



RETINOPATÍA DIABÉTICA Y ESTRÉS OXIDATIVO

PEDRO INFANTE RODRIGUEZ-ARMIJO
UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA



Universidad: Sevilla.

Facultad: Farmacia.

Trabajo de Fin de Grado.

Grado: Óptica y Optometría.

Título: Retinopatía diabética y estrés oxidativo.

Nombre del estudiante: Pedro Infante Rodríguez-Armijo.

Lugar y fecha de exposición: Aula 6 de la Facultad de Farmacia; 4/07/2017

Departamento: Fisiología.

Tutores: M^a Luisa Ojeda Murillo y Fátima Nogales Bueno.

Tipología: Revisión bibliográfica.

ÍNDICE

RESUMEN	4
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. RETINOPATÍA DIABÉTICA	5
1.1.1. ESTADÍSTICAS	5
1.1.2. ETIOPATOGENIA	6
1.1.3. TRATAMIENTO	11
1.2. ESTRÉS OXIDATIVO	12
1.2.1. ¿QUÉ ES EL ESTRÉS OXIDATIVO?	12
1.2.2. RADICALES LIBRES Y ESPECIES REACTIVAS DE OXIGENO	13
1.2.3. ANTIOXIDANTES	15
2. OBJETIVOS	16
3. METODOLOGÍA	17
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	18
4.1. HIPERGLUCEMIA Y ESTRÉS OXIDATIVO	18
4.2. PROGRESIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA DEBIDO AL ESTRÉS OXIDATIVO	19
4.2.1. ESTRÉS OXIDATIVO Y VÍA DEL POLIOL	20
4.2.2. ESTRÉS OXIDATIVO Y RUTA DE LAS HEXOSAMINAS	22
4.2.3. ESTRÉS OXIDATIVO, AGES Y SUS RECEPTORES	23
4.2.4. ESTRÉS OXIDATIVO Y SOBREACTIVACIÓN DE LA PKC	25
4.2.5. ESTRÉS OXIDATIVO Y APOPTOSIS	27
4.2.6. ESTRÉS OXIDATIVO E INFLAMACIÓN	28
4.2.7. ESTRÉS OXIDATIVO Y DESTRUCCIÓN DEL PIGMENTO MACULAR	29
4.3. TRATAMIENTO	30
4.3.1. SUPLEMENTOS NUTRICIONALES CON ANTIOXIDANTES	30
4.3.2. TERAPIAS BASADAS EN EL MECANISMO DEL ESTRÉS OXIDATIVO	32
4.3.3. FÁRMACOS MULTIDIANA	32
5. CONCLUSIONES	34
6. BIBLIOGRAFÍA	35

RESUMEN

La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de trastornos metabólicos caracterizados por un aumento de glucosa en sangre (hiperglucemia). Esta hiperglucemia, a largo plazo puede llegar a provocar múltiples consecuencias negativas en el organismo entre las que se encuentra la retinopatía diabética (RD). La RD se puede definir como un daño producido en la retina del diabético debido a una proliferación de vasos sanguíneos (neovascularización) a consecuencia de una falta de oxígeno en la retina; estos vasos son de naturaleza débiles, lo que provoca su ruptura, y como consecuencia, hemorragias en la retina, que podrán dar lugar a ceguera en el paciente. Existen dos tipos de RD según su evolución, la RD no proliferativa (RDNP) y la RD proliferativa (RDP). En el primer tipo, la RD es inicial y se dan síntomas como exudados y microaneurismas; el segundo tipo es un estado más avanzado de la enfermedad y provoca una neovascularización más importante. El estrés oxidativo (EO) es un estado del organismo en el que las especies oxidantes abundan sobre las especies antioxidantes (AO). La hiperglucemia produce daño a la mitocondria, que es la principal fuente de generación de radicales libres (RL) en el organismo, lo cual produce un aumento de especies oxidantes que da lugar al EO. Estos RL tienen actividad en algunas de las rutas metabólicas del organismo que tendrá como consecuencia el agravamiento de la RD, estas son: la ruta del poliol, la de las hexosaminas, productos finales de glicación avanzada, activación de la PKC, la apoptosis, la inflamación y la destrucción del pigmento. Debido a estos descubrimientos se están investigando tratamientos complementarios a los tradicionales en los que se usan AO para frenar el avance de la enfermedad.

Palabras clave: retinopatía diabética, estrés oxidativo, antioxidantes, ruta del poliol, productos finales de glicación avanzada.

1.INTRODUCCIÓN

1.1. Retinopatía diabética

1.1.1.Estadísticas:

La retinopatía diabética (RD) es una complicación microvascular de la diabetes mellitus (DM), que puede causar daño permanente a la visión, e incluso provocar ceguera permanente (Schorr y cols., 2016). Al estudiar los datos se toma conciencia de la importancia de la RD, ya que es la tercera causa de ceguera en pacientes de todas las edades en Estados Unidos (Porth, 2009) y la primera causa de ceguera legal en población de edad activa (Tavares y cols., 2016). Además, son muchos los diabéticos que desarrollan la enfermedad, por ejemplo en Alemania, entre el 24% y 27% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y entre el 9% y 16% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) padecen RD, de los cuales, entre el 0,2% y el 0,5% evolucionan a ceguera (Schorr y cols., 2016).

Las cifras nos indican por tanto, que la DM se ha convertido en una amenaza para la salud mundial: 382 millones de personas la padecían en 2013, y esta cifra aumentará hasta los 592 millones de personas en 2035. Este dato cobra más importancia a la hora de estudiar la RD si tenemos en cuenta que después de 15 años de evolución de DM, la probabilidad de padecer cualquier grado de RD es de un 95% en pacientes con DM1 y un 58% en pacientes con DM2 (Figura 1). Por otro lado, en RD proliferativa (estadio más grave de la enfermedad, al que, en la mayoría de los casos evoluciona la RD no proliferativa si no se trata) estos porcentajes son de un 26% y un 4% respectivamente (Liu y cols., 2016).

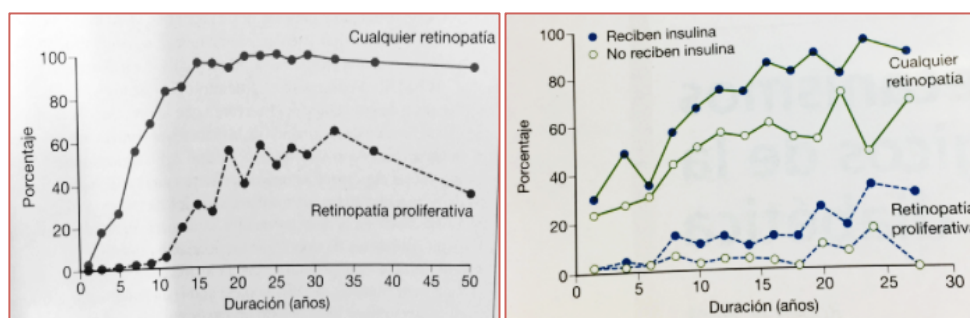


Fig.1: Progresión de la RD según los años de evolución de DM1 (izquierda) o DM2 (derecha) (Ryan y Schachat, 2009).

En España, la prevalencia de ceguera en las personas con DM oscila entre el 4% y el 11%, y es mayor que en otros países (que varían entre el 1% y el 5%). La prevalencia de RD (aunque varía según los estudios) está alrededor del 40% y en pacientes que alcanzan la RD proliferativa entre el 4% y el 6%. Según la Organización Nacional de Ciegos (ONCE), entre el total de sus afiliados el 7,6% tiene RD (Figura 2), ocupando el quinto lugar entre las causas más frecuentes de ceguera o disminución de la visión (Vila y cols., 2008).

Causa de afiliación a la ONCE	%
Miopía magna	21,45
Degeneraciones retinianas	12,74
Afección del nervio óptico	11,24
Maculopatías	10,74
Retinopatía diabética	7,46
Enfermedad congénita	7,41
Afección de vías ópticas	3,88
Afección corneal	3,25
Glaucoma	3,59
Desprendimiento de retina	3,03
Cataratas	1,78
Otras enfermedades	13,42

Fig.2: Causas de afiliación a la ONCE (Vila y cols., 2008)

1.1.2. Etiopatogenia:

La causa de la RD no está del todo clara, aunque se ha demostrado en muchos estudios que tanto la hiperglucemia como la hipertensión y la hiperlipemia son factores de riesgo a la hora de desarrollar la enfermedad, ya que colaboran con el crecimiento de vasos sanguíneos retinianos anormales que intentan aportar oxígeno a la retina hipóxica (Porth, 2009), estos neovasos terminan por causar retracción vítrea y es este efecto de tracción el que conduce a las complicaciones progresivas asociadas a la enfermedad (Cunha-Vaz, 2006).

Son cuatro los principales mecanismos propuestos para explicar cómo se produce la RD a partir de la hiperglucemia:

- La hiperglucemia altera la expresión de algunos genes (Ryan y Schachat, 2009), como algunas isoformas del gen TUBD1 (Villegas-Ruiz y cols., 2017) o el polimorfo FokI del gen VDR (Zhang y cols., 2016), que modifican funciones celulares dando como resultado las lesiones típicas de RD.
- El exceso de glucosa se puede metabolizar por la vía de la aldosa-reductasa, produciendo sorbitol y fructosa. Se ha demostrado que los aumentos por esta

vía de fructosa y sorbitol alteran el metabolismo energético celular, la integridad de la membrana y otras funciones (Gugliucci, 2000).

- Las lesiones son secundarias a una glucosilación no enzimática de proteínas, que se agrava cuando la hiperglucemia se mantiene en el tiempo (Ryan y Schachat, 2009). Las proteínas se glicosilan dando productos de glicosilación precoz o productos de Amadori (fructosamina), que sufren posteriormente otra reacción que dará como resultado los productos de glicación avanzada o AGEs (Figura 3), que son capaces de degradar la pared vascular (Gugliucci, 2000).

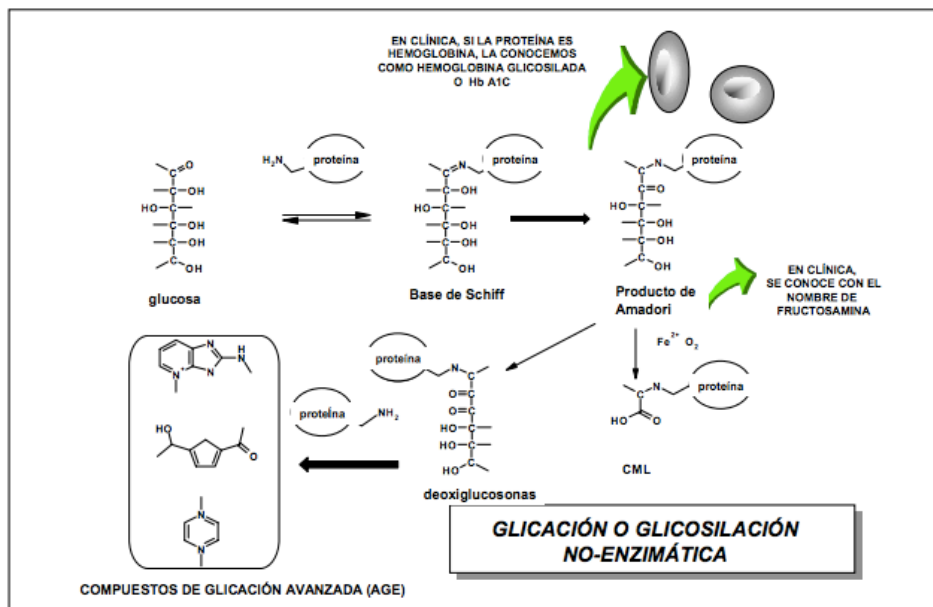


Fig.3: Esquema de las reacciones de glucosilación de las proteínas en presencia de hiperglucemia (Gugliucci, 2000).

- La hiperglucemia produce un estrés oxidativo importante que provoca acumulación de productos finales tóxicos de oxidación (tales como peróxidos, superóxidos, óxido nítrico y radicales libres) que oxidan a lípidos y proteínas de las células retinianas y alteran su función (Ryan y Schachat, 2009).

La RD se clasifica fundamentalmente en dos tipos en función de la evolución: retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y retinopatía diabética proliferativa (RDP). En concreto, los procesos patológicos asociados a la RDNP son:

- Muerte de los pericitos (células que envuelven los capilares y son responsables de la integridad de la pared vascular) (Figura 4) debido al sorbitol que es producido por la enzima aldosa-reductasa a partir de glucosa en lo que se llama

la ruta del poliol. Posteriormente, el sorbitol a partir de la sorbitol deshidrogenasa se transformará en fructosa. El NADP+ y NADPH obtenidos de las reacciones hacen que se utilice la glucosa para la síntesis del diacil-glicerol, que activa la proteína kinasa C (PKC) y provoca la expresión de endothelin-1 y citoquinas que disminuyen el flujo capilar (provocando isquemia). El pericito se defiende de esta isquemia produciendo factor de crecimiento vascular (VEFG), que favorece el crecimiento de nuevos vasos (Olmos y cols., 2009). Además de la vía del sorbitol, se ha demostrado que los AGEs son capaces de unirse a proteínas y sobre todo a receptores (muy abundantes en las células de la retina), que provocan la alteración de la estructura de la pared celular por una parte y la activación de rutas pro-oxidativas y pro-inflamatorias por otra (Wan y cols.,2015).

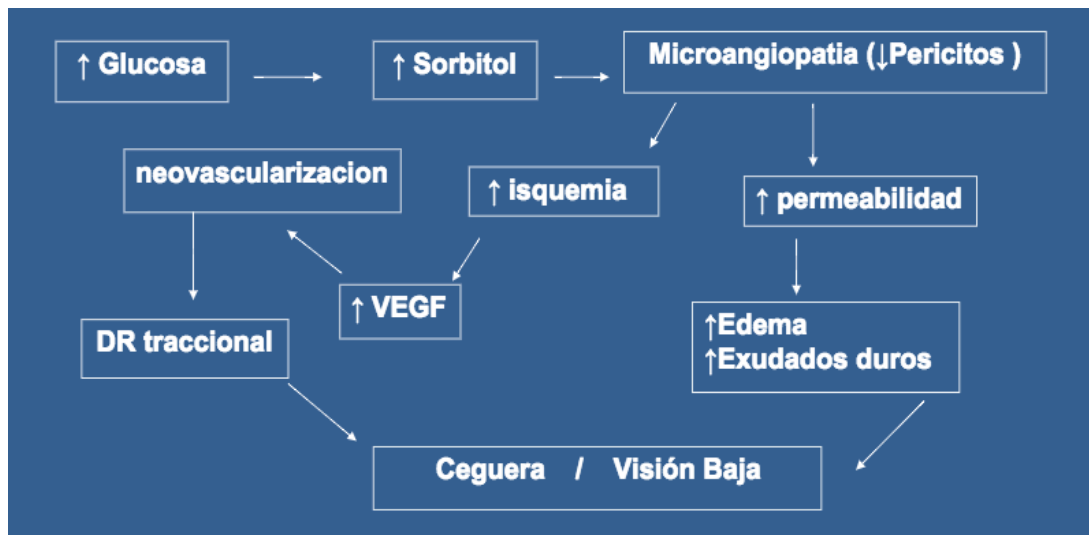


Fig.4: Esquema de la ruta del sorbitol que provoca la muerte de los pericitos (modificado de Lansingh, 2014).

- La formación de microaneurismas (Figura 5) (primer signo visible de RD), que histológicamente son evaginaciones saculares hiper celulares de la pared capilar, y los exudados céreos o duros (Ryan y Schachat, 2009). Al fosforilarse la ocludin, las uniones celulares se abren y permiten la salida de plasma rico en lipoproteínas formando los exudados duros. La mitosis de las células endoteliales, sumada al debilitamiento estructural de la pared capilar provoca (además de microhemorragias) el surgimiento de dilataciones conocidas como

microaneurismas (Olmos y cols., 2009). Cuando aumentan en gran medida los microaneurismas, se produce el edema macular (Ryan y Schachat, 2009).



Fig.5: Hemorragia y microaneurisma en RD (Ruedas y Sanchez, 2013).

- Por último ocurre la oclusión vascular o cierre capilar, que es una de las consecuencias más graves de la RD. Cuando las manchas de capilares aumentan y confluyen, las arteriolas terminales que suministran estos capilares a menudo se obstruyen. Junto a estas áreas de no perfusión retiniana, se forman microaneurismas y vasos tortuosos que clínicamente se denominan *anomalías microvasculares intrarretinianas* (AMIR). Al extenderse estos cierres capilares, se pueden ver numerosas AMIR, hemorragias intrarretinianas o segmentos dilatados de venas (denominados rosarios venosos), cuya gravedad está asociada al descenso de la perfusión y a la isquemia resultante. Esta isquemia tiene una función importante en la patogenia de la aparición de la neovascularización retiniana ya que la proliferación microvascular es consecuencia de la isquemia.

La RDNP se clasifica según su gravedad en diferentes categorías (Figura 6): leve, moderada, grave y muy grave. Dependerá de la gravedad de las AMIR, del número de anomalías venosas y de las hemorragias retinianas que coexistan. En las leves y moderadas hay pocas hemorragias y microaneurismas, y solo existen cambios venosos mínimos. En la RDNP grave hay que evaluar los 4 cuadrantes de la retina y se puede detectar una isquemia creciente con al menos uno de los siguientes signos:

hemorragias y microaneurismas en los 4 cuadrantes, rosario venoso en dos o más cuadrantes o AMIR moderada en al menos un cuadrante. En cambio, si se cumplen dos de estos signos se considera RDNP muy grave (Ryan y Schachat, 2009).

GRAVEDAD	LESIONES
Ausencia de retinopatía	Ausencia de lesiones retinianas
Solo microaneurismas	Ausencia de otras lesiones aparte de microaneurismas
RDNP leve	Microaneurismas, hemorragia retiniana y exudado duro
RDNP moderada	RDNP leve, exudados algodonosos y/o AMIR
RDNP grave	Una de las siguientes características: microaneurisma, hemorragias (en los 4 cuadrantes), rosario venoso (dos o más cuadrantes).
RDNP muy grave	Dos o más de las características descritas para RDNP grave

Fig. 6: Cuadro resumen de los tipos de RDNP (modificado de Porth, 2009).

La RDP se caracteriza fundamentalmente por la formación de vasos sanguíneos y/o de tejido fibroso nuevo procedentes de la retina o de la papila. Estos pueden extenderse a lo largo de la superficie interna de la retina o de la papila, o penetrar en la cavidad vítrea. La evolución natural de este subtipo es:

- Proliferación y regresión de vasos nuevos, se forman vasos retinianos nuevos que forman redes en forma de rueda, irradiándose desde el centro de la placa hasta un vaso circunferencial que limita su periferia (aunque también pueden no tener un patrón claro).
- Contracción de las proliferaciones vítreas y fibrovasculares, antes de que comience el desprendimiento, los nuevos vasos no suelen dar síntomas. Cuando se producen hemorragias vítreas sintomáticas, suele ser posible encontrar algún desprendimiento de vítreo posterior localizado. La principal fuerza que tira de la superficie vítrea posterior hacia delante es el vector resultante de la contracción de las fibras vasculares que crecen a lo largo del vítreo.

- Distorsión y desprendimiento retinianos, la contracción del vítreo o de las proliferaciones fibrovasculares también puede dar lugar a desprendimiento de retina, pudiéndose limitar a la avulsión de un vaso retiniano, la elevación de una pequeña zona de retina, o un desprendimiento de una zona retiniana mayor. Su aparición y grado de intensidad depende del tiempo y del grado de encogimiento del vítreo.
- RDP quemada, en esta fase suele haber cierto grado de desprendimiento de la retina. Si el desprendimiento es localizado y no se ve alterada la mácula, la agudeza visual (AV) puede ser buena, pero lo normal es que se produzca una importante disminución de la visión que en algunos casos puede llegar a provocar ceguera (Ryan y Schachat, 2009).

1.1.3. Tratamiento:

La base de la prevención del progreso de la RD es el buen control de la hiperglucemia, hipertensión sistémica e hipercolesterolemia (Vaughan y Asbury, 2012).

El paciente puede desarrollar RD antes incluso de ser diagnosticado de DM, es por ello que se recomienda un examen oftalmológico tan pronto como sea posible tras ser diagnosticado de DM. Si el sujeto presenta RD temprana, la pauta de revisiones por un oftalmólogo deberá ser mayor que la de una persona diabética sin RD. Antes de anteponer una pauta de tratamiento para la RD, se debe tener en cuenta los siguientes puntos: tipo de diabetes (DM1 o DM2), duración de la DM, si el paciente tiene asociado nefropatía, valor de la hemoglobina glicosilada y si tiene hipertensión (Schorr y cols., 2016).

En el tratamiento de fotocoagulación con láser de argón se producen quemaduras en la mácula muy leves (para que las cicatrices no afecten a la visión) (Vaughan y Asbury, 2012). Esta técnica ha sido muy utilizada en las últimas décadas, ya que reduce el riesgo de pérdida de visión y ayuda a preservarla. Entre sus acciones principales destacan que: ayuda a la regresión de los vasos sanguíneos anormales y revierte la angiogénesis retiniana (Selvaraj y cols., 2017). La fotocoagulación panretiniana (PRP) reduce la incidencia de pérdida visual en pacientes con RDP en el 50% de los casos (Vaughan y Asbury, 2012), los resultados del estudio de Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) mostraron que el PRP puede ser usado

para aquellos pacientes con RDNP severa (Chew y cols., 2003). El tratamiento con láser focal está diseñado para dar en vasos sanguíneos concretos en la retina, es menos intenso que el PRP. Como tratamiento quirúrgico también destaca la vitrectomía, que consiste en la eliminación del cuerpo vítreo del ojo. Con ello se consigue que pacientes con RDP mejoren la visión levemente y se frene su pérdida (Selvaraj y cols., 2017).

Por otro lado, los avances en farmacoterapia han permitido desarrollar medicamentos para tratar la RD, como por ejemplo:

- Inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (Anti-VEGF), los más estudiados son: pegaptanib (últimamente en desuso por el desarrollo de modernos Anti-VEGF), ranibizumab (aprobado para el tratamiento de RD en 2015), bevacizumab y aflibercept.
- Los corticoesteroides se usan, además de por su capacidad antiinflamatoria, porque reducen el sangrado retiniano, disminuyen la permeabilidad vascular, regulan a la baja la expresión de VEGF y muestran capacidad para inhibir la formación de nuevos vasos. Los más usados son: triamcinolona, dexametasona y flucinolona (Selvaraj y cols., 2017).

Existen también diversos tratamientos para la RD que muestran buenos resultados en ensayos clínicos en pacientes y/o animales. Estos son por ejemplo: inhibidores de la PKC, inhibidores de la aldosa reductasa, agentes antiinflamatorios o agentes antioxidantes, estos últimos se tratarán en profundidad más adelante (Selvaraj y cols., 2017).

Ya se tome una opción más o menos invasiva, el tratamiento de la RD es básico para evitar la probable ceguera que esta provocará en el paciente. Todo es importante, desde el control de los niveles de glucemia para conseguir una buena hemoglobina glicosilada hasta los tratamientos quirúrgicos en casos más avanzados de RD.

1.2. Estrés oxidativo (EO):

1.2.1. ¿Qué es el estrés oxidativo?:

Desde el punto de vista químico, toda reacción que resulte en una ganancia de electrones se denomina reducción, mientras que la pérdida de los mismos se denomina oxidación. Así mismo, las moléculas capaces de aceptar electrones son

llamadas agentes oxidantes, y aquellas capaces de ceder electrones agentes reductores (Pinazo-Durán y cols., 2014).

El EO se define como el efecto negativo provocado por especies químicas altamente reactivas que son producidas durante la reducción del oxígeno molecular (O_2) en los organismos aerobios (Peralta-Pérez y Volke-Sepúlveda, 2012). Es la consecuencia del desequilibrio entre el sistema de defensa antioxidante (AO) y la alta producción de especies reactivas de oxígeno (EROs) (Figura 7) que terminan oxidando biomoléculas y generando disfunción celular (Masuda y cols., 2017).

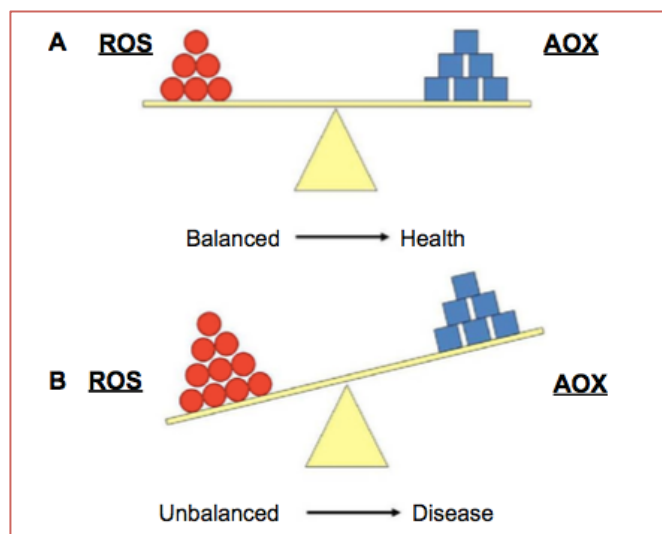


Fig. 7: Desequilibrio entre EROs y AO (Pinazo-Durán y cols., 2014).

El EO ha sido relacionado con numerosas patologías tales como arteroesclerosis, párkinson, alzhéimer, cáncer, asma, hipertensión o diabetes; además de muchos procesos patológicos oculares (además de con la RD) como por ejemplo catarata, glaucoma, retinitis pigmentosa uveítis y degeneración macular asociada a la edad (Pinazo-Durán y cols., 2014).

1.2.2. Radicales libres y especies reactivas de oxígeno:

Entre las EROs se incluyen el anión superóxido (O_2^-), el radical alcohol ($\cdot OH$), el peróxido de hidrogeno (H_2O_2) y el oxígeno singulete (O_2). Los dos primeros se denominan radicales libres (RL), ya que tienen un electrón desapareado (Masuda y cols., 2017). Se consideran RL aquellas moléculas que en su estructura atómica presentan un electrón desapareado o impar en el orbital externo, dándole una

configuración espacial que genera una alta inestabilidad y lo hace extraordinariamente reactivo (Rodríguez Perón y cols., 2001).

Debido a la alta inestabilidad atómica de los RL, al colisionar con una biomolécula, le sustraen un electrón, oxidándola y perdiendo de esta forma su función específica en la célula. Si se trata de lípidos (ácidos grasos poliinsaturados), se dañan las estructuras celulares ricas en ellas como membranas y lipoproteínas, este proceso se denomina peroxidación lipídica, y es por el cual un ácido graso al oxidarse se convierte en un radical de ácido graso con capacidad de oxidar moléculas vecinas produciendo una reacción en cadena. Las proteínas también son susceptibles de ser oxidadas (aminoácidos como triptófano, histidina, metionina, tirosina y fenilamina) provocando el entrecruzamiento de cadenas peptídicas, fragmentación de la proteína y la formación de grupos carbonilo que impiden el normal funcionamiento de éstas. Por último, puede verse dañado por los RL el ADN, pudiendo provocar mutaciones y carcinogénesis, además de pérdida de expresión del gen en cuestión (Rodríguez Perón y cols., 2001).

Las EROs son producidas como productos secundarios de varias reacciones redox y enzimáticas. La cadena de transporte de electrones en la mitocondria es la principal fuente de producción de EROs (Masuda y cols., 2017). La reducción del O_2 ocurre en varios pasos (Figura 8), la primera reducción produce radicales O_2^- o hidropéroxido (HO_2^-), de forma enzimática o espontánea, el O_2^- es dismutado a H_2O_2 , que a su vez puede ser transformado a $^{\cdot}OH$ por la reacción de Fenton o ser eliminado por la acción de las catalasas o el ciclo de ascorbato-glutatión (Peralta-Pérez y Volke-Sepúlveda, 2012). Otras fuentes son las peroxisomas, que generan H_2O_2 ; los leucocitos polimorfonucleares, que poseen NADPH oxidasa generadora de O_2^- que en presencia de hierro se transforma en $^{\cdot}OH$; y la xantina deshidrogenasa que al depurar las xantinas genera O_2^- (Rodríguez Perón y cols., 2001).

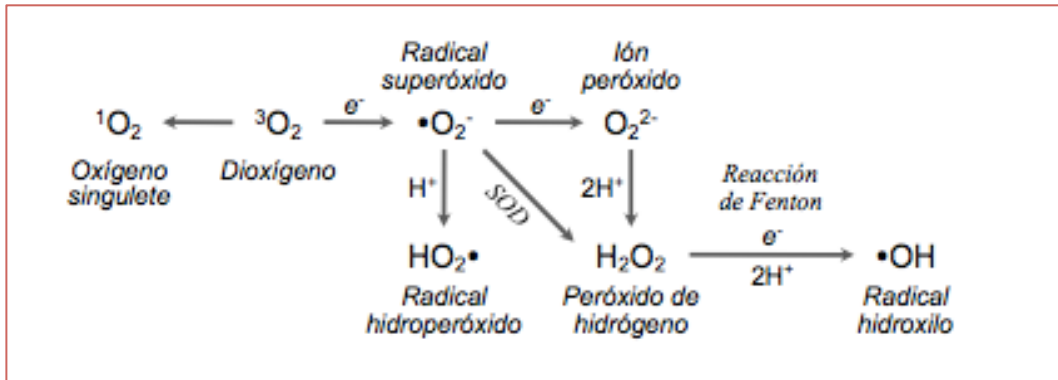


Fig.8: Producción de EROs durante la reducción de O_2 (Peralta-Pérez y Volke-Sepúlveda, 2012).

Existen otras fuentes de EROs a nivel exógeno, como son el humo del tabaco (debido a que llevan en su composición cadmio, nicotina e hidroquinona) o el exceso de exposición a la luz solar (la energía contenida en los fotones de luz induce cambios en la configuración de los orbitales de electrones). Otras fuentes de EROs pueden ser el retículo endoplasmático, los mediadores de la inflamación y el Nrf2 (del inglés: Nuclear Factor Erythroid 2-related factor) (Masuda y cols., 2017).

1.2.3. Antioxidantes:

Se define como una molécula que protege a cualquier diana biológica de sufrir oxidación (Halliwell, 2011). En otras palabras, contrarrestan el efecto oxidativo de los RL y demás especies oxidantes causantes de EO (Birben y cols., 2012). Los agentes AO que vamos a nombrar serán endógenos, y son los siguientes:

- Superóxidodismutasa (SOD), enzima que cataliza la conversión del radical superóxido a H_2O_2 . Existen tres tipos de SOD: CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2) y EC-SOD (SOD3); y que están presentes en citosol, matriz mitocondrial y líquido extracelular respectivamente.
- Catalasa, capaz de reducir el H_2O_2 a H_2O , se encuentra en la mayoría de los tejidos en altas concentraciones.
- Glutación peroxidasa, enzima que es capaz de catalizar las reacciones de reducción de H_2O_2 y de hidropéroxidos orgánicos en H_2O o en sus correspondientes compuestos alcohólicos (Pisoschi y Pop, 2015):
- Glutación reductasa, que realiza la labor de devolver al glutatió desde su forma oxidada (GSSG) a su forma reducida para que pueda actuar la glutatió peroxidasa (Birben y cols., 2012).

- Glutati3n end3geno (GSH), es altamente abundante en los compartimentos celulares y es importante a la hora de determinar el grado de EO por la relaci3n GSH/GSSG, es decir, la proporci3n de la forma reducida de la mol3cula con su forma oxidada. El GSH (por acci3n de la GSH-peroxidasa) dona su electr3n al H₂O₂ para formar H₂O por un lado y O₂ por otro; tambi3n est3 implicado en la protecci3n de la membrana celular evitando la peroxidaci3n lip3dica, y adem3s es usado como cofactor para devolver a su forma activa a la vitamina E y vitamina C. La GSH-reductasa es la encargada de devolver el GSSG a su forma reducida usando NADPH como cofactor.

En la retina se juntan varios factores que hacen que haya un gran riesgo potencial de sufrir EO. En ella existe una gran cantidad de 3cidos grasos poliinsaturados, sus c3lulas requieren un gran consumo de O₂ y adem3s se producen una gran cantidad de reacciones de oxidaci3n de glucosa por lo que se puede afirmar que existe una correlaci3n muy importante entre la hiperglucemia y el EO con el desarrollo de RD. Adem3s, no solamente est3 relacionado con la evoluci3n de esta, sino que tambi3n produce una resistencia a la hora de que la enfermedad remita aun teniendo un buen control gluc3mico. Esto es debido a que se producen grandes cantidades de EROs y RL que producen peroxidaci3n lip3dica y da1o en el ADN.

Por otro lado, en la retina del diab3tico existe una disminuci3n de las actividades antioxidantes de las enzimas como la SOD o la catalasa, al igual que el GSH y los antioxidantes ex3genos como la vitamina C o la vitamina E. Por ello se puede entender que la RD y el EO guardan una estrecha relaci3n entre s3 (Rahimi-Madiseh y cols., 2016).

2.OBJETIVOS

El principal objetivo de esta revisi3n bibliogr3fica es la de estudiar y aclarar la relaci3n causa-efecto que existe entre el EO y la RD, analizando el fondo fisiopatol3gico de los signos de esta enfermedad a medida que va evolucionando con el tiempo.

En segundo lugar, teniendo en cuenta que en la actualidad no existe tratamiento curativo para esta patolog3a, planteamos valorar tratamientos con antioxidantes que sean complementarios a los convencionales (fotocoagulaci3n con l3ser de arg3n y vitrectom3a) para tratar y sobretodo prevenir la progresi3n de la enfermedad.

3. METODOLOGÍA

El trabajo de investigación de esta revisión bibliográfica se ha desarrollado utilizando el método deductivo, es decir, se ha partido de ideas generales para llegar a premisas particulares.

En concreto, en este estudio, se ha partido de la idea general de que el EO está relacionado en parte con la diabetes y la RD. Hemos estudiado en profundidad esta relación para extraer conclusiones relacionadas con la salud del ser humano. Una vez probada esta relación y extraídas las conclusiones, el estudio se ha centrado en el tratamiento concomitante de la RD con AO para obtener información eminentemente práctica a los pacientes que la sufren.

Para llevar a cabo la revisión bibliográfica, se han usado distintos motores de búsqueda y bases de datos como PubMed, MedLine, Medes, Dialnet o Google Académico. En ellos se han buscado artículos científicos mediante el uso de palabras clave como: diabetes, retinopatía diabética, estrés oxidativo, incidencia, causalidad, estadios, tratamiento, diagnóstico, antioxidantes enzimáticos, tratamientos antioxidantes, etc. Cabe decir que al emplearse motores en inglés y español, se han buscado en ambos idiomas. También se utilizaron libros de texto con el mismo objetivo. Se han utilizado referencias relativamente actuales filtrando la búsqueda en los estudios realizados hace cinco años atrás aunque también se ha ampliado información con referencias más antiguas. A continuación, se detalla el proceso de búsqueda.

Para buscar la información de los distintos elementos, en primer lugar, se usaron libros y enciclopedias como "Retina", "Oftalmología general" o "Fisiopatología, salud-enfermedad: un enfoque conceptual". En estos libros se examinaron capítulos utilizando las palabras clave mencionadas y se encontró información generalizada, aunque en algunos casos también se encontró información específica que se utilizó posteriormente.

Una vez que se tuvo esta información general, se utilizó Google Académico en ambos idiomas (inglés y español) para buscar algún aspecto que se necesitara ampliar, siempre utilizando las palabras clave. Se encontraron una gran cantidad de artículos y se tuvieron que seleccionar según su actualidad, su disponibilidad y el tipo de

información que se buscaba. También se compararon los distintos artículos para obtener información fiable y válida. Así, se redujo la lista de artículos encontrados.

Se continuó con el refinamiento de la búsqueda anterior centrándose en aspectos concretos y se acotó utilizando palabras clave más específicas como “retinopatía diabética” o “estrés oxidativo”. Se contrastaron los artículos obtenidos, seleccionándose aquellos que contenían información más actualizada. Para ampliar o buscar aspectos concretos sobre la RD, síntomas, diagnóstico y tratamiento se usaron MedLine y Medes.

4.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Hiperglucemia y estrés oxidativo:

Antes de detallar los mecanismos por los cuales el EO causa la progresión de la RD, vamos a explicar cómo la concentración alta de glucosa en la sangre origina EO.

El metabolismo de la glucosa tiene lugar fundamentalmente mediante dos vías: la glucólisis y el ciclo del ácido cítrico. En ambas vías se forman como subproductos de reacciones metabólicas CO_2 , NADH y FADH_2 (que son formas reducidas del NAD^+ y FADH). Ambas tienen un papel vital en la cadena transportadora de electrones que resulta en la reducción del O_2 en radical superóxido. Durante esta reacción de reducción se producen RL de manera fisiológica y en niveles controlados para que los AO puedan neutralizarlos.

En situación de hiperglucemia, se produce un exceso de NADH y FADH_2 , que tiene consecuencia en la cadena transportadora de electrones ya que hacen que ésta produzca un exceso de radicales superóxidos que dan como resultado un desbalance de RL y AO que provoca la situación de EO.

Además, durante la hiperglucemia, la auto-oxidación de la glucosa incrementa, lo que genera un gradiente de voltaje a través de la membrana mitocondrial, y como consecuencia de ello se bloquea la transferencia de electrones en la cadena transportadora. Todo ello provoca una acumulación de coenzima Q que donará los electrones sobrantes al O_2 presente en las células, formando así radicales superóxidos (Behl y cols., 2016).

4.2. Progresión de la RD debido al EO:

Como ya hemos visto anteriormente, la hiperglucemia resulta en una superproducción de EROs que provocan daño tanto a proteínas como membranas lipídicas y ADN. En la retina se dan algunas características que la hacen especialmente vulnerable al EO, como la alta cantidad de oxígeno derivada a ella y la alta proporción de lípidos en ella. La estructura anatómica del fotorreceptor incluye ácido docosahexanoico (DHA), cuya presencia es esencial para el desarrollo de la visión, es además el ácido graso más abundante en la estructura de la retina y tiene en su estructura varias insaturaciones que lo hacen vulnerable a la acción oxidante de las EROs provocando la peroxidación lipídica y generando el radical ácido graso. Este radical puede reaccionar con otras moléculas de DHA y provocar una cascada de reacciones de oxidación hasta que todas las moléculas de DHA se oxidan (Behl y cols., 2016).

Existen además varias vías por las que el EO inducido por la hiperglucemia afecta a la patofisiología de la RD (Figura 9), estas rutas son:

- Ruta del poliol.
- Vía de las hexosaminas.
- AGEs y sus receptores.
- La PKC.
- Apoptosis.
- Inflamación.
- Destrucción del pigmento macular.

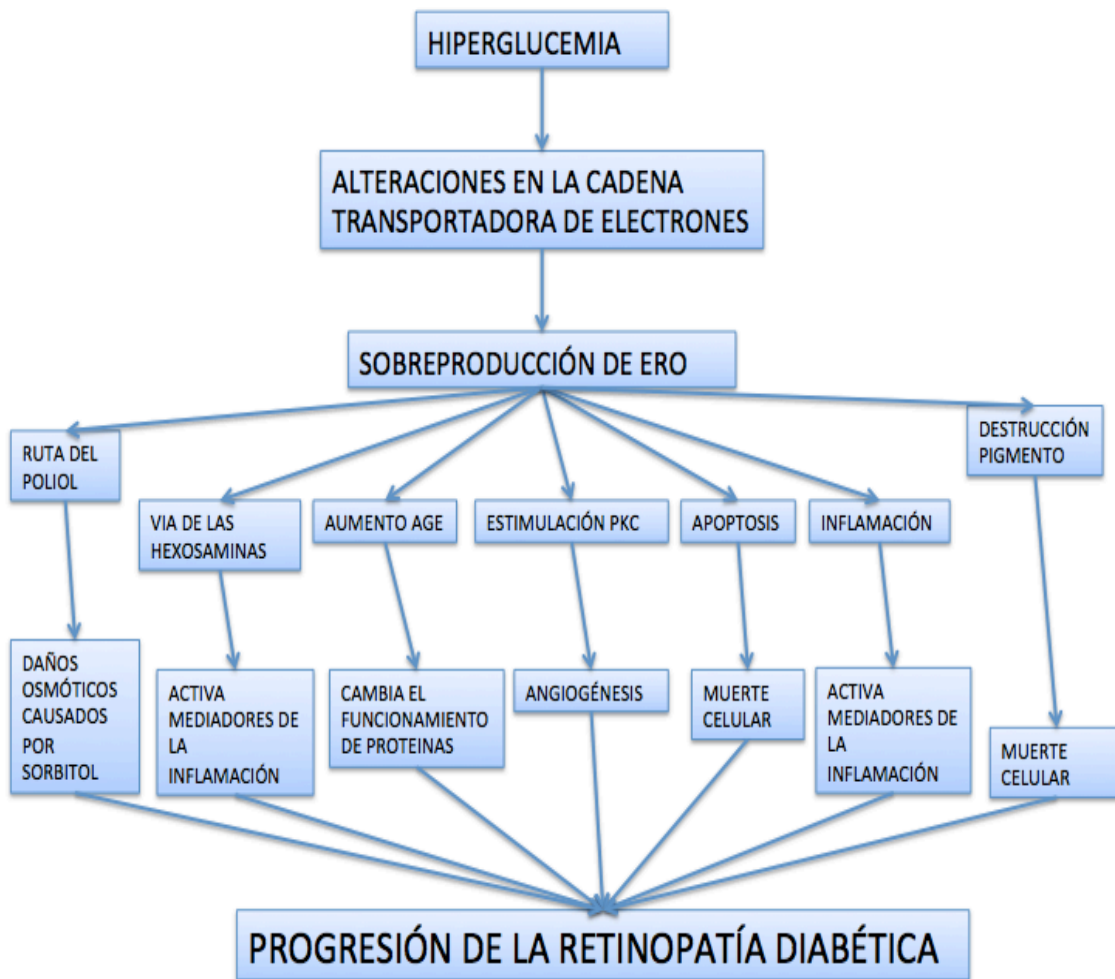


Fig. 9: Mecanismos por los que el EO termina provocando la progresión de RD (modificada de Behl y cols., 2016).

4.2.1. EO y la vía del poliol:

La ruta del poliol se activa cuando la concentración de glucemia alcanza concentraciones elevadas, en ella están implicadas dos enzimas, la aldosa reductasa y la sorbitol deshidrogenasa. En esta ruta el metabolismo de la glucosa se realiza en dos pasos (Figura 10):

- En primer lugar, la glucosa se convierte en sorbitol por la acción de la aldosa reductasa haciendo uso del NADPH.
- En segundo paso, el sorbitol producido en la primera reacción se convierte en fructosa por la acción de la sorbitol deshidrogenasa haciendo uso del NAD⁺ (Lorenzi, 2007).

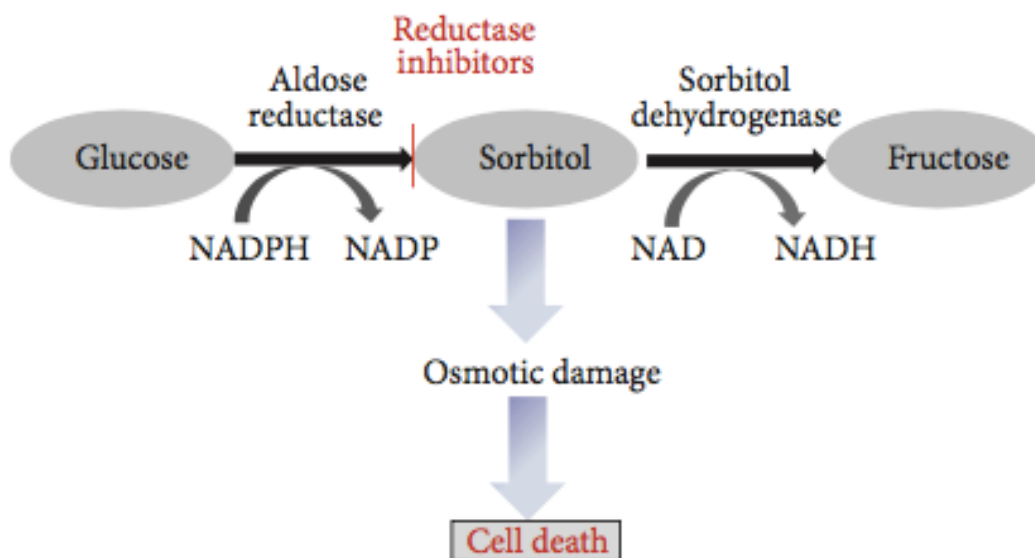


Fig. 10: Esquema de reacciones de la vía del poliol (Tarr y cols., 2013).

Esta es una ruta intracelular, que como se ha explicado, tiene como producto intermedio el sorbitol, que es un alcohol, polihidroxiado y fuertemente hidrófilo, que no se difunde fácilmente a través de las membranas celulares y se acumula intracelularmente con los consecuentes daños osmóticos, haciendo progresar la RD (Lorenzi, 2007). Además, la fructosa producida por esta ruta se fosforila en fructosa 3-fosfato, la cual puede degradarse en 3-desoxiglucosona, dos compuestos importantes en la producción de AGEs como veremos más adelante (Tarr y cols., 2013).

Existe una relación marcada entre el EO y esta ruta. Como hemos explicado antes, la vía del poliol utiliza como cofactores el NADPH y el NAD^+ . Pues bien, debido a la producción excesiva de radicales superóxido por la mitocondria durante el EO inducido por la hiperglucemia, aumenta el flujo de la ruta del poliol. El GSH (que sufre una reacción de oxidación) es el encargado de eliminar los RL formados en el organismo por los distintos procesos, utilizándose el NADPH como cofactor para devolver al GSH a su forma reducida para que vuelva a tener poder de AO; sin embargo el incremento del uso de NADPH en las mitocondrias durante la hiperglucemia frena la regeneración de GSH, incrementando así el EO. Además, esta disminución de la reducción del GSH eleva proporcionalmente la actividad de la aldosa reductasa, induciendo el flujo de la vía del poliol (Figura 11). La activación de la aldosa reductasa inducida por la regulación negativa del GSH aumenta el EO, estableciéndose

así una interconexión entre el EO y la ruta del poliol. El EO producido por las mitocondrias aumenta el flujo de la vía del poliol, que a su vez incrementa el EO. El aumento del flujo de la vía del poliol actúa como uno de los mecanismos principales por los que el EO induce daño en las células de la retina (Behl y cols., 2016).

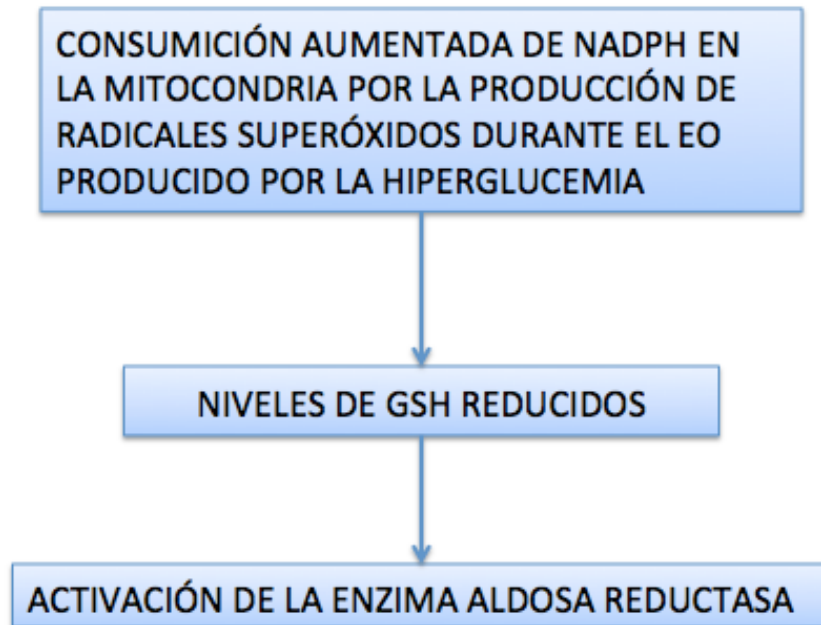


Fig. 11: Esquema de activación de aldosa reductasa por EO (modificada de Behl y cols., 2016).

4.2.2. EO y ruta de las hexosaminas:

El EO inducido por la hiperglucemia también contribuye a la patogénesis de la RD por la sobreactivación del metabolismo de la fructosa 6-fosfato por la ruta de las hexosaminas. La fructosa 6-fosfato actúa como reactivo limitante para la enzima glutamina fructosa 6-fosfato amidotransferasa (GFAT), que la convierte en glucosamina 6-fosfato, y este a su vez se transforma en uridindifosfato-N-acetilglucosamina (UDPGlcNAc). Esta ruta acaba activando algunos mediadores de la inflamación que harán progresar la RD (Figura 12). La inhibición de la GFAT bloqueará el incremento mediado por la hiperglucemia de algunos de estos factores como el TGF (Wu y cols., 2014).

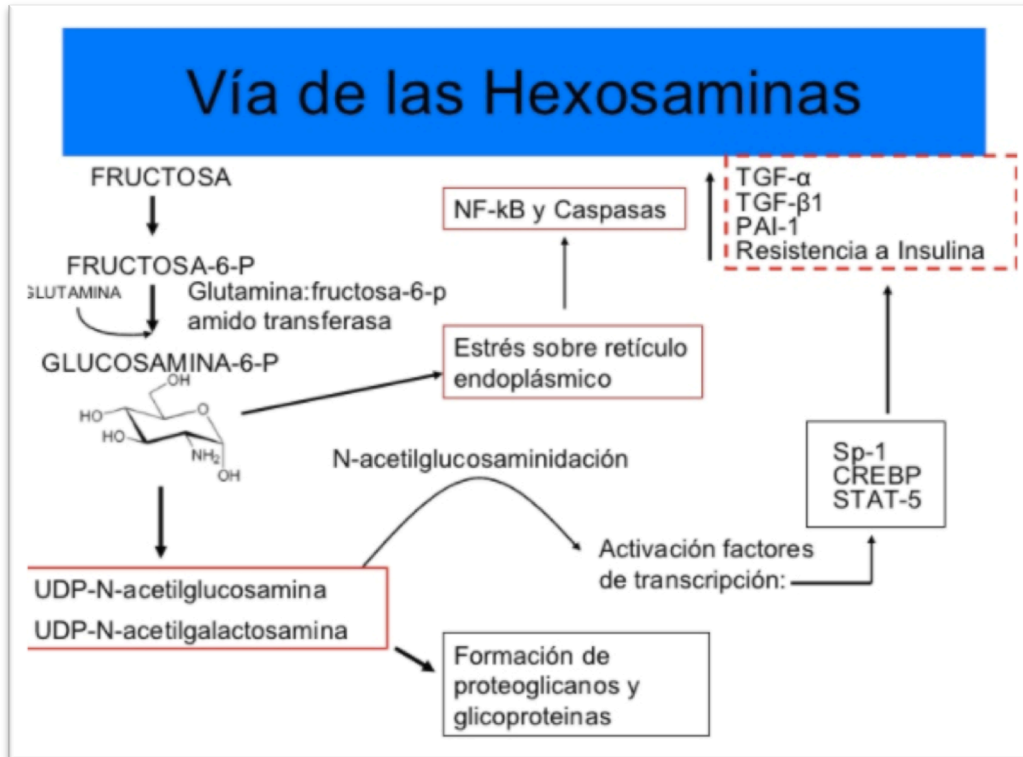


Fig. 12: Esquema de la ruta de las hexosaminas y de la liberación de factores y mediadores de la inflamación (Simosa, 2011).

4.2.3. EO, AGEs y sus receptores:

Como ya se ha explicado anteriormente, los AGEs son un grupo heterogéneo de moléculas que se forman por una reacción no enzimática de azúcares reducidos con grupos amino de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. El producto inicial de esta reacción se denomina base de Schiff, la cual se reorganiza para formar el producto de Amadori (Peppia y cols., 2003). Un ejemplo de ello es la hemoglobina (HA1C), que ha sido utilizada como indicador clínico para controlar el estado de la DM en el paciente (Zong y cols., 2011).

Los AGEs pueden ser formados a través de la glucosa (Figura 13) o por reacciones con compuestos dicarbonílicos como la desoxiglicosona (Figura 14) o el metilglicoxal, que son más importantes a la hora de la producción de AGEs (Zong y cols., 2011). Aunque la principal fuente de producción de AGEs es endógena, existen dos principales fuentes de AGEs exógenas; el tabaco (los fumadores se ha demostrado que tienen mayor acúmulo de AGEs) y la alimentación, sobretudo la comida procesada (Peppia y cols., 2003).

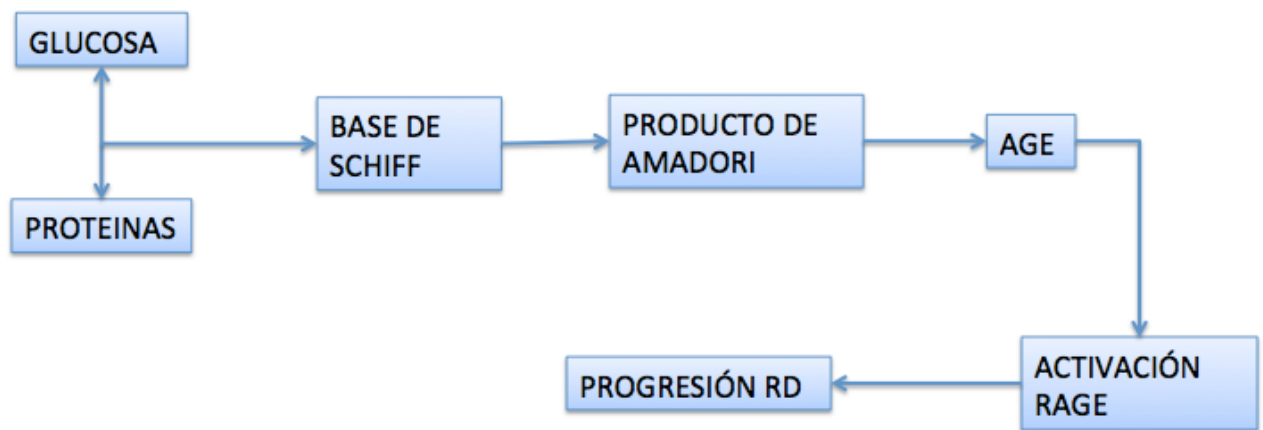


Fig. 13: Producción de AGE por glucosa (modificada de Tarr y cols., 2013).

La fructosa producida en la ruta del polirol actúa como uno de los principales precursores de AGEs, esta es fosforilada primero a fructosa-3-fosfato, y posteriormente descompuesta en 3-desoxiglucosona (Tarr y cols., 2013). Dicho producto, rápidamente reacciona (principalmente con imidazolonas y carboximetil lisina), para formar los AGEs, algunos de ellos son: 3DG-H1, 3DG-H2, 3DG-H3 (estas tres son imidazolinas) o pirralina (por reacción con lisina) (Vistoli y cols., 2013).

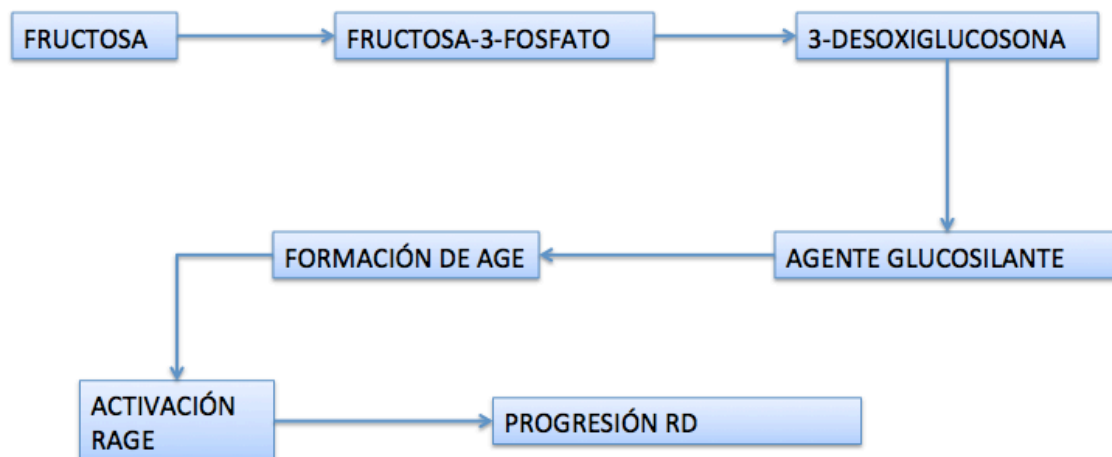


Fig. 14: Producción de AGE por fructosa (modificada de Behl y cols., 2016).

La producción del metilglicoxal envuelve tres vías, en las que participan reacciones enzimáticas y no enzimáticas. Tanto triacilgliceroles, como la glucosa, o proteínas, pueden dar lugar como producto el metilglicoxal. Entre los AGEs que puede producir se encuentra: MG-H1, MG-H2, MG-H3 (son productos cíclicos que forman con arginina, y que una vez formados están en equilibrio con la carboxietil arginina), o la carboxietillisina (al reaccionar con lisina) (Vistoli y cols., 2013).

Los AGEs producen varios efectos dañinos cuando se unen a sus receptores (RAGEs), entre los que destacan la apoptosis o la angiogénesis (ambos altamente relacionados en la progresión de la RD). El EO producido por la hiperglucemia incrementa directamente la actividad de los RAGEs y eleva el acúmulo de AGEs en el organismo. Las EROs producidas en condiciones de hiperglucemia, inducen la auto-oxidación de la fructosa y de otros metabolitos tales como gliceraldehído y dihidroxiacetona, resultando en la formación de metilglicoxal, que como ya hemos visto se trata de un compuesto muy reactivo capaz de reaccionar con aminoácidos tales como lisina y arginina para formar AGEs que se unen a los RAGEs e inducen las complicaciones vasculares en la diabetes (Behl y cols., 2016).

Los RAGEs se expresan en todas las células de la retina, aunque en las que más abundan es en las células de Müller, células glía cuya función principal es la de mantener la arquitectura y la normal fisiología de la retina. Son particularmente sensibles a la RD debido a que los AGEs (junto con otros ligandos) reaccionan con sus receptores induciendo la expresión de VEGF (Zong y cols., 2011).

4.2.4. EO y sobreactivación de la PKC:

La PKC es una familia de 10 enzimas, dentro de la cual la isoforma $\beta 1/2$ aparece fuertemente asociada al desarrollo de la RD. Es una enzima encargada de llevar a cabo reacciones reversibles de fosforilación (Beth y cols., 2014). Su activación fisiológica tiene lugar mediante la vía de la fosfolipasa C:

- Primero, los ligandos de los receptores de la proteína G se unen y dan como resultado la fosforilación de la fosfolipasa C-gamma, resultando en la activación de esta.
- Una vez activada, cataliza la reacción de hidrólisis del fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP₂) a inositoltrifosfato y diacilglicerol (DAG).
- Por último, el inositoltrifosfato provoca la movilización y la liberación de Ca²⁺ de los almacenes intracelulares, mientras que el DAG, a través de una reacción catalizada por Ca²⁺, activa la PKC.

La sobreactivación de la PKC ocurre a consecuencia del EO. Durante el EO inducido por la hiperglucemia, varias EROs (sobretudo radicales superóxidos) inducen

una mayor reactividad del óxido nítrico hacia una enzima, la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, necesaria para la conversión de gliceraldehído-3-fosfato en 1,3-bisfosfoglicerato durante la glicólisis. Esto induce un enlace covalente entre el NAD^+ y la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, lo que provocará una inactivación de dicha enzima que tendrá como consecuencia el acúmulo en las células de gliceraldehído-3-fosfato, que es un precursor de DAG; y este a su vez como se ha explicado anteriormente es un regulador de la enzima PKC (Behl y cols., 2016).

La PKC es una molécula importante en la regulación de numerosos procesos fisiológicos (Figura 15). Por ello, su sobreactivación produce una cascada de efectos sobre varias rutas que traerán como consecuencia cambios en la permeabilidad del endotelio, alteraciones hemodinámicas y la expresión de VEGF; así como la acumulación y activación de leucocitos (Tarr y cols., 2013). Todo ello viene a consecuencia de que la PKC produce disminución del flujo sanguíneo en diferentes órganos (y que se ve incrementado en la retina por el pequeño tamaño de los capilares), posiblemente debido a una vasoconstricción. A su vez, se produce un adelgazamiento de la membrana basal con el consecuente aumento de matriz extracelular, ya que dicha membrana no posee solamente funciones puramente estructurales sino también de regulación de la permeabilidad. Esta alteración en la permeabilidad de los vasos es la que da lugar a los microaneurismas y exudados que hemos explicado anteriormente. La PKC está también implicada en el crecimiento celular y la angiogénesis por la expresión de diferentes reguladores de factores de crecimiento, como el ya mencionado VEGF (Ishii y cols., 1997).

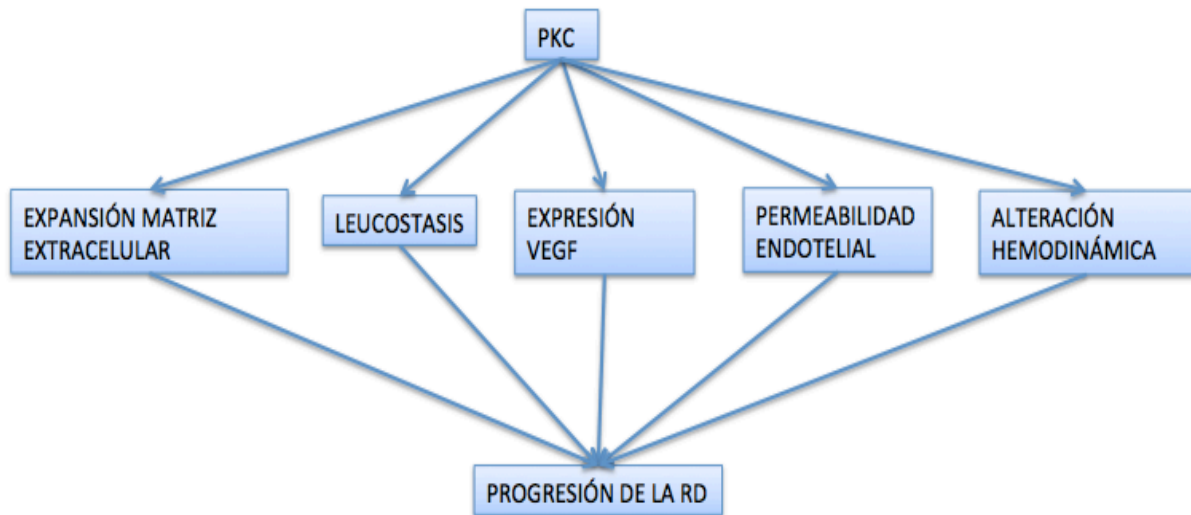


Fig. 15: Consecuencias de la activación de la PKC (modificada de Tarr y cols., 2013).

4.2.5. EO y apoptosis:

Debido a la disfunción mitocondrial y al elevado número de EROs que se producen, se liberan varios factores al citosol de las células endoteliales, que acaban conduciendo a la apoptosis. Algunos de ellos son:

- Caspasas, que son proteínas clave en la transducción y ejecución de la señal apoptótica por varios estímulos (Elinos-Báez y cols., 2001). Además son muy sensibles al EO (Behl y cols., 2016) y están involucradas sobretodo en los estadios iniciales y ejecutivos de la apoptosis. Las caspasas principales involucradas durante la activación de la apoptosis son las caspasas 2, 8, 9 y 10; mientras que las dedicadas a su ejecución son las caspasas 3, 6 y 7 (Fang y cols., 2005).
- Citocromo C, es un factor liberado por la mitocondria que activa la apoptosis celular mediada por las caspasas (Gogvadze y cols., 2006).
- Factor de inducción de la apoptosis, activa la vía apoptótica inducida por caspasa en las células endoteliales de la retina. Se libera de las mitocondrias después de la apertura de sus poros en respuesta a ciertos estímulos. Actúa sobre el ADN nuclear, fragmentando numerosas moléculas de ADN, dando lugar a la apoptosis del endotelio (Cande y cols., 2002).

- Factor apoptótico de activación de la proteasa-1 (APAF-1), un factor de unión para el citocromo C, es esencial para la conducción de eventos apoptóticos ya que activa las caspasas (Cecconi y cols., 2004).

Estos eventos apoptóticos relacionados con el estrés oxidativo explican la destrucción de las células endoteliales de la retina, dando lugar a diversas respuestas inflamatorias, tales como la activación de citocinas y la liberación de interleuquinas (ILs) y diversos factores de crecimiento. Estas respuestas, unidas al efecto de otros mediadores inflamatorios, tales como el VEGF liberado debido a la regulación positiva de la PKC, producen una reacción inflamatoria severa en el sitio de las células endoteliales destruidas. Su efecto acumulativo resulta en el desarrollo de fuga vascular y hemorragias vítreas que darán lugar al edema macular, un rasgo característico de la RD, concluyendo por lo tanto que la apoptosis mediada por estrés oxidativo de las células endoteliales de la retina conduce a la progresión de la RD (Behl y cols., 2016).

4.2.6. EO e inflamación:

El EO es un fuerte iniciador de la respuesta inflamatoria en el cuerpo. La producción de diversos tipos de RL, como ya se ha descrito, daña gravemente las membranas y orgánulos celulares lipoides, además de destruir diversas proteínas estructurales, estimulando así la liberación de citoquinas y mediando una fuerte respuesta inflamatoria que induce las siguientes alteraciones (Behl y cols., 2016):

- Las citoquinas activan diversas interleuquinas (ILs), tales como IL-6, IL-8; y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), intensificando así la respuesta inflamatoria. Esto estimula el aumento de la producción de fluido vítreo, lo que sugiere que la respuesta inflamatoria mediada por citoquinas actúa como uno de los diversos mecanismos que explican el edema durante la RD (Yuuki y cols., 2001).
- El reclutamiento (inducido por citoquinas) de neutrófilos en el área de inflamación también explica el daño causado por la respuesta inflamatoria inducida por el EO, lo que conduce a la progresión de la RD debido a las siguientes razones:

- El daño a las células endoteliales tras la activación de los macrófagos Y otras células fagocíticas (Behl y cols., 2016).
- Aumento de la permeabilidad de las membranas capilares de la retina, resultando en acumulación de matriz extracelular y edema en las regiones circundantes (Quan y cols., 2002).
- La liberación del factor nuclear kB (NF-kB), estimulada por los elevados niveles de diversos radicales libres, conduce a la liberación excesiva de citoquinas y otros mediadores inflamatorios como el óxido nítrico y las prostaglandinas (Hoesel y Schmid, 2013). Como el óxido nítrico es un vasodilatador, su liberación estimula la acumulación y retención de líquido en la retina (Behl y cols., 2016). La concentración de prostaglandinas, en particular la prostaglandina E2, que aumenta de manera prominente en la retina durante la RDP y está ampliamente ligada a su progresión (Schoenberg y cols., 2012), junto con otros mediadores inflamatorios (como VEGF y varias citosinas).
- La liberación de IL-1 aumenta la actividad de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) que cataliza la producción de prostaglandina E2. Por lo tanto, existe una relación muy marcada entre la IL-1, la COX-2 y la prostaglandina E2 en la progresión de la RD. La COX-2 también causa varias alteraciones en las expresiones del VEGF y óxido nítrico. Ambos factores se sobre expresan por la activación de la COX-2 y contribuyen significativamente a la patogénesis de la RD (Behl y cols., 2016).

El EO inducido por la hiperglucemia inicia y exagera la inflamación en las células endoteliales de la retina, dando como resultado una disfunción endotelial que explica varios eventos tales como angiogénesis, el aumento de la permeabilidad de la membrana endotelial y el engrosamiento de la membrana basal que conduce a la progresión de la RD (Behl y cols., 2016).

4.2.7. EO y la destrucción del pigmento macular:

La formación de radicales libres se produce de manera normal en la retina debido a la exposición de esta a las radiaciones ultravioleta de la luz solar. La luteína y la zeaxantina actúan como antioxidantes y protegen a las células de la retina del daño de los radicales libres durante la exposición a rayos ultravioleta, además de prevenir muchos trastornos, como la degeneración macular relacionada con la edad y la maculopatía diabética.

Sin embargo, el EO inducido por hiperglucemia produce diversas alteraciones destructivas en el pigmento macular, causando la apoptosis del epitelio pigmentario de la retina por la mediación de ciertas vías de señalización mitocondriales. Así, durante la disfunción mitocondrial inducida por hiperglucemia, el EO modula los poros de transición mitocondriales, aumentando la permeabilidad de la membrana mitocondrial interna; y liberando citocromo C y otros factores mediadores de la apoptosis, como caspasas, factor inductor de apoptosis y APAF-1, llevando a la apoptosis del pigmento epitelial de la misma manera que la de las células endoteliales de la retina. Por lo tanto, la apoptosis del pigmento macular, dificulta la protección de las membranas lipídicas de la retina contra el daño de los radicales libres comprometiéndose el escudo protector antioxidante de la luteína y la zeaxantina, resultando en maculopatía diabética (Behl y cols., 2016).

4.3. Tratamiento:

En este apartado vamos a tratar de estudiar diferentes estrategias encaminadas a tratar la RD mediante la reducción del EO. Como se ha visto con anterioridad, el EO se produce por un desequilibrio entre especies oxidantes y el sistema de defensa AO, por lo tanto la estrategia más obvia es la de la suplementación de AO. Aunque no sólo existe esta estrategia, existen fármacos que modifican las rutas por las que actúa el EO disminuyendo así su efecto tóxico para el organismo, además de otros medicamentos (denominados multidiana) que actúan en otras vías que tienen relación con el EO.

4.3.1. Suplementos nutricionales con AO:

La suplementación con AO es el primer intento en el desarrollo de estrategias para frenar el desarrollo de la RD disminuyendo el EO. Algunos de los estudiados son:

- Vitamina C o ácido ascórbico, protege ante radicales superóxido, hidroxilicos y alcoxi; y aunque es hidrosoluble, es capaz de ayudar a frenar la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados, ya que reacciona con el tocoferol inactivo para volverlo a su forma activa devolviéndole su capacidad antioxidante (Pisoschi y Pop, 2015).
- Vitamina E o α -tocoferol, evita la peroxidación lipídica de las membranas celulares pudiendo parar la reacción en cadena que provocan formando un subproducto incapaz de reaccionar con las cadenas lipídicas (Pisoschi y Pop, 2015).

- Carotenoides (β -carotenos), son pigmentos encontrados en plantas fundamentalmente. Son capaces de reaccionar con el radical peróxido, hidroxílico y superóxido. Presentan la particularidad de que en condiciones de baja concentración de O_2 tienen propiedades de AO, mientras que en condiciones de alta concentración de O_2 son compuestos oxidantes (Birben y cols., 2012).
- Ácido alfa-lipoico (ALA): reduce la oxidación de enzimas como GSH y otros AO como vitaminas C y E; puede además modular la transducción de NF- κ B (Li y cols., 2017).
- N-acetilcisteína (NAC): inhibe la activación de NF- κ B, la apoptosis celular y la activación de VEGF (Wu y cols., 2014).
- Curcumina: inhibe la expresión de VEGF (Wu y cols., 2014).
- Té verde: es rico en polifenoles e incrementa los niveles de SOD y catalasa, además de proteger de la apoptosis e inhibir la angiogénesis (Li y cols., 2017).
- Zinc: previene la peroxidación lipídica y el agotamiento de GSH (Wu y cols., 2014).

A pesar de los beneficios encontrados en una dieta con AO, los estudios clínicos no son del todo concluyentes, ya que dosis altas pueden dar efectos secundarios graves, como por ejemplo en el caso de la vitamina E, la cual a dosis altas produce efectos pro-oxidantes, además de inhibir la actividad de la glutatión transferasa y de tener efectos anticoagulantes por interferir en el mecanismo de la vitamina K (Miller y cols., 2005). Estos efectos secundarios adversos pueden ser debidos a algunos motivos tales como la dosis suministrada, las enfermedades concomitantes, otra medicación consumida por el paciente, el curso y severidad de la enfermedad y factores genéticos y ambientales. Además las EROs están relacionadas con algunos mecanismos esenciales para la función celular (Wu y cols., 2014).

4.3.2. Terapias basadas en el mecanismo del EO:

Se tratan de nuevos fármacos cuyo mecanismo de acción radica en frenar las vías metabólicas activadas por el EO causantes de RD. Estos fármacos son los siguientes:

- Inhibidores de poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP): el PARP es un mediador de las lesiones por oxidación. Está involucrado en la apoptosis de las células retinianas y en la regulación de la activación del NF-κB. El PJ-34 (un inhibidor selectivo de la PARP) inhibe significativamente la apoptosis inducida por diabetes de células microvasculares retinianas y el desarrollo de lesiones tempranas de RD en ratas diabéticas (Zheng y cols., 2004), ya que inhibe la activación de NF-κB y la inducción de la expresión de las proteínas inflamatorias por su parte (Wu y cols., 2014).
- Activadores de la transcetolasa: es capaz de reducir las cantidades de fructosa 6-fosfato y gliceraldehído 3-fosfato en el organismo, por lo que se disminuye el daño inducido por estas rutas que son activadas por la hiperglucemia. La enzima requiere de tiamina como cofactor para actuar (Wu y cols., 2014), por ello se administra la benfotiamina, que es un análogo lipofílico de la tiamina monofosfato. Se ha demostrado en animales que la benfotiamina inhibe las tres principales rutas por las que las EROs producen daño (hexosas, AGEs y PKC), además de poder inhibir la producción de NF-κB por activación de la transcetolasa (Hammes y cols., 2003).
- Inhibidores de NF-κB: Se han utilizado dos inhibidores de NF-κB en ratas diabéticas, estos son: la deshidroximetilepoxiquinomicina (DHMEQ) y el pirrolidintiocarbamato. Ambos suprimen la neovascularización provocada por la isquemia (Wu y cols., 2014).

4.3.3. Fármacos multidiana:

Las evidencias clínicas y experimentales sugieren que para controlar y reducir el avance de la RD es necesario, además del control glucémico; el control lipídico y de la tensión arterial. Por ello se han desarrollado medicamentos que actúan en varias dianas a la vez, los cuales se ha comprobado que están asociados al EO (Wu y cols., 2014):

- Candesartán: fármaco utilizado para tratar la presión arterial alta, pertenece a la familia de antagonistas de receptores de angiotensina II. Se realizó un

estudio, el Diabetic Retinopathy Candesartan Trials (DIRECT) de 2005, en el cual se evaluó el uso de candesartán en sujetos con DM1 y DM2. Se llegó a una conclusión clara: que el fármaco reducía el avance de RD. El mecanismo para el efecto preventivo del candesartán no se examinó en el programa DIRECT, pero probablemente esté más allá del efecto de la disminución de la presión sanguínea ya que los efectos beneficiosos observados permanecieron inalterados tras un ajuste de la presión sanguínea (Wu y cols., 2014). En pacientes con DM el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que es el encargado de regular la presión sanguínea, se encuentra alterado; y sus receptores aumentados en la retina en situación de RDP. Y aunque el mecanismo por el cual el candesartán previene la RD no está claro, se ha probado que la inhibición de estos receptores es lo que podría causar el beneficio en RD, ya que se frena la neovascularización, como prueban los experimentos in vitro, que sugieren que disminuye la activación de la PKC y la expresión del VEGF (Tarr y cols., 2013). Se sabe que la hipertensión arterial esencial eleva sustancialmente los indicadores bioquímicos del EO (como el ácido tiobarbitúrico y la 8-oxo-desoxiguanina), lo que da lugar a pensar en una clara relación de causalidad entre el EO y la hipertensión arterial. Si administramos fármacos antihipertensivos como el candesartán podremos prevenir los efectos dañinos que la hipertensión tiene en la microcirculación, y por tanto disminuir la probabilidad de aparición de la RD (Cruz y cols., 2004).

- Fenofibrato: es un medicamento que se utiliza para reducir el colesterol y los triglicéridos en sangre, además de para aumentar las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Hay evidencias que sugieren que la dislipemia y los ácidos grasos séricos se asocian con un mayor EO y otras anomalías en la retina que conducen a la progresión de RD como demuestran algunos estudios (como el Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes, de 2005) basados en datos clínicos consistentes, por lo que se recomienda la administración de este fármaco como tratamiento complementario para tratar la RD. Su mecanismo de acción no está claro, habiéndose propuesto varios, entre los que se incluyen efectos protectores ante el EO, la inflamación y la apoptosis (Wu y cols., 2014).

5. CONCLUSIONES

- La DM (tanto la tipo 1 como la tipo 2) producen varias complicaciones si no se controlan, dentro de las cuales destaca la RD.
- La RD es una de las causas más importantes de ceguera en población activa, y por lo tanto es un problema de salud en el cual es importante la investigación y el estudio.
- Existen varias rutas metabólicas por las que la hiperglucemia produce RD.
- El EO se encuentra muy ligado a la aparición, desarrollo y agravamiento de la enfermedad, ya que influye en numerosas vías provocando la expresión de ciertos mediadores de la inflamación y de VEGF que están directamente relacionados con la progresión de la RD.
- Se están empezando a investigar tratamientos complementarios para frenar la RD basados en la respuesta de AO y de fármacos que frenan las rutas activadas por las especies oxidantes.

BIBLIOGRAFÍA

- Behl T, Kaur I, Goel H y Pandey RK. Diabetic nephropathy and diabetic retinopathy as major health burdens in modern era. *WJPPS*. 2014; 3 (7): 370-387.
- Behl T, Kaur I y Kotwani A. Implication of oxidative stress in progresión of diabeti cretinopathy. *Surv ophthalmol*. 2016; 61 (2): 187-196.
- Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S y Kalayci O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allegry Organ J*. 2012; 5 (1): 9-19.
- Calderón Guzman D, Juárez Olguín H, Hernández García E, Valenzuela Peraza A, Zamora de la Cruz D y Punzo Soto M. Mechanisms involved in the development of diabetic retinopathy induced by oxidative stress. *Redox Report*. 2017; 22 (1): 10-16.
- Candé C, Cecconi F, Dessen P y Kroemer G. Apoptosis-inducing factor (AIF): key to the conserved caspase-independent pathways of cell death?. *J Cell Sci*. 2002; 115 (24): 4727-4734.
- Cecconi F, Roth KA, Dolgov O, Munarriz E, Anokhin K, Peter Gruss P y Salminen M. Apaf1-dependent programmed cell death is required for inner ear morphogenesis and growth. *Development*. 2004; 131 (9): 2125-2135.
- Chew EY, Ferris FL, Csaky KG, Murphy RP, Agrón E, Thompson DJ, Reed GF y Schachat AP. The Long-term Effects of Laser Photocoagulation Treatment in Patients with Diabetic Retinopathy: The Early Treatment Diabetic Retinopathy Follow-up Study. *Ophthalmology*. 2003; 110 (9): 1683-1689.
- Cruz Manzano E, Sanfiel Vasseur L y Palacio Omar M. Estrés oxidativo e hipertensión esencial: una realidad clínica. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2004; 23 (3): 190-196.
- Cunha-Vaz, JG. *Retinopatía Diabética*. 1ª ed. Madrid: Sociedad Espanola de Oftalmología; 2006.
- Elinos-Báez CM, Maldonado V y Meléndez-Zajgla J. Caspasas: moléculas inductoras de apoptosis. *Gac Méd Méx*. 2003; 139 (5): 493-499.
- Fan T-J, Han L-H, Cong R-S y Liang J. Caspase Family Proteases and Apoptosis. *Acta Biochim et Biophys Sin* 2005; 37 (11): 719–727.

- Gogvadze V, Orrenius S y Zhivotovsky B. Multiple pathways of cytochrome c release from mitochondria in apoptosis. *Biochim et Biophys Acta*. 2006; 1757 (5-6): 639–647.
- Gugliucci A. Glicación de proteínas: rol protagónico de la hiperglicemia en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Rev Med Uruguay*. 2000; 16 (1): 58-75.
- Halliwell B. Free radicals and antioxidants-quo vadis?. *Trends Pharmacol Sci*. 2011; 32 (3): 125-130.
- Hammes HP, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumara T, Ju Q, Lin J, Bierhaus A, Nawroth P, Hannak D, Neumaier M, Bergfeld R, Ida I y Brownlee M. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nature Medicine*. 2003; 9 (3): 294-299.
- Hoesel B y Schmid JA. The complexity of NF-κB signaling in inflammation and cancer. *Molecular Cancer*. 2013; 12 (86): 1-15.
- Ishii H, Koya D y King GL. Protein kinase C activation and its role in the development of vascular complications in diabetes mellitus. *J Mol Med*. 1998; 76 (1): 21–31.
- Lansingh V. Epidemiología de la retinopatía diabética. 2014 [en línea]. [Consultado en marzo de 2017]. Disponible en: <http://slideplayer.es/slide/36751>.
- Li C, Miao X, Li F, Wang S, Liu Q, Wang Y y Sun J. Oxidative Stress-Related Mechanisms and Antioxidant Therapy in Diabetic Retinopathy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017; 2017: 9702820, 15 páginas.
- Liu Y, Song Y, Tao L, Qiu W, LV H, Jiang X, Zhang M y Li X. Prevalence of diabetic retinopathy among 13473 patients with diabetes mellitus in China: a cross-sectional epidemiological survey in six provinces. *BMJ Open*. 2017; 7: e013199, 7 páginas.
- Lorenzi M. The Polyol Pathway as a Mechanism for Diabetic Retinopathy: Attractive, Elusive, and Resilient. *Experimental Diabetes Research*. 2007; 2007: 1-10.

- Masuda T, Shimazawa M y Hara H. Retinal Diseases Associated with Oxidative Stress and the Effects of a Free Radical Scavenger (Edavorone). *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017; 2017: 9208489, 14 páginas.
- Miller III ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ y Guallar E. Meta-Analysis: High-Dosage Vitamin E Supplementation May Increase All-Cause Mortality. *Ann Intern Med*. 2005; 142 (1): 37-46.
- Olmos P, Araya-Del Pino A, González C, Laso P, Iribarra V y Rubio L. Fisiopatología de la retinopatía y nefropatía diabéticas. *Rev Méd Chile*. 2009. 137 (10): 1375-1384.
- Peppia M, Uribarri J y Vlassara H. Glucose, Advanced Glycation End Products, and Diabetes Complications: ¿What Is New and What Works?. *Clinical Diabetes*. 2003; 21 (4): 186-187.
- Peralta-Pérez MR y Volke-Sepúlveda TL. La defensa antioxidante en las plantas: Una herramienta clave para la fitorremediación. *Rev Mex Ing Quim*. 2012; 11 (1): 75-88.
- Pinazo-Durán MD, Gallego-Pinazo R, García-Medina JJ, Zanón-Moreno V, Nucci C, Dolz-Marco R, Martínez-Castillo S, Galbis-Estrada C, Marco-Ramírez C, López-Gálvez MI, Galarreta DJ y Díaz-Llópiz M. Oxidative Stress and its downstream signaling in aging eyes. *Clin Interv Aging*. 2014; 9: 637-652.
- Pisoschi AM y Pop A. The role of antioxidants in chemistry of oxidative stress: a review. *Eur J Med Chem*. 2015; 97: 55-74.
- Porth CM. Fisiopatología, salud-enfermedad: un enfoque conceptual. 7ªed. Madrid: Panamericana; 2009.
- Quan N, He L y Lai W. Endothelial activation is an intermediate step for peripheral lipopolysaccharide induced activation of paraventricular nucleus. *Brain Res Bull*. 2003; 59 (6): 447-452.
- Rahimi-Madiseh M, Malekpour-Tehrani A, Bahmani M y Rafieian-Kopaei M. The research and development on the antioxidants in prevention of diabetic complications. *APJTM*. 2016; 9 (9): 825-831.
- Rodríguez Perón JM, Menéndez López JR y Trujillo López Y. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. *Rev Cub Mil*. 2001; 30 (1): 36-44.

- Ruedas J y Sanchez Torres G. Detección de patologías derivadas de las afecciones diabéticas: una revisión del análisis digital de imágenes de retina. *Ing Desarrollo*. 2013. 31 (2): 316-338.
- Ryan SJ y Schachat AP. *Retina vol 2*. 4ª ed. Madrid: Elsevier; 2009.
- Schoenberger SD, Kim SJ, Sheng J, Rezaei KA, Lalezary M y Cherney E. Increased Prostaglandin E2 (PGE₂) Levels in Proliferative Diabetic Retinopathy, and Correlation with VEGF and Inflammatory Cytokines. *IOVS*. 2012; 53 (9): 5906-5911.
- Schorr SG, Hammes H-P, Müller UA, Abholz H-H, Landgraf R y Bertram B. The Prevention and Treatment of Retinal Complication in Diabetes. *Dtsch ArzteblInt*. 2016; 113 (48): 816-823.
- Selvaraj K, Gowthamarajan K, Karri VVSR, Baruah UK, Ravisankar V y Jojo GM. Current treatment strategies and nanocarrier based approaches for the treatment and management of diabetic retinopathy. *Journal of drug targeting*. 2017; 25 (5): 386-405.
- Simosa H. Alteraciones moleculares de las lesiones tisulares inducidas por la hiperglicemia crónica. 2011 [en línea]. [Consultado en marzo de 2017]. Disponible en: <https://es.slideshare.net/Dr.hector/complicaciones-cronicas-de-la-diabetes-mellitus-hesv>.
- Tarr JM, Kaul K, Chopra M, Kohner EM, y Chibber R. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. *ISRN Ophthalmology*. 2013; 2013: 343560, 13 páginas.
- Tavares Ferreira J, Proença R, Alves M, Dias-Santos A, Oliveira Santos B, Cunha JP, Papoila AL y Abegao Pinto L. Retina and Choroid of Diabetic Patients Without Observed Retinal Vascular Changes: A Longitudinal Study. *Am J Ophtalmol*. 2016; 176: 15-25.
- Vaughan y Asbury. *Oftalmología general*. 18ª ed. México DF: McGraw-Hill; 2008.
- Vila L, Viguera J y Alemán R. Retinopatía diabética y ceguera en España. *Epidemiología y prevención*. *Endocrinol Nutr*. 2008; 55 (10): 459-475.

- Villegas-Ruiz V, Hendlmeiner F, Buentello-Volante B, Rodríguez-Loaiza JL, Miranda-Duarte A y Zenteno JC. Genome-wide mRNA analysis reveals a TUBD1 isoform profile as a potential biomarker for diabetic retinopathy development. *Exp Eye Res.* 2017. 155: 99-106.
- Vistoli G, De Maddis D, Cipak A, Zarkovic N, Carini M y Aldini G. Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. *Free Radic Res.* 2013; 47 (1): 3-27.
- Wan T-T, Li X-F, Sun Y-M, Li Y-B y Su Y. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. *Biomed and Pharmacoter.* 2015. 74: 145-147.
- Wu Y, Tang L y Chen B. Oxidative Stress: Implications for the Development of Diabetic Retinopathy and Antioxidant Therapeutic Perspectives. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2014; 2014: 752387, 12 páginas.
- Yuuki T, Kanda T, Kimura Y, Kotajima N, Tamura J, Kobayashi I y Kishi S. Inflammatory cytokines in vitreous fluid and serum of patients with diabetic vitreoretinopathy. *J Diabetes Complications.* 2001; 15 (5): 257–259.
- Zanon-Moreno V. Estrés oxidativo en el glaucoma primario de ángulo abierto. *Prevención de la ceguera por glaucoma.* [Tesis doctoral en internet]. Universidad de Valencia. Valencia. 2008. [en línea]. [Consultado en marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/50819516>.
- Zhang Y, Xia W, Lu P y Yuan H. The Association between VDR Gene Polymorphisms and Diabetic Retinopathy Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 5305282, 10 páginas.
- Zheng L, Szabo C y Kern TS. Poly (ADP-Ribose) Polymerase Is Involved in the Development of Diabetic Retinopathy via Regulation of Nuclear Factor-kB. *Diabetes.* 2004; 53 (11): 2960-2967.
- Zong H, Ward M y Stitt AW. AGEs, RAGE, and Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep.* 2011; 11 (4): 244–252.

