

**PAPEL PROTECTOR DE LOS
ANTIOXIDANTES LUTEÍNA Y
ZEAXANTINA EN LA RETINOPATÍA
DIABÉTICA**

*Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia*

Elena Rodríguez Burgos



Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular

Trabajo Fin de Grado:

**PAPEL PROTECTOR DE LOS
ANTIOXIDANTES LUTEÍNA Y ZEAXANTINA EN LA
RETINOPATÍA DIABÉTICA**

AUTORA: Elena Rodríguez Burgos
Doble grado en Farmacia y Óptica y Optometría

TUTOR: Juan D. Bautista Palomas
Revisión bibliográfica
Septiembre 2018, Sevilla

RESUMEN

En el presente trabajo nos centramos en analizar el papel de la luteína y la zeaxantina en la retinopatía diabética (RD). La prevalencia de la diabetes está aumentando en todo el mundo debido al cambio en el estilo de vida de las personas. La RD es una microangiopatía retiniana de origen diabético que engloba cambios anatómicos en los vasos retinianos y neuroglia, cursa con una producción excesiva de radicales libres que nuestro organismo no puede eliminar. La RD está asociada principalmente a la diabetes de larga duración o a una hiperglucemia mal controlada.

Durante el metabolismo normal, como resultado de reacciones de fotooxidación producidas por la exposición a UVB, se generan radicales libres en las lentes oculares, lo que puede producir desequilibrio electrolítico y agregación de proteínas. El estrés oxidativo es el culpable del daño en la retina de los pacientes. Para prevenir el daño se puede usar la terapia antioxidante.

La acumulación de la luteína y la zeaxantina son carotenoides presentes en el epitelio pigmentario proveen una protección frente a la fotooxidación y también protegen al proteosoma de la inactivación por fotooxidación. La luteína y la zeaxantina tienen la capacidad de eliminar especies de oxígeno reactivas y limitar la peroxidación de los fosfolípidos de la membrana, además de funcionar como filtro de la luz azul, protegiendo así la retina neurosensorial

La suplementación con estos antioxidantes supone una mejora en la función visual, mejorando actividades de la vida diaria; protege del daño producido por la exposición prolongada a la luz de dispositivos electrónicos (en sujetos sanos); mejora la sensibilidad al contraste y reduce los síntomas de la fatiga visual.

Palabras clave: luteína, zeaxantina, antioxidantes, estrés oxidativo, retinopatía diabética.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	7
2.	OBJETIVOS DE LA REVISIÓN	9
3.	METODOLOGÍA	9
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
4.1.	RADICALES LIBRES	10
4.2.	RETINOPATÍA DIABÉTICA	11
4.2.1.	Síntomas	12
4.2.2.	Diagnóstico	12
4.2.3.	Tipos de retinopatía diabética	12
4.2.4.	Factores de riesgo de la retinopatía diabética:	13
4.2.5.	Prevención y tratamiento retinopatía diabética	14
4.3.	LUTEÍNA Y ZEAXANTINA	18
4.3.1.	Generalidades luteína y zeaxantina.	18
4.3.2.	Mecanismo luteína y zeaxantina.	20
4.4.	SUPLEMENTACIÓN CON LUTEÍNA Y ZEAXANTINA	22
4.5.	OTRAS TERAPIAS	23
5.	CONCLUSIÓN	24
6.	BIBLIOGRAFÍA	24

1. INTRODUCCIÓN

Los problemas visuales ocasionan una disminución en la calidad de vida de las personas y aumentan las situaciones de dependencia (**Fernández et al., 2017**). La visión es primordial para interpretar todo lo que nos rodea, reconocer personas, formas y ubicarlas en el espacio.

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada por cursar con niveles elevados de glucosa en sangre. La prevalencia de la diabetes está aumentando en todo el mundo debido a un cambio en el estilo de vida de las personas, que involucra tanto la dieta como la actividad física y el estrés.

La RD es una microangiopatía retiniana de origen diabético que engloba cambios anatómicos en los vasos retinianos y neuroglia (**Garzón, 2004**). Es una complicación de la diabetes de larga duración y es la principal causa de ceguera en adultos de entre 20-74 años.

Durante las primeras dos décadas de desarrollo de la enfermedad casi todos los pacientes con diabetes tipo 1 y más de un 60% de los pacientes con diabetes tipo 2 desarrollan retinopatía (**Fong, 2004**).

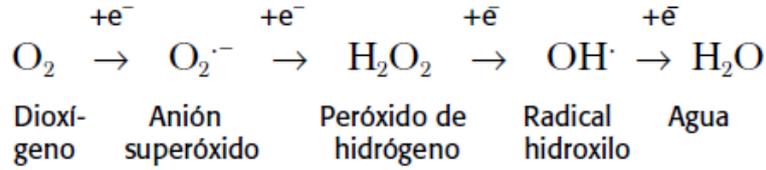
Los radicales libres son especies químicas capaces de existir independientemente y que tienen uno o más electrones no apareados, ya sea por ganancia o por pérdida de un electrón de un no radical o por la ruptura homolítica de una molécula (**Cárdenas-Rodríguez y Pedraza-Chaverri, 2006**):

$X \rightarrow e^- + X^+$ radical formado por la pérdida de un electrón de un no radical.

$Y + e^- \rightarrow Y^-$ Radical formado por la ganancia de un electrón de un no radical

El oxígeno es indispensable para la vida, pero también puede formar diversas especies reactivas, cuya producción está asociada a muchos desórdenes patológicos. El oxígeno molecular está formado por dos átomos de oxígeno atómico unidos por un enlace covalente, a la adición consecutiva de electrones a la molécula se le conoce como

reducción univalente y esto produce especies parcialmente reducidas de oxígeno (Cárdenas-Rodríguez y Pedraza-Chaverri, 2006).



Reacción 1. Proceso de adición de electrones a la molécula divalente de oxígeno (Cárdenas-Rodríguez y Pedraza-Chaverri, 2006).

La expresión “especies reactivas de oxígeno” (ERO) es un término colectivo que incluye tanto a los radicales libres derivados del oxígeno como a los no radicales, muy reactivos, que provienen de la reducción molecular del oxígeno, como el H₂O₂ y el ácido hipocloroso (HOCl) (Tabla 1).

Tabla 1. Especies reactivas de oxígeno. (Cárdenas-Rodríguez y Pedraza-Chaverri, 2006).

Radicales	No-radicales
Superóxido (O ₂ ^{·-})	Oxígeno singulete (¹ O ₂) forma ¹ Δ
Hidroxilo (OH [·])	Peróxido de hidrógeno (H ₂ O ₂)
Peroxilo (RO ₂ [·])	Ozono (O ₃)
Alcoxilo (RO [·])	Anión peroxinitrito (ONOO ⁻)
Hidroperoxilo (HO ₂ [·])	Ácido hipocloroso (HOCl)
	Ácido hipobromoso (HOBr)

En condiciones normales, el organismo es capaz de controlar estas especies reactivas, a través de los sistemas de defensa, pero cuando la producción de especies reactivas es excesiva, éstos se desequilibran causando un gran daño a nuestro organismo. La importancia radica en el daño oxidativo sobre las macromoléculas biológicas más abundantes como son el ADN (constituye el material genético), lípidos (rica fuente de energía) y proteínas (función estructural) puesto que desempeñan un papel muy importante en el organismo.

2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

El objetivo principal de esta revisión es evaluar el papel protector que tienen antioxidantes como la luteína y la zeaxantina en enfermedades visuales, principalmente en la retinopatía diabética, así como, la eficacia de su suplementación. Además, se estudia el daño producido por los radicales libres en esta enfermedad.

3. METODOLOGÍA

La metodología seguida para realizar esta revisión bibliográfica ha sido la búsqueda en bases de datos. Principalmente, aunque no de forma exclusiva, las bases de datos elegidas han sido Science Direct y Web of Science. Haciendo uso de las palabras clave “retinopatía diabética” (diabetic retinopathy), “antioxidante” (antioxidant), “luteína” (lutein) y una combinación de las mismas. Como criterio de exclusión se han descartado aquellos ensayos clínicos e información anterior a 2004, para poder ofrecer una visión actualizada del tema que tratamos.

- Web of Science:
 - o Diabetic retinopathy: 10.583 resultados.
 - RD + Antioxidant: 322 resultados.
 - RD + Lutein: 31.

Usando las tres palabras se obtuvieron 17 resultados.

- Science direct:
 - o Diabetic retinopathy: 11.152 resultados.
 - DR + Antioxidant: 451 resultados.
 - DR+ Lutein: 31 resultados.

Usando las tres palabras se obtuvieron 12 resultados.



4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. RADICALES LIBRES

Los radicales libres son especies químicas capaces de existir independientemente y que tienen uno o más electrones no apareados. Son moléculas con una reactividad mayor que su correspondiente molécula no radical. Los radicales interactúan con otras moléculas, donando su electrón o cogiendo uno de otra molécula, en cualquier caso, la molécula con la que reacciona se vuelve un radical libre, por eso decimos que se tratan de procesos en cadena (Viña, 2009).

Los radicales más importantes desde un punto de vista biológico son los derivados del oxígeno y del nitrógeno (Cárdenas-Rodríguez y Pedraza-Chaverri, 2006).

El ión superóxido es un radical libre de oxígeno que se produce en varios procesos de nuestro organismo como en la respiración mitocondrial o cuando el oxígeno es reducido por el citocromo P450.

Los radicales libres atacan a los lípidos, ácidos nucleicos y proteínas: La oxidación de los lípidos produce una alteración en la fluidez de las membranas plasmáticas; el ataque a los ácidos nucleicos origina daño oxidativo en el ADN.

La toxicidad del oxígeno se puede explicar por la formación de las EROs. Éstas regulan varios procesos celulares, en el caso de mamíferos son la secreción y acción de

la insulina, la producción de hormonas de crecimiento, citosinas etc. Sin embargo, las EROs también resultan nocivas para los organismos cuando se producen en grandes cantidades dañando los constituyentes celulares e induciendo la muerte celular (**Macedo-Márquez, 2012**).

Las EROs están normalmente en equilibrio, pero su sobreproducción puede desencadenar un proceso biológico llamado estrés oxidativo, que está asociado al envejecimiento y a patologías como la obesidad y la diabetes tipo 2. La retina es sensible a las EROs debido a la alta demanda de energía y la exposición a la luz. Cuando el equilibrio se rompe, las ERO producen daños en las células de la retina (**Calderón y Juarez, 2017**).

4.2.RETINOPATÍA DIABÉTICA

La RD es una microangiopatía retiniana de origen diabético que engloba cambios anatómicos en los vasos retinianos y neuroglia (**Garzón, 2004**). En general, es una complicación de la diabetes de larga duración, causada por los altos niveles de azúcar en sangre que dañan la retina. La RD se considera la principal causa de ceguera en individuos en edad trabajadora en todo el mundo (**Neelam et al., 2017**). La prevalencia de la diabetes está aumentando a nivel mundial debido a un cambio en el estilo de vida de las personas, que involucra tanto la dieta como la actividad física y el estrés.

En la RD, los capilares se deterioran y se producen filtraciones de líquidos y grasas, pudiendo producir un edema que es el factor más importante de limitación visual. Mientras mayor sea el tiempo de evolución de la diabetes, mayor es el riesgo de padecer RD (**Wu et al., 2014**).

La afectación de la retina se da tanto en pacientes con diabetes tipo 1 como en pacientes con diabetes tipo 2 aunque en estos últimos la prevalencia de RD es mayor. El control glucémico, de la presión arterial y de los lípidos son fundamentales para reducir el riesgo de RD.

4.2.1. Síntomas

Los síntomas de la RD pueden incluir, según Boyd (**Boyd, 2013**):

- Manchas, puntos o algo similar a hilos de telarañas oscuras flotando en la visión (llamados miodesopsias, manchas flotantes o “moscas” volantes).
- Visión borrosa.
- Visión que cambia periódicamente de borrosa a clara.
- Áreas oscuras (completa o parcialmente) en el campo de visión.
- Mala visión nocturna.
- Colores que aparecen descoloridos o diferentes.
- Pérdida de la visión.

4.2.2. Diagnóstico

Para el diagnóstico de la RD se utiliza habitualmente la oftalmoscopia y la angiografía fluoresceínica. Con la angiografía la visualización del fondo es posible tener documentos gráficos que permiten el control de la evolución de la enfermedad.

4.2.3. Tipos de retinopatía diabética

Se puede clasificar la RD en dos grandes bloques (proliferativa y no proliferativa) según el estado del fondo de ojo, los cuales se dividen en función de su gravedad:

RD no proliferativa:

- Leve: el paciente solo presenta microaneurismas. Deben ser controlados cada año.
- Moderada: estado intermedio entre leve y severa. Control cada 6 meses o 1 año.
- Severa: el fondo de ojo presenta 20 hemorragias retinianas en los cuatro cuadrantes o rosarios venosos en dos cuadrantes y aneurismas microvasculares intrarretinianas en un cuadrante.

RD proliferativa:

- Leve: presencia de neovasos en uno a cuatro cuadrantes y menos de 1/3 papila.
- Severa: presencia de neovasos en más de 1/3 papila, hemorragia prerretiniana o vítrea. Tienen un alto riesgo de ceguera.

Los principales síntomas se pueden apreciar en la Figura 1.

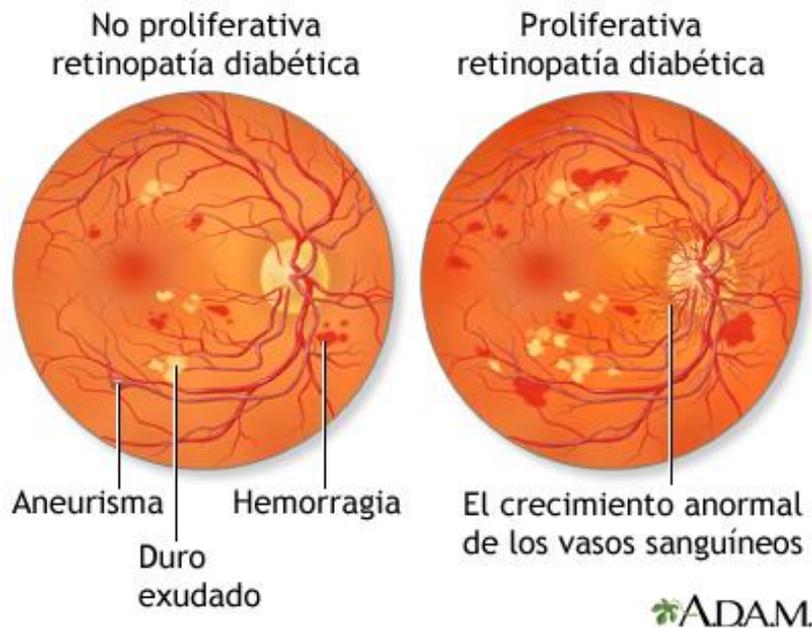


Figura 1. Fondo de ojo con los principales síntomas de la RD no proliferativa y proliferativa.
(A.D.A.M)

Se puede dar un edema macular clínicamente significativo cuando el edema retiniano está dentro de un diámetro fiscal del centro de la fovea, ésta es la causa más frecuente de pérdida visual en un paciente con diabetes tipo 2.

Esta clasificación clínica es esencial para el manejo y tratamiento del paciente. No se tiene en cuenta la agudeza visual en ninguna etapa puesto que se ve afectada en etapas tardías.

4.2.4. Factores de riesgo de la retinopatía diabética:

Como en todas las enfermedades, hay ciertos factores cuya presencia hace que aumente el riesgo de padecer RD, éstos de acuerdo con Mandal (**Mandal, 2018**) son:

- Duración de la enfermedad: Es el factor más importante para el desarrollo y progresión de la retinopatía. cuanto mayor es el tiempo que una persona sufre diabetes, mayor es la probabilidad de que padezca esta consecuencia. Esta probabilidad varía en función del tipo de diabetes que se padezca: en las personas que padecen diabetes tipo 1 durante más de 10 años, la probabilidad asciende a un 90%, mientras que en las personas que han padecido diabetes tipo 2 durante el mismo periodo, la probabilidad desciende a un 79% si toman insulina y a un 67% si no la toman.

- Control de la glucemia: Un control efectivo de la glucemia tiene un efecto protector tanto en personas con diabetes tipo 1 como de tipo 2. (Fong et al., 2004). Además, hay relación directa entre el riesgo de complicaciones microvasculares y la glucemia. Las personas que reducen los valores de la hemoglobina glicosilada, reducen el riesgo de complicaciones microvasculares.
- Hipertensión arterial (HTA): Los vasos sanguíneos se ven debilitados con la tensión arterial alta, pudiendo derivar en retinopatía hipertensa. Ésta, unida a unos niveles elevados de glucosa en sangre, favorecen la aparición de RD.
- Fumar: Al igual que la hipertensión arterial, afecta a los vasos sanguíneos, por los que los fumadores tienen mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad.
- Diabetes gestacional.

4.2.5. Prevención y tratamiento retinopatía diabética

Prevención del daño

La RD es un desorden multifactorial y su mecanismo aún no está del todo claro. Para la prevención de la retinopatía, o en sus fases iniciales, el tratamiento es un adecuado control metabólico y de los factores de riesgo.

Uno de los factores que causan su aparición es el daño oxidativo producido por un aumento de las ERO combinado con un descenso del sistema de defensa (**Neelam et al., 2017**). En la retina hay una gran concentración de ácidos grasos poliinsaturados, un consumo alto de oxígeno y oxidación de la glucosa, esto junto con la alta exposición a la luz hace que la retina sea altamente susceptible al daño oxidativo.

Se define estrés oxidativo como un desequilibrio en el balance entre la producción de moléculas altamente reactivas (radicales libres) y la habilidad del sistema biológico para eliminar los efectos dañinos mediante la neutralización con antioxidantes (**Wu et al., 2014**). Las ERO se producen a consecuencia de la fosforilación oxidativa y de la cadena

de transporte de electrones mitocondrial: en condiciones normales, los electrones se unen con el oxígeno y producen radical superóxido que es eliminado por el sistema de defensa antioxidante. En los casos en los que la glucemia es elevada, hay más glucosa para ser oxidada, más electrones que pasan por la cadena transportadora y en consecuencia una mayor producción de radicales superóxido que no pueden ser eliminados por el sistema de defensa y son los responsables del daño oxidativo.

Estos radicales pueden provocar daño oxidativo por distintos mecanismos: disminución de la actividad de la cadena transportadora de electrones, daño al ADN mitocondrial, afectación del sistema de reparación de ADN y alteración del potencial de membrana (Neelam et al., 2017).

Las EROs también se producen en el citosol por la NADPH oxidasa, y daña a la mitocondria de manera progresiva.

Como se ha comentado anteriormente, el sistema de defensa antioxidante también se ve comprometido: el glutathion es un potente antioxidante endógeno, que en las retinas de los pacientes diabéticos está reducido, mientras que abunda su forma oxidada, las enzimas responsables del ciclo redox (glutathion oxidasa y glutathion reductasa) así como las que sintetizan y degradan el glutathion están comprometidas. También se produce la liberación por parte de las células de la glía sustancias inflamatorias que dañan los vasos sanguíneos, esto unido con un aumento de la permeabilidad conduciría a un edema macular característico de la diabetes (Neelam et al., 2017).

A parte del estrés oxidativo, la hiperglucemia induce otros cambios metabólicos como inflamación, incremento del flujo en la ruta de los polioles, acumulación de productos finales de glicación avanzados (AGEs) y la activación de la proteín kinasa C. (Figura 2)

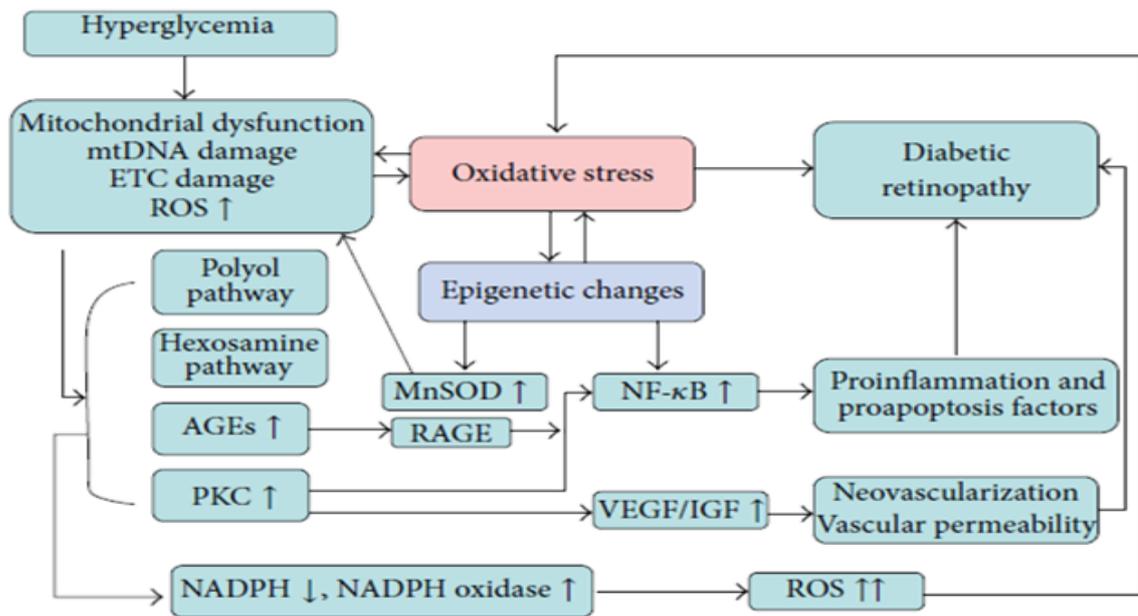


Figura 2. El estrés oxidativo es posiblemente un mecanismo clave en el fenómeno de la hiperglucemia. (Wu et al. 2014)

Las células endoteliales controlan el paso de proteínas y células desde la sangre a los tejidos usando un sistema de vesículas transcelulares o por la apertura y cierre selectivos de las uniones intercelulares. Las uniones endoteliales están reguladas por la extravasación de los leucocitos hacia el estímulo inflamatorio. En la diabetes, los leucocitos activados se adhieren al epitelio vascular de la retina de forma anormal produciendo una leucotaxis (acumulación anormal de leucocitos en los capilares), este cambio histológico aparece antes que la patología clínica. Los leucocitos juegan un papel muy importante en la RD ya que están directamente relacionados con la muerte de células endoteliales en los capilares, lo que causa una obstrucción y filtración vascular.

La formación del edema que se produce en la RD está afectada por la degradación y la modulación de la matriz extracelular ejercida por las metaloproteínas cuya concentración se ve aumentada en las membranas vasculares de los pacientes con diabetes. Su acción incluye cambios en la resistencia de las células del endotelio que influyen en las uniones intercelulares y una participación activa en la muerte celular que se produce en los estados más avanzados de la enfermedad.

La RD es una condición progresiva y la tercera causa de ceguera irreversible en el mundo, pero la primera en personas de edad productiva (16 a 64 años). No afecta la visión hasta etapas muy tardías, por lo cual, es importante la concienciación del paciente para que no descuide sus controles y revisiones sanitarias, para poder así prevenir alteraciones irreversibles que desembocarían en la pérdida permanente de la visión.

Tratamiento

La RD requiere un tratamiento individualizado, la actuación más común es la fotocoagulación.

La fotocoagulación es útil tanto para la RD proliferativa como para la no proliferativa. En la RD no proliferativa y en pacientes con mayor riesgo, se usa la fotocoagulación con láser argón. Este tratamiento hace que la cantidad de oxígeno que necesita la retina sea menor y además reduce la producción de factores vasoproliferativos, gracias a ello se mejora el flujo sanguíneo y la permeabilidad al oxígeno. En el caso de la RD proliferativa, la fotocoagulación es usada para cerrar los puntos de extravasación microvascular que crea el edema, reduce el riesgo de ceguera en un 60%.

Si la fotocoagulación no es efectiva, en un paciente con RD no proliferativa, se suele recurrir a la terapia farmacológica que consiste en inyecciones intravítreas.

En los casos de complicaciones de la RD proliferativa, se recurre al tratamiento quirúrgico (vitrectomía).

La mejor opción de tratamiento en el edema macular que se produce en la RD es la terapia anti-angiogénica con o sin láser, inyecciones intravítreas con ranibizumab y triamcinolona han demostrado su eficacia.

Hay que tener en cuenta que las inyecciones intravítreas deben ser monitorizadas durante el tratamiento, puesto que tienen ciertos riesgos como son: endoftalmitis, desprendimiento de retina, desgarros del epitelio pigmentario, etc.

4.3. LUTEÍNA Y ZEAXANTINA

4.3.1. Generalidades luteína y zeaxantina.

Hay 700 carotenoides identificados en la naturaleza, de ellos, sólo dos se acumulan en la mácula del ojo humano: la luteína y la zeaxantina. La luteína y zeaxantina son carotenoides oxigenados debida a la presencia de dos grupos hidroxilos, uno en cada anillo de su estructura (Figura 3). La luteína pura es un sólido cristalino de color amarillo-naranja, insoluble en agua, con un punto de fusión de 190°C y un PM de 568,87g/mol (Nwachuk et al., 2015).

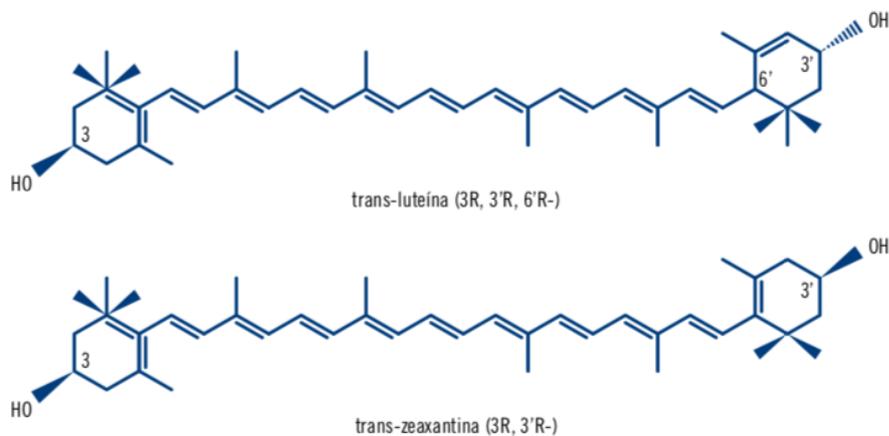


Figura 3. Estructura química de los carotenoides luteína y zeaxantina presentes en la retina. (Dolz et al., 2013)

La retina posee un sistema antioxidante que sirve para protegerse frente a los radicales libres y al daño oxidativo. Estas sustancias son entre otras la luteína, zeaxantina y mesozeaxantina que forman el pigmento macular. La mácula es una región amarillenta de unos 5-6mm de diámetro situada en el polo posterior de la retina y es la responsable de los 15-20° de visión central (Tanumihardjo, 2013) (Figura 4).

Estas sustancias no pueden ser sintetizadas por nuestro organismo, aunque sí lo sintetizan las plantas, ciertas bacterias y hongos y algas fotosintéticas, por lo que necesitamos ingerirlos en la dieta, se encuentran principalmente en frutas y verduras.

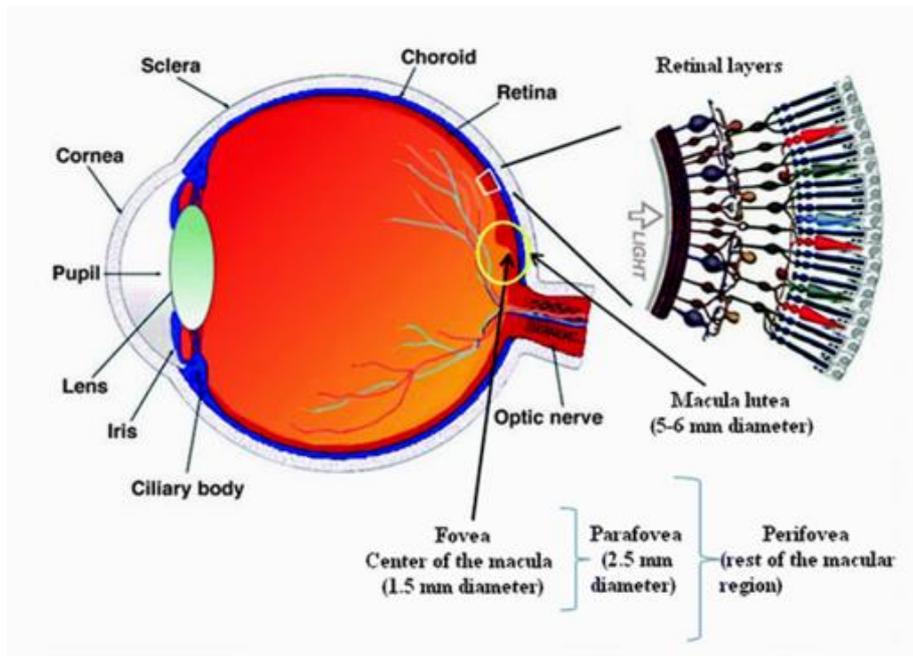


Figura 4. Estructura del ojo. (Tanumihardjo, 2013).

Estas sustancias también se encuentran en gran cantidad en el segmento exterior de los fotorreceptores, en ellos se encuentra, respectivamente, un 10-15% y un 25% de la luteína y zeaxantina retiniana total (Tanumihardjo, 2013). En la figura 5 se puede apreciar la distribución de la luteína y la zeaxantina dentro de la estructura celular: en el epitelio pigmentario y en el segmento anterior de los fotorreceptores predomina tanto la luteína como la zeaxantina; en la capa nuclear externa, la luteína; en la capa plexiforme externa, la luteína y la zeaxantina y en la capa plexiforme interna, la zeaxantina.

La región macular tiene una depresión central llamada fovea, zona de mayor actividad visual gracias a la cantidad de conos que posee. La zeaxantina predomina en la fovea central, mientras que la luteína está presente mayoritariamente en la periferia. Menos en el vítreo, la córnea y la esclera, la luteína y la zeaxantina están presentes en todas las estructuras oculares.

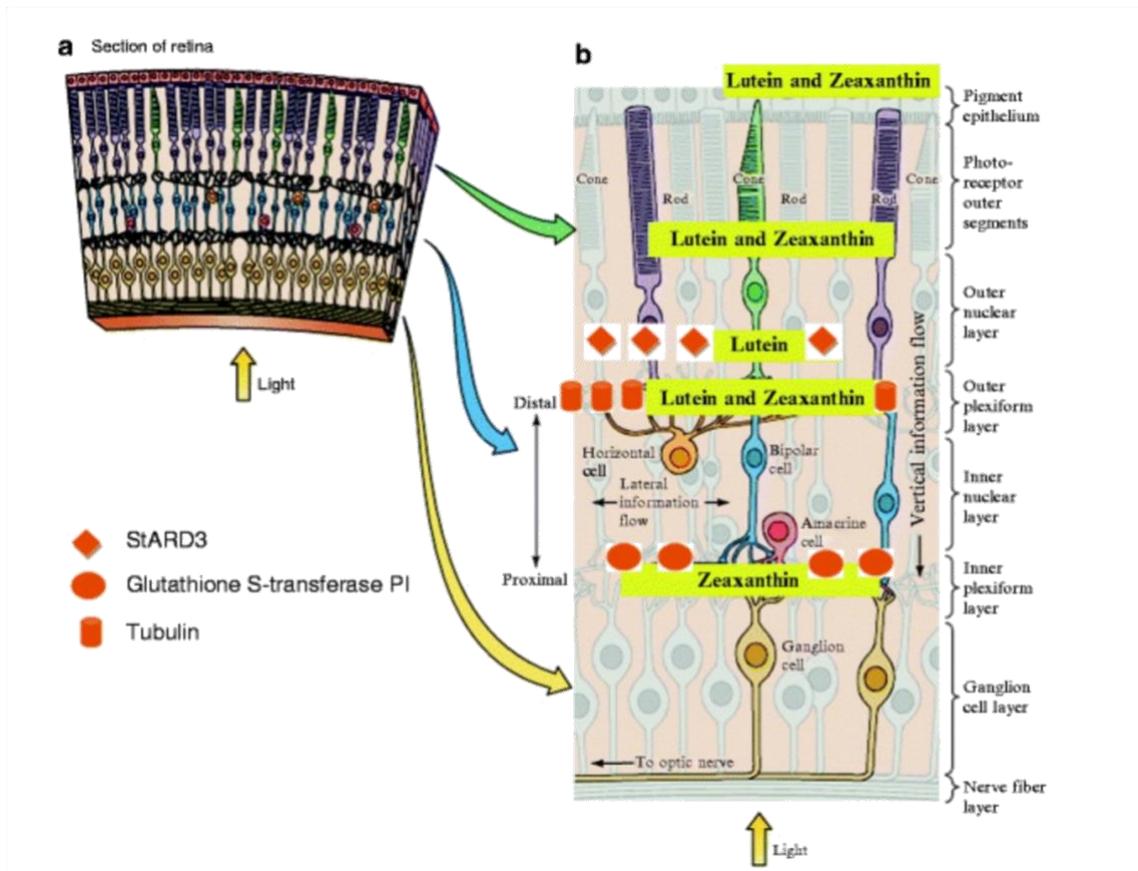


Figura 5. (a) Corte de la retina que muestra las diferentes células neuronales. (b) Distribución de la luteína y la zeaxantina dentro de la estructura celular. (Tanumihardjo, 2013)

4.3.2. Mecanismo luteína y zeaxantina.

Los antioxidantes con capacidad de eliminación de radicales libres proporcionan una protección significativa contra el estrés oxidativo y, por lo tanto, pueden desempeñar un papel preventivo en el desarrollo de RD (Zhang et al., 2017). Se han estudiado diversos antioxidantes que tienen un efecto beneficioso en la RD, éstos son: vitaminas C y E, ácido alfa-lipóico, N-acetilcisteína, β carotenos, y taurina. Los mecanismos de estos antioxidantes se pueden observar en la Tabla 2.

Dentro de los β carotenos destacan la luteína, zeaxantina y la mesozeaxantina que son antioxidantes biológicos con un papel fundamental en la protección de la retina del daño producido por el estrés oxidativo: ayudan a neutralizar las EROs. Esto ocurre cuando aceptan la energía de excitación del singlete de oxígeno, esta energía causa una excitación

de la molécula de caroteno que disipa la energía de forma inofensiva mediante interacciones rotacionales y vibracionales (Neelam et al. 2017).

Tabla 2. Antioxidantes usados en el tratamiento de la RD y su mecanismo de acción

ANTIOXIDANTE	MECANISMO
Vitaminas C y E	Captación de radicales libres: previene la inhibición de la actividad de las enzimas glutathion reductasa de la retina, glutathion peroxidasa y SOD.
Ácido alfa lipóico	Inhibición de NF-κB y apoptosis celular. Reducción del estrés oxidativo en la retina.
βcaroteno	Alta tendencia a la oxidación. Reducción del estrés oxidativo de la retina, la actividad de la protein kinasa C y óxido nítrico. Reducción de la pérdida de células retinianas.
N-Acetilcisteina	Inhibición de NF-κB y apoptosis celular. Reducción de EROs.
Taurina	Previene los cambios en la estructura de la retina y la apoptosis de las células de la glia de la retina.

La retina es particularmente susceptible al daño oxidativo debido al alto consumo de oxígeno, su alta concentración de ácidos grasos insaturados y su exposición a la luz visible (Tanumihardjo, 2013). Durante el metabolismo normal, como resultado de reacciones de fotooxidación producidas por la exposición a UVB, se generan radicales libres en las lentes oculares, lo que puede producir desequilibrio electrolítico y agregación de proteínas.

La vía de la Ubiquitina-Proteosoma (sistemas intracelulares proteolíticos reconocen y degradan proteínas lesionadas) es el principal sistema proteolítico del epitelio pigmentario de la retina con importante papel en muchas funciones celulares. Es necesario para la recuperación celular del estrés oxidativo, pero a su vez es un objetivo para éste. La acumulación de la luteína y la zeaxantina en el epitelio pigmentario proveen una protección frente a la fotooxidación y también protegen al proteosoma de la inactivación por fotooxidación. La luteína y la zeaxantina tienen la capacidad de eliminar especies de oxígeno reactivas y limitar la peroxidación de los fosfolípidos de la membrana.

El papel protector de la luteína es superior al de la Zeaxantina (**Bian et al., 2012**), esto puede estar relacionado con su acumulación en las células que es menor en el caso de la zeaxantina, también se debe la posición del doble enlace dentro del anillo de su estructura: la luteína es capaz de orientarlo en dos direcciones diferentes, paralelo y perpendicular al plano de la membrana, mientras que la zeaxantina solo puede estar perpendicular a ella. Esto permite a la luteína absorber luz azul de todas las direcciones (**Tanumihardjo, 2013**).

Entre las propiedades del epitelio pigmentario se incluye una gran capacidad para absorber luz azul de longitud de onda corta, por lo tanto, tiene una función protectora para la fovea. Funciona como un filtro de banda ancha para la mácula, con un pico de absorbancia a 460nm. De esto podemos extraer dos ventajas: mejora la precisión óptica de la mácula y reducción del daño fotooxidativo que produce la luz en la retina neurosensorial (**Wolf-Schnurrbusch et al., 2015**).

La luteína o zeaxantina, como parte del pigmento macular atenúan el 40% del a luz azul que llega a la retina, disminuye la expresión y la secreción del gen MCP-1. También un suplemento de L y Z suprime la fotooxidación inducida por el incremento de la expresión de IL-8 (**Bian et al., 2012**), que es una citocina proinflamatoria.

Una prueba del papel antioxidante de la luteína y la zeaxantina en la retina es la presencia de sus metabólicos oxidados que no provienen de la dieta.

En diversos estudios, se ha observado que los pacientes diabéticos tienen un nivel significativamente inferior de luteína en la retina que los sujetos de control (**Zhang et al., 2017**). La filtración de los efectos de la luz azul de las xantófilas combinada con su habilidad de minimizar la aberración cromática puede servir para mejora la distinción de los detalles finos.

4.4. SUPLEMENTACIÓN CON LUTEÍNA Y ZEAXANTINA

Suplementos que contienen luteína y zeaxantina ayudan a aumentar la densidad del pigmento macular en pacientes con enfermedades oculares como la degeneración

macular, debido a que tienen un mecanismo similar, se podría extrapolar a la RD. Para que el incremento del pigmento macular sea significativo debe haber una suplementación con altas dosis durante un tiempo prolongado. Este enriquecimiento se podría lograr también con comidas ricas en luteína y zeaxantina como espinacas, huevos, etc. En diversos estudios se ha observado que, tras la suplementación, la acumulación de luteína y zeaxantina es contraria a la normal: la luteína se acumula principalmente en la fovea y la zeaxantina en la periferia.

La suplementación supone una mejora en la función visual, mejorando actividades como conducir de noche (**Tanumihardjo, 2013**); protege del daño producido por la exposición prolongada a la luz de dispositivos electrónicos (en sujetos sanos); mejora la sensibilidad al contraste y reduce los síntomas de la fatiga visual.

4.5. OTRAS TERAPIAS

Hay estudios realizados en ratas, que han evaluado alternativas basadas en el mecanismo del estrés oxidativo. Estas alternativas son:

- Inhibidores de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR): se han realizado estudios en ratas que muestran esta técnica como una vía de investigación prometedora. En ellos, se ha visto que tras varias semanas de tratamiento el nivel de estrés del retículo endoplasmático y la activación glial es mucho menor en comparación con las ratas sin el tratamiento de inhibición de PPAR.
- Activadores de la transcetolasa: puede reducir la concentración de intermedios glicosilados e inhibir así el flujo del daño inducido por la hiperglucemia. El procedimiento requiere tiaminas o un derivado como la benfotiamina como cofactor. Se ha visto que el tratamiento con tiamina previene la pérdida celular de los capilares de la retina de ratas diabéticas bloqueando los caminos involucrados por la hiperglucemia como las AGEs y PKC.

- Inhibidores de la NF-kB: reducen la expresión de angiotensina II y otras proteínas proinflamatorias en ratas con diabetes. El estrés oxidativo y la inflamación están interrelacionados. Mientras que el estrés oxidativo desencadena una respuesta inflamatoria, la inflamación también aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno.
- Fenofibrato: la RD y las dislipidemias están estrechamente relacionadas por un aumento de estrés oxidativo. Fármacos, como el fenofibrato y las estatinas, que bajen los niveles de lípidos tiene gran potencial para prevenir el daño en la retina.

5. CONCLUSIÓN

La luteína y la zeaxantina han sido estudiadas detenidamente y se ha comprobado que son fundamentales en la prevención más que en el tratamiento de la RD, ya que una vez causado el daño no se puede revertir. Las EROs son parte importante de la fisiopatología de la enfermedad puesto que son las causantes del daño cuando su sobreproducción produce un desequilibrio del sistema de defensa. El uso de antioxidantes como la luteína y la zeaxantina es adecuado, además de por la disminución de las EROs que producen, porque funcionan como filtros de la luz azul.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Bian Q, Gao S, Zhou J, Qin J, Taylor A, Johnson EJ et al. Lutein and zeaxanthin supplementation reduces photooxidative damage and modulates the expression of inflammation-related genes in retinal pigment epithelial cells. *Free Radic Biol Med.* 2012; 53: 1298-1307.

Explica claramente la prevención del daño y hace comparación entre luteína/zeaxantina.

2. Boyd K. Síntomas de la retinopatía diabética. American Academy of ophthalmology. [sept 2013]. [Consultado en marzo, 2018]. Disponible en: <https://bit.ly/2wHjaC3>

Desarrollo de los síntomas de la RD de forma clara y concisa.

3. Cárdenas-Rodríguez N, Pedraza-Chaverri J. Especies reactivas de oxígeno y sistemas antioxidantes: aspectos básicos. *Educación química*. 2006; 17 (2):164-173.
Guía de las especies reactivas de oxígeno (formación, daño en el organismo, etc.).
4. Calderón GD, Juárez OH, Hernández GE, Punzo SM, De la Cruz ZD. Oxidative stress and diabetic retinopathy: development and treatment. *Eye*. 2017; 31:1122-1130.
Explicación del equilibrio entre el sistema de defensa y EROs.
5. Dolz R, Galleg R, Pinazo MA, Díaz M. Densidad óptica de pigmento macular. *Rev Inf e Investig oftalmológica Lab Thea*. 2013;68(1):15.
Imagen de la estructura de luteína y zeaxantina.
6. Fernández-Araque A, Giaquinta A, Laudo C, Rojo AA. Los antioxidantes en el proceso de patologías oculares. *Nutr hosp*. 2017; 34(2): 469-478.
Explicación del estrés oxidativo.
7. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: S84-S87.
Explicación general de la RD y datos estadísticos.
8. Gong X, Draper CS, Allison GS, Marisiddaiah R, Rubin L. Effects of the Macular Carotenoid Lutein in Human Retinal Epithelial Cells. *Antioxidants (Basel)*. 2017; 6. 13 páginas.
Demuestra efectividad de la luteína y zeaxantina.
9. Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TTJM. Lutein: More than just a filter for blue light. *Prog Retin Eye Res*. 2012; 31: 303-315.
Explicación del mecanismo de la luteína.
10. Macedo-Márquez A. La producción de especies reactivas de oxígeno (EROs) en las mitocondrias de *Saccharomyces cerevisiae*. *Rev.Esp.Cienc.Quím.Biol*. 2012; 15(2): 97-103.
Explicación de las EROs.

11. Mandal A. Factores de riesgo diabéticos de la retinopatía. 2018 [En línea]. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <https://bit.ly/2Q52vAl>.
Presentación clara de los distintos factores de riesgo que afectan a la RD.
12. Neelam K, Goenadi CJ, Lun K, Yip C, Eong K. Putative protective role of lutein and zeaxanthin in diabetic retinopathy; BJM. 2017; 101: 551-558.
Explicación del daño oxidativo.
13. Nwachukwu ID, Udenigwe CC, Aluko RE. Lutein and zeaxanthin: Production technology, bioavailability, mechanisms of action, visual function, and health claim status. 2015; 49: 74-84.
Desarrollo de la estructura y mecanismo de la luteína.
14. Tanumihardjo SA (ed.). Nutrition and health, Carotenoids and human health. Nueva York. Humana Press. 2013.
Explicación en profundidad de todo lo relacionado con los carotenoides.
15. Garzón A. Retinopatía diabética (capítulo 2). En: Mejora de algoritmos para la detección de microaneurismas; Proyecto fin de carrera. Escuela Superior de Ingenieros. Universidad de Sevilla. 2004.
Explicación general de la RD y su tratamiento.
16. Viña J, Vento M. Fisiología básica de los radicales libres de oxígeno. Prof. Jose viña Ribes. Facultad de medicina. Universidad de valencia. 2009 [En línea]. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <https://bit.ly/2Cvt2UI>
Explicación general de los radicales libres de oxígeno.
17. Wolf-Schnurrbusch UEK, Sinkernagel MS, Munk MR, Ebnetter A, Wolf S. Oral lutein supplementation enhances macular pigment density and contrast sensibility but not in combination with polyunsaturated fatty acids. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56: 8069-8074
Explicación de las funciones del epitelio pigmentario.

18. Wu Y, Tang L, Chen B. Oxidative stress: implications for the development of Diabetic Retinopathy and Antioxidant Therapeutic Perspectives. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014. Article ID 752387. 12 páginas.

Mecanismo del estrés oxidativo y su relación con la hiperglucemia.

19. Zhang PC, Wu CR, Wang ZL, Wang LY, Han Y, Sun SL, et al. Effect of lutein supplementation on visual function in nonproliferative diabetic retinopathy. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017; 26(3): 406-411.

Utilidad de los suplementos con antioxidantes.