pressuere: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010 to 2011. *Nutrients*. 2020; 12(8): 2420.
- Tena N, Martín J, Asuero AG. State of the Art of Anthocyanins: Antioxidant Activity, Sources, Bioavaility, and Therapeutic Effect in Human Health. *Antioxidants*. 2020; 9(5): 451.
- Teschke R. Alcoholic liver disease: alcohol metabolism, cascade of molecular mechanisms, cellular targets, and clinical aspects. *Biomedicines*. 2018; 6: 106.
- Thapa R, Twyana SN, Paudyal G, Khanal s, Van Nisoen R, tan S, Thapa SS, Van Rens GHMB. Prevalence and risk factoris of diabetic retinopathy among an elderly population with diabetes in Nepal: the Bhaktapur Retina Study. *Clin Ophthalmol*. 2018; 12:561-568.
- Tognetto D, Brézin AP, Cummings AB, Malyugin BE, Kemer OE, Prieto I, Rejdak R, Teus MA, De Giacinto C. Rethinking Elective Cataract Surgery Diagnostics, Assessments, and Tools after COVID-19 Pandemic Experience and Beyond: Insights from de EUROCOVCAT Group. *Diagnostics*. 2020; 10(12): 1035.
- Varga ZV, Matyas C, Paloczi J, Pacher P. Alcohol Misuse and Kidney Injury: Epidemiological Evidences and Potential Mechanisms. *Alcohol Res*. 2017; 38(2); 283-288.
- Verster JC, Vermeulen SA, Van de Loo AJ, Balikji S, Kraneveld AD, Garssen J, Scholey A. Dietary nutrient intake, alcohol metabolism, and hangover severity. *J Clin Med*. 2019; 8: 1316.
- Wang W, Lo ACL. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(6): 1816.
- Whitehead M, Wickremasinghe S, Osborne A, Van Wijngaarden P, Martin K. Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies. *Exper Opin Biol Ther*. 2018; 18(12): 1257-1270.
- Wilson FD, Matschinsky FM. Ethanol metabolism: The good, the bad, and the ugly. *Med Hyphotheses*. 2020; 140: 109638.

- Wu MY, Yiang GT, Lai TT, Li CJ. The Oxidative Stress and Mitochondria Dysfunction during the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. 2018. *Oxid Med Cell Longev.* 2018; 2018: 3420187.
- Yazdani M, Elgstoen KB, Rootwelt H, Shahdadfar A, Utheim OA, Utheim TP. Tear Metabolomics in Dry Eye Disease: A Review. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(15): 3755.
- You YS, Qu NB, Yu XN. Alcohol consumption and dry eye syndrome: a Meta-analysis. *Int J Ophthalmol.* 2016; 9(10): 1487-1492.
- Zhang X, Jeyalatha V, Qu Y, He X, Ou S, Bu J, Jia C, Wang J, Wu H, Liu Z, Li W. Dry Eye Management: Targeting the Ocular Surface Microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 1398.
- Zhou P, Shao R, Wang H, Miao J, Wang X. Dietary vitamin A, C and E intake and subsequent fracture risk at various sites: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine.* 2020; 99: 35.
- Zhu W, Meng YF, Wu Y, Xu Y, Lu J. Association of prospective alcohol intake with risk of diabetic retinopathy: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 4.