

Retinopatía diabética: la dieta como detonante

Arturo Santos García

Juan Carlos Altamirano Vallejo

Introducción

De acuerdo con los resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2010 (ENSA), la prevalencia en México de diabetes mellitus (DM) en hombres y mujeres adultos de más de 20 años fue de 7.5%.¹ En 2006 la prevalencia aumentó a 14%, lo que representa un total de 8 millones de personas con diabetes. Tan solo como ejemplo, de acuerdo con autoridades de la Secretaría de Salud de Jalisco, cerca de 400 000 jaliscienses presentan este problema.² La diabetes mellitus, por tanto, es contemplada como un problema de salud pública con un alto impacto económico y social que conlleva la disminución en la calidad de vida de quienes la padecen, así como la pérdida de años de vida productiva y potencial a consecuencia de complicaciones crónicas o la muerte.

En el caso particular de México, el gasto mensual promedio actual que los pacientes diabéticos destinan para reducir el riesgo de complicaciones y mejorar su calidad de vida es de \$2 159 pesos.¹ Asimismo, la Coordinación Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) del Estado de Jalisco indica que la atención de la diabetes representa, junto con el grupo de las enfermedades crónico-degenerativas, casi 40% del gasto total de la institución. De esta forma, es indudable el impacto social y económico que ocasiona en la población mexicana, sobre todo en la económicamente activa, ya que en la mayoría de los casos el paciente con DM es el sostén económico de la familia y, al no poder desempeñar una actividad remunerada a causa de invalidez, el ingreso familiar se reduce de forma significativa.

La retinopatía diabética es la principal complicación de la DM, con una incidencia de hasta 47% en los pacientes diabéticos.³ A mayor duración de la diabetes, mayor es el riesgo de desarrollar retinopatía diabética. En general, se

reconocen dos procesos fisiopatológicos responsables de la retinopatía diabética: uno inicial, la neurodegeneración, y otro tardío que comprende a la alteración vascular.

El proceso neurodegenerativo inicia en la retina en etapas tempranas, y se caracteriza por una afección de las diferentes clases de neuronas de la retina, en especial de las que conforman la retina externa (fotorreceptores), las células de Müller y las células ganglionares, culminando en la apoptosis de dichas células, en especial de las ganglionares tras el aumento del estrés exudativo secundario.

Por otra parte, la alteración vascular de la retina se caracteriza por anomalías oftalmológicamente visibles que incluyen microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, exudados, infartos de la capa fibrosa del nervio retiniano conocidos como manchas algodinosas y, en casos más graves, rosarios venosos y anomalías microvasculares intrarretinianas. Estos cambios pueden progresar a proliferación fibrovascular, hemorragia vítrea, desprendimiento de retina y pérdida de la función visual (figura 37-1).

Fisiopatología

La Declaración de las Américas sobre la diabetes mellitus celebrada en San Juan, Puerto Rico, en 1996, enfatiza que son las complicaciones microvasculares y cardiovasculares de tipo aterosclerótico las responsables de la elevada tasa de morbimortalidad en la población diabética, muy especialmente en aquellos pacientes con DM tipo 2.

La hiperglucemia mantenida, cuando el paciente es no tratado o está mal controlado, es asociada con la aparición y progresión de las diferentes formas clínicas de enfermedad vascular, pero el mecanismo por el cual se establece dicha asociación aún no es concluyente.⁴⁻⁷



Figura 37-1. A) Fotografía de fondo de ojo sin presencia de retinopatía diabética. B) Se pueden observar microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, exudados, infartos de la capa fibrosa del nervio retiniano conocidos como manchas algodonosas y, en casos más graves, rosarios venosos y anomalías microvasculares intrarretinianas en un fondo de ojo con retinopatía diabética

Función de la hiperglucemia

La primera manifestación clínica que presenta una persona para ser diagnosticada como diabética es la elevación de los niveles de glucosa en sangre, conocida como hiperglucemia. La glucosa puede dañar de forma irreversible el endotelio vascular por diferentes mecanismos:

- Un incremento en la concentración de glucosa intracelular seguida de un flujo aumentado hacia el interior de la célula, que implica cambios cuantitativos y cualitativos a nivel de membrana.^{8,9}
- Un aumento en el proceso de glicosilación no enzimática (GNE)^{10,11} y un incremento del estrés oxidativo (EO) causado por la glucooxidación y la autooxidación de la glucosa.^{12,13}

Vía del polioliol

Los tejidos que toman libremente glucosa y contiene enzima aldosa reductasa, el flujo de glucosa al interior de la célula está limitado en condiciones de normoglucemia, tanto por las concentraciones intracelulares de dicho azúcar como por la poca afinidad con la enzima.

La hiperglucemia tiene sobre las células un efecto tanto agudo (cambios reversibles) como crónico (cambios irreversibles). El efecto agudo, que induce al daño vascular, está condicionado por el flujo excesivo de glucosa a través de varias vías metabólicas cuya transportación no depende de insulina. Esto conlleva a que aumente la vía del polioliol asociada a la disminución de la síntesis del diacilglicerol unida a la actividad de la proteincinasa C (PKC), al decremento del *pool* de miositol de los compartimentos subcelulares y a una elevación de productos tempranos de la GNE.

La vía del polioliol o sorbitol es una cascada de reacciones químicas en la cual se obtiene fructosa a partir de la glucosa, pasando por el sorbitol con la ayuda de la enzima aldosa reductasa.

El incremento de esta vía trae aparejados cambios severos que incluyen la disminución en los niveles de NADPH, glutatión y miositol, cada uno con un papel importante en el desarrollo de la microangiopatía diabética.¹⁴

Dos ejemplos de tejidos que no requieren de insulina para tomar glucosa son las células del lente cristalino y las células nerviosas de la retina; en ambos casos la glucosa entra por difusión provocando una elevación intracelular de sorbitol. En el caso del lente (cristalino), la membrana es impermeable al sorbitol, lo que trae como consecuencia que el medio se vuelva más osmótico, permitiendo así la entrada de líquido al tejido; esto causa una opacidad del lente y finalmente la retinopatía diabética. Por otra parte, en las células nerviosas, la toma no controlada de glucosa reduce la entrada de miositol por inhibición competitiva, al mismo tiempo que se produce un aumento del sorbitol intracelular que inhibe la síntesis de mioinositol.

La disminución del mioinositol en el nervio trae consigo el decremento de la velocidad de conducción nerviosa y la aparición de la neuropatía diabética.

Es conocido que el eritrocito del diabético presenta una disminución en su fluidez, en el potencial de membrana y en el sistema antioxidante, y un incremento en la resistencia a los cambios térmicos, características que lo distinguen del eritrocito de las personas no diabéticas. Todo lo anterior trae como consecuencia una modificación en las propiedades reológicas de los hematíes relacionadas con los problemas microcirculatorios.¹⁵ Las alteraciones en la reología sanguínea tienen un papel importante en el desarrollo de la microangiopatía diabética.

Un factor relevante es la reducción en la deformabilidad eritrocitaria, la cual es la capacidad del hematíe de pasar a través de los capilares. Se ha reportado la presencia de la aldosa reductasa y una acumulación de sorbitol en estas células, sin embargo, aún falta por esclarecer la relación existente entre el flujo exagerado de glucosa por la vía del polioliol y las alteraciones reológicas del eritrocito en estos pacientes.¹⁴

El riñón es uno de los pocos órganos donde ha quedado bien establecida la función fisiológica de la aldosa reductasa, ya que en este órgano el sorbitol es uno de los osmolitos orgánicos eléctricamente neutro, que se acumula para mantener el transporte de agua-soluto sin distorsionar el volumen celular. Un incremento en la vía del poliol conlleva a desórdenes en la hemodinámica renal; por otra parte, se ha encontrado una relación directa entre los componentes de esta vía y la microalbuminuria.¹⁴⁻¹⁶

A pesar de todo lo expuesto, existen otros mecanismos que participan en la aparición y aceleración de las complicaciones vasculares tempranas y tardías de la DM.

Glicosilación no enzimática (GNE)

La GNE ocurre en condiciones fisiológicas, pero en el caso de la DM se encuentra patológicamente acelerada, sobre todo en periodos de descompensación metabólica. Se define como el ataque directo de la glucosa sobre el grupo épsilon amino de la lisina de las proteínas plasmáticas y tisulares, o al grupo alfa amino terminal de la cadena polipeptídica, o a los grupos amino de las bases de los ácidos nucleicos. La glicosilación trae como consecuencia que las proteínas nativas modifiquen su estructura, sus propiedades fisicoquímicas y sus funciones biológicas.

El grado de glicosilación depende de la concentración de glucosa en el medio y del tiempo de vida media de la proteína.¹⁷⁻¹⁹ Casi todas las proteínas del organismo se glicosilan, y son ejemplos de ellas: albúmina,²⁰ hemoglobina,^{21,22} apolipoproteínas,^{23,24} colágeno,²⁵ AT-III,²⁶ fibrinógeno,²⁷ inmunoglobulinas.^{28,29} Esa modificación se une a cambios funcionales y modificación del tejido. La hemoglobina fue la primera proteína glicosilada que fue estudiada. Su modificación ocurre de forma lenta y continua, de ahí que la medición del porcentaje de glicosilación se utilice en la práctica médica como un índice del control glucémico del paciente a largo plazo (últimos 120 días antes de la prueba).^{21,22} También se puede medir el grado de glicosilación de las proteínas totales y utilizarlo como una medida del control metabólico a corto plazo (últimos 21 días antes de la prueba).^{17,18}

En la secuencia de reacciones químicas se producen en horas productos inestables (base de Schiff) y, en días, productos estables (productos de Amadori) que estarán en equilibrio en dependencia de los niveles de glucosa en el medio y del tiempo de vida media de la proteína. Cuando las concentraciones de glucosa se mantienen altas durante varias semanas, ya sea porque el paciente no ha sido tratado o no ha logrado un buen control metabólico o han fallado los mecanismos enzimáticos de detoxificación, los productos inestables que se producen en la cascada de reacciones se estabilizan y se transforman en los llamados productos finales de glicosilación, reconocidos a nivel internacional como AGE (*Advanced Glycosylation End Product*), que no retornan

a sus sustratos de origen después de haber logrado que los niveles de glucosa disminuyan.^{17,19}

Las complicaciones vasculares en la retina son asociadas precisamente con los AGE, formados lentamente durante meses e incluso, años sobre las proteínas estructurales de vida media larga, como colágeno y lente cristalino, antes de que se observen sus efectos acumulativos.³⁰⁻³⁴

Fuentes alternativas de obtención de AGE

En 1987, los productos de Amadori se consideraban intermediarios esenciales para la formación de los AGE.^{18,35} Actualmente se reconocen otras condiciones metabólicas tales como la dislipidemia y el estrés oxidativo (EO), que contribuyen a la presencia y aumento de dichos productos.^{36,37}

La formación de especies reactivas de oxígeno (ERO) favorece el incremento del estrés oxidativo, que condiciona por sí mismo toda una serie de cambios celulares y tisulares, que unidos a la hiperglucemia, dislipidemia y hemostasia, desencadena toda una serie de eventos que conllevan al daño vascular.

La hiperglucemia *per se* tiene un efecto nocivo sobre las enzimas que participan en el sistema antioxidante de defensa (superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa dependiente de selenio), lo cual lleva a un aumento de radicales libres, incremento que se ve favorecido también por el propio proceso de GNE. Se ha reportado un aumento del EO en diabéticos, que conduce a la peroxidación y oxidación de lípidos, lipoproteínas y carbohidratos.

En 1991 se introdujo la hipótesis del estrés carbonílico (EC), la cual pone de manifiesto que el EO puede incrementar la formación de subclases de AGE y que este proceso es una fuente permanente y acumulativa de daño oxidativo sobre las proteínas de larga vida.³¹

El EC consiste en la producción de especies reactivas de carbonilo formadas a partir de pequeñas moléculas de carbono, tanto por vía enzimática o metabólica (EO) como por vía no enzimática sin participación del oxígeno. La concentración del estado estacionario de estas especies estará determinada por las velocidades relativas de producción y de detoxificación. El aumento de ellas conduce de manera acelerada a la modificación química de las biomoléculas y a toda una serie de eventos relacionados con el daño vascular, tales como: crecimiento celular, reparación y remodelación de tejido, apoptosis y necrosis (figura 37-2).^{38,39}

La diferencia entre EO y EC dependerá precisamente de la naturaleza de los compuestos carbonilos. Si son derivados en forma exclusiva de reacciones de oxidación estará presente el EO, pero si derivan en su totalidad o en parte de procesos no oxidativos, se estará en presencia del EC. Entre los AGE oxidativos se encuentran la pentosidina y la carboximetil-lisina (CML), y entre los no oxidativos están las 3 deoxiglucosonas (3DG) y el metilgloxal (MGO).

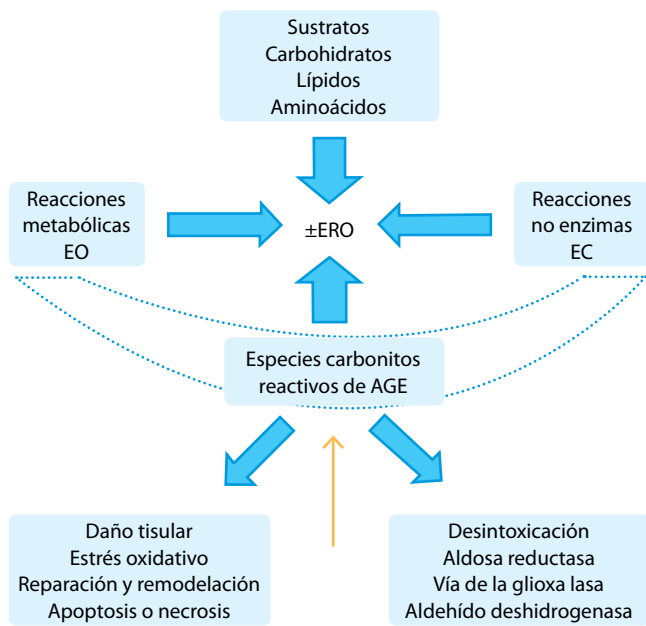


Figura 37-2. Vías alternativas de producción de AGE

Cabe señalar que la CML también es obtenida en la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados durante la peroxidación lipídica, así puede verse que la DM es no sólo una enfermedad de disfunción metabólica, sino que está asociada también con la alteración química de los carbohidratos, las proteínas y las lipoproteínas.^{38,39}

Se ha señalado que otra vía alternativa de obtención de AGE, en los tejidos que toman glucosa de forma no controlada, es la glicosilación de la fructosa.

Durante la cascada de reacciones en lugar de un producto de Amadori se obtiene el llamado producto de Heyns que deriva finalmente, de mantenerse la hiperglucemia, en un AGE.³⁴

Vías catabólicas de los AGE

Las proteínas modificadas por los AGE se unen a receptores específicos en las células endoteliales y en los macrófagos para ser catabolizadas (figura 37-3).^{40,41}

A) Macrófagos

Cuando la Prot-AGE se une al receptor localizado en el macrófago, estimula la síntesis y secreción del factor de crecimiento unido a la insulina (FIC1), del factor de necrosis tumoral (FaNT) y de la interleucina-1 (IL-1) en concentraciones tales que inducen la proliferación de las células tanto endoteliales como musculares lisas. Estas sustancias pueden además aumentar, en las células endoteliales, la expresión de moléculas de adhesión, la inducción de la síntesis y expresión de células de superficie con actividad procoagulante y de la liberación de IL-1 la que a su vez es capaz, a nivel de

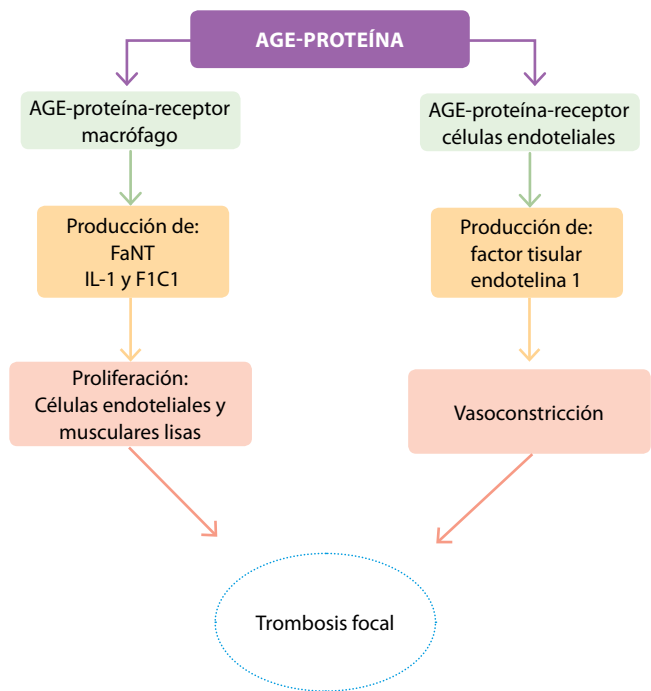


Figura 37-3. Esquema de catabolismo de los productos finales de la GNE

células endoteliales, de aumentar la permeabilidad vascular y promover la liberación de cantidades elevadas de factores activadores de las plaquetas, e indirectamente puede ser la responsable de la proliferación de las células musculares lisas y de los fibroblastos.

B) Células endoteliales

Cuando la Prot-AGE se une al receptor sobre las células endoteliales, se estimula la liberación del factor tisular (FT); éste desencadena la vía extrínseca de la coagulación creándose así una situación procoagulante, ya que al mismo tiempo se produce una inhibición de la proteína C, que es reconocida como anticoagulante fisiológico. Por otra parte, hay un incremento en la producción de la endotelina 1 que induce un aumento en la vasoconstricción del vaso. La unión de la Prot-AGE a cualquiera de los dos receptores trae como consecuencia una trombosis focal cuyo resultado final es la obstrucción progresiva del área luminal.

Lo referido hasta aquí demuestra de forma muy sintetizada cómo la GNE favorece la aparición de una disfunción endotelial al unirse la Prot-AGE a sus receptores específicos, con la consecuente liberación de citocinas y monocinas adversas para las células endoteliales.

Esta disfunción endotelial provoca en el vaso un incremento en la permeabilidad, una disminución en la antitrombogenicidad y en la actividad fibrinolítica, y el incremento de la adhesión de plaquetas y monocitos, todo lo cual provoca una superficie endotelial permeable y trombogénica.

Se ha descrito que la disfunción endotelial precede al debut de las lesiones tanto microvasculares como macrovasculares.

Efectos indeseables de los AGE que contribuyen al daño vascular

Promueve la oxidación mediada por radicales libres y la ruptura molecular.

- Provoca cambios en la carga de superficie y formación irreversible de enlaces cruzados entre proteínas.
- Estimula inapropiadamente la actividad celular a través de la endocitosis mediada por receptor.
- Favorece la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial.
- Acumula proteínas glicosiladas a nivel tisular, lo que favorece el entrecruzamiento con proteínas de larga vida del tejido.
- Obstruye progresivamente el área luminal en los pequeños, medianos y grandes vasos.

Prot-AGE y complicaciones vasculares del diabético. Complicaciones vasculares de la DM

Se conoce que la fisiopatología de las enfermedades vasculares es compleja, por ser multifactorial, de ahí que abordar un solo aspecto del problema dificulta la interpretación del mismo. Las complicaciones vasculares del diabético se dividen en microvasculares, cuando se afectan los pequeños vasos (retinopatía, nefropatía y neuropatía), y macrovasculares, cuando están involucrados capilares, vénulas y arterias (macroangiopatía).

Retinopatía diabética: microangiopatía

El evento clave para el desarrollo tanto de las formas tempranas como tardías de microangiopatía es la disminución o pérdida de la función anatómica y funcional de los pericitos, ya sea debida a lesión o muerte de los mismos. Los eventos fisiopatológicos que provocan la pérdida de los pericitos se resumen a continuación.

Ya se ha mencionado que en los pacientes con diabetes la exposición a elevadas cantidades de glucosa en sangre conlleva a cambios en las vías enzimáticas del metabolismo de los carbohidratos, así como al acúmulo de productos metabólicos, ya que es conocido que algunas células poseen la capacidad de internalizar la glucosa aun sin la presencia de insulina; esto ocurre gracias a la presencia de moléculas transportadoras de glucosa conocidas como GLUT, y de las cuales el tipo 2 permite la entrada a la célula de glucosa sin la presencia de insulina.

Algunas de estas células están involucradas en el epitelio del cristalino humano, las células del sistema nervioso central y las células endoteliales y pericitos capilares del riñón y de la retina. Al incorporar la glucosa estas células permiten también el paso de agua, con lo que la célula se edematiza; los cambios en el equilibrio hidroelectrolítico intracelular dificultan al funcionamiento especializado de la misma, en tanto que la cronicidad de estos eventos implica la generación de un ambiente hipóxico en el tejido, ya sea por una menor disponibilidad del oxígeno difundido a través del tejido como por los cambios en el microambiente celular.

El tejido responde a este hecho mostrando lesión de pericitos, lo cual favorece la pérdida de la microarquitectura capilar, y esto genera un aumento de la permeabilidad de los capilares que se traduce en la extravasación de líquidos y de sustancias como lípidos y algunas proteínas. El edema de tejido genera un efecto de disminución de la función, además de que facilita la lesión de los vasos sanguíneos que en tejidos como la retina llevan a la consecuente aparición de microaneurismas, mismos que al poseer una pared deficiente perpetúan la extravasación de líquidos, y al someterse a cambios en la presión local pueden romperse y dar lugar a microhemorragias.

Otro mecanismo asociado por el que la hiperglucemia contribuye al desarrollo de la microangiopatía consiste en la presencia de los productos avanzados de glicosilación generados a partir del aumento de la glucemia, mismos que tienden a acumularse en las membranas basales de estos capilares, engrosándolas; con ello, la difusión de oxígeno tisular se ve disminuida, lo cual conduce a la expresión de diversas citosinas y factores de crecimiento que favorecen la proliferación y migración de células endoteliales.⁴² Este último evento es conocido como neovascularización e implica la aparición de nuevos vasos sanguíneos cuya arquitectura es aberrante, lo cual favorece la ruptura y posterior hemorragia que lleva a la pérdida de visión severa.

Diversos factores de crecimiento han sido implicados como posibles mediadores de este proceso en el que la neovascularización ocurre de manera más bien tardía. Se han observado varios de estos compuestos dentro de diferentes marcos biológicos como el cáncer, la reparación tisular o la RD. Así, se puede mencionar el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), interleucinas 1, 6 y 8, factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), y en forma relativamente reciente, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).⁴³

De todos estos factores involucrados, sólo el bFGF, PDGF y VEGF han mostrado la capacidad de provocar efectos mitogénicos sobre las células endoteliales y sólo el VEGF es capaz de alterar la permeabilidad vascular.

Fisiopatología de la macroangiopatía

La macroangiopatía diabética (MAD) tiene una base aterosclerótica pero con características propias, que la distingue de la aterosclerosis en cuanto a aspectos clínicos, topográficos, radiológicos, hemodinámicos y bioquímicos.

Los estudios realizados hasta ahora han planteado que la GNE y en particular los AGE pueden ser la unión bioquímica entre la hiperglucemia y los cambios fisiopatológicos involucrados en el inicio y desarrollo de las complicaciones vasculares tempranas y tardías de la DM.^{11,32-34}

Estudios clínicos

Antecedentes del tratamiento médico de la diabetes mellitus

La industria farmacéutica ha trabajado en aras de obtener fármacos que satisfagan tanto los intereses de los médicos como de los pacientes. El objetivo fundamental de la mayoría de los fármacos empleados en DM es lograr un adecuado control glucémico. La finalidad de estas drogas hipoglucemiantes es disminuir y/o mantener dentro de los límites deseados las concentraciones séricas de glucosa.

Las siguientes son estrategias de tratamiento que han mostrado utilidad en el adecuado control y prevención de complicaciones asociadas a la DM; en el caso específico de oftalmología y la especialidad en retina, se hace referencia a los estudios que han avalado la utilidad de cada estrategia.⁴⁴

- **Control de la glucemia.** Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), Stockholm Diabetes Intervention Study and Meta-Analysis (SDIS), Kumamoto University Study, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). La meta de acuerdo con estos estudios es lograr glucemias séricas en ayuno < 110 mg/dl y HbA1c < 7%.
- **Control de la presión arterial.** Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy (WESDR), Hypertension in Diabetes Study (HDS). La meta de acuerdo con estos estudios es lograr y mantener < 130 mmHg de TA sistólica y < 85 mmHg de TA diastólica (adultos); en niños, ajustar de acuerdo con la edad al percentil 90.
- **Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA).** EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus, donde se demostró la utilidad de este tipo de compuestos para limitar la progresión de la retinopatía diabética en pacientes insulino-dependientes.

Otras estrategias:

- **Antiagregantes plaquetarios.**
 - Aspirina. Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). No se logró demostrar que el uso de

aspirina tuviera efecto sobre la progresión de la retinopatía diabética ni la incidencia de hemorragia vítrea.

- Aspirina más dipiridamol. Dipyridamole and Aspirin Microangiopathy of Diabetes Study (DAMAD). El incremento anual del conteo de microaneurismas fue menor tanto en el grupo de aspirina como en el de aspirina más dipiridamol cuando se les comparó con el grupo control; a la fecha aún es incierta la utilidad de esta estrategia debido al tamaño de la muestra (475 pacientes)
- Ticlopidina. Ticlopidine Microangiopathy of Diabetes Study Group (TIMAD). Sólo logró demostrar utilidad en pacientes insulino-dependientes al disminuir en 7 veces el conteo final de microaneurismas, comparado con el grupo control
- **Inhibidores de la aldosa reductasa.**⁴⁵ La glucosa se convierte a su azúcar alcohol (sorbitol) por medio de la enzima aldosa reductasa. Estudios experimentales con inhibidores de esta enzima han demostrado prevenir el desarrollo de catarata diabética. La aldosa reductasa en la retina se localiza en los pericitos de los capilares. En algunos modelos animales inhibir a esta enzima previene cambios vasculares en la retina relacionados a estados diabéticos. Por tanto, es potencialmente posible alterar la aparición o progresión de retinopatía diabética mediante el empleo de este tipo de compuestos.

El objetivo del Sorbinil Retinopathy Trial fue determinar si el uso de sorbinil (un inhibidor sintético de la aldosa reductasa) podía retrasar la progresión de retinopatía diabética. Se estudió a 497 pacientes y se examinaron durante un rango de 12 a 56 meses (promedio, 41 meses). No fue posible demostrar diferencias entre los sujetos que recibieron el medicamento y el grupo control. La explicación para ello pudiera ser que, además de que el seguimiento de los pacientes fue muy breve, los pacientes enrolados ya tenían algún tipo de retinopatía presente; el efecto de este tipo de compuestos sería mejor apreciado si el efecto a largo plazo se comparara en sujetos SIN retinopatía al momento del inicio del estudio. Existen inhibidores de la aldosa reductasa no sintéticos (naturales). Algunos flavonoides como la quercetina tienen la capacidad de inhibir potentemente a esta enzima, además de demostrar una capacidad relativa para disminuir la expresión del VEGF67.
- **Agentes reológicos.** Se ha demostrado que el uso de agentes hemorreológicos como la pentoxifilina (1 200 mg al día) incrementa la velocidad del flujo sanguíneo de la retina al aumentar la capacidad de deformación de los eritrocitos y al disminuir la viscosidad sanguínea.⁴⁶ Un agente hemorreológico natural es el extracto estandarizado de Ginkgo biloba, que ha demostrado mejorar el flujo sanguíneo a los tejidos periféricos en los brazos,

las piernas y los dedos de las manos y los pies; éste es un efecto importante ya que la insuficiencia vascular periférica es común en los diabéticos. También se ha demostrado que el extracto estandarizado de Ginkgo biloba previene la progresión de la retinopatía diabética.⁴⁷

- **Agentes que mejoran la fragilidad capilar.** Cuando los vasos sanguíneos más pequeños —llamados capilares— se debilitan, se dice que la persona tiene fragilidad capilar. Los pacientes que se someten a diálisis pueden presentar niveles bajos de vitamina C, lo que puede producir fragilidad capilar. Incluso dosis de apenas 100 mg diarios de vitamina C pueden ser benéficas para pacientes con fragilidad artificialmente inducida. Sin embargo, las personas con fallas renales y quienes se someten a diálisis no deben ingerir más de 100 mg diarios si no es bajo supervisión médica. En otros casos pueden ser necesarias dosis más elevadas (de 1 g o más). La vitamina C también se emplea para tratar la debilidad capilar provocada por la diabetes.
- **Inhibidores de la proliferación celular endotelial.** El crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en la retina, como resultado de la diabetes o la degeneración macular asociada a la edad, es una de las causas más comunes de ceguera. De forma convencional, el único tratamiento

para esta patología es la ablación con láser, con efectos destructivos y sólo parcialmente efectiva. El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) resulta esencial para el desarrollo de la retinopatía. La producción de VEGF (en embriones murinos) se encuentra regulada por el factor de crecimiento asociado a la insulina.

El equipo de Lois E. H. Smith, del Departamento de Oftalmología de la Universidad de Harvard, en Boston, Estados Unidos, ha bloqueado el IGF-I para demostrar que el factor constituye un elemento esencial en la angiogénesis de la retina. Por ello, sus hallazgos, que se publicaron en *Nature Medicine*, presentan importantes implicaciones, puesto que suponen un nuevo objetivo de las líneas de investigación para tratar esta causa de ceguera. Además, este trabajo explicaría por qué la aparición de retinopatía diabética aumenta con el tratamiento basado en insulina: la insulina estimula el receptor del IGF-I y produce una angiogénesis mediada a través del factor de crecimiento vascular endotelial (figura 37-4).

Sobre las aplicaciones clínicas de la inhibición versa otro de los trabajos publicado en *Nature Medicine*. El estudio, realizado por Napoleone Ferrera y Kari Alitalo, del Departamento de Oncología Molecular de Genentech, en San Francisco, y del Laboratorio de Biología Oncológica del

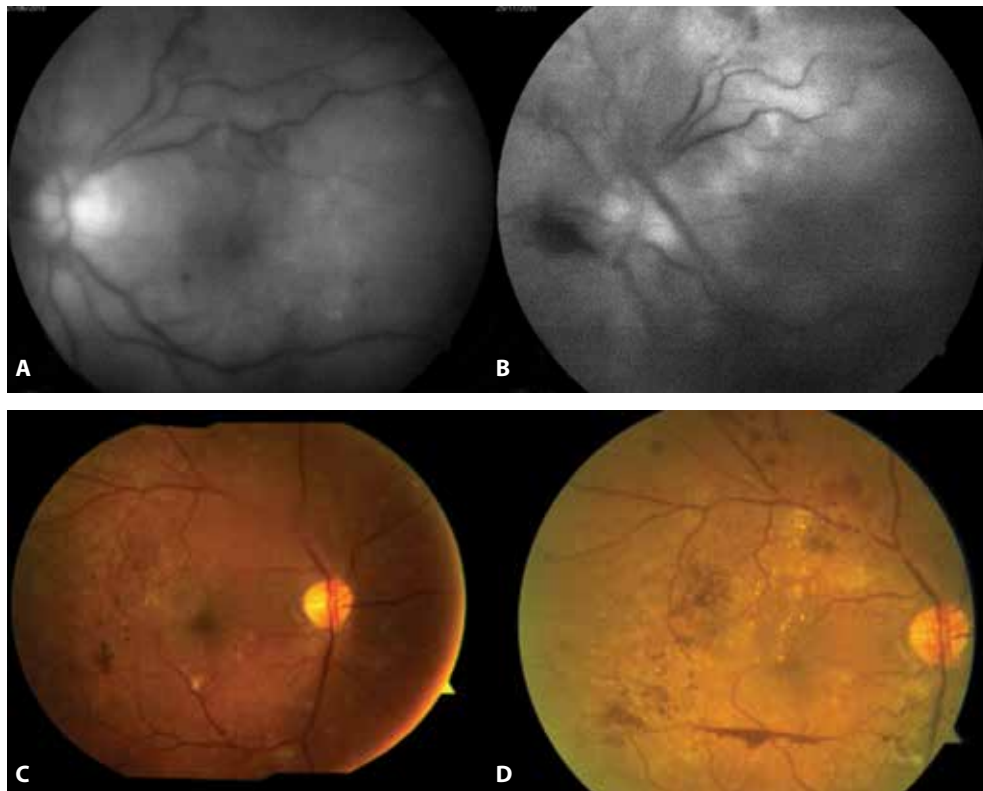


Figura 37-4. A) y B) Progresión en retinopatía diabética después de iniciar el tratamiento con insulina. C) Fotografía de fondo de ojo de paciente con tratamiento oral (hipoglucemiantes orales) y retinopatía diabética. D) Tras el uso de insulina (6 meses después) pueden apreciarse cambios notorios.

Instituto Haartman, en Helsinki, respectivamente, indica que la inhibición del VEGF constituye un abordaje prometedor para el tratamiento de tumores sólidos y de síndromes neovasculares intraoculares.

El artículo de Ferrara y Alitalo apoya la hipótesis de la isquemia inducida por el VEGF causante de patologías oculares, entre las que se destaca la retinopatía, la ceguera eventual o el glaucoma neovascular. Los autores se apoyan en un ensayo realizado con 165 sujetos, en los que se halló una correlación entre las concentraciones del factor, tanto en el humor vítreo como en el acuoso y una proliferación prematura de la retinopatía. En estos pacientes, la administración de anticuerpos monoclonales contra el VEGF inhibió de forma significativa la aparición de neovascularizaciones que siguen a la oclusión de ciertas venas retinianas. Por otra parte, los investigadores refieren que existen evidencias suficientes, obtenidas en estudios con varios modelos de animales, incluidos primates, que demuestran que la hormona de crecimiento o el factor 1 de crecimiento similar a la insulina se encuentra implicado en la aparición de una isquemia inductora de neovascularización retiniana.⁴⁸

Recientemente se ha demostrado que algunos flavonoides poseen en grado variable la capacidad de modular la expresión del VEGF.⁴⁹

- **Micronutrientos.**

- **Magnesio.** Es un catión esencial como cofactor en las vías metabólicas enzimáticas que utilizan fosfato. La hipomagnesemia, relacionada con aumento de las pérdidas o defecto de los ingresos, se ha relacionado estrechamente con el síndrome metabólico observado durante la diabetes o sus complicaciones; de hecho, se considera que es la alteración electrolítica más frecuente en sujetos diabéticos.

Dado que el magnesio es un ion intracelular predominante, la concentración plasmática puede no reflejar el estado del *pool* de magnesio del organismo. Las deficiencias de magnesio pueden originar alteraciones en la actividad de la enzima tirosina cinasa y en el número de receptores de insulina e incremento de la concentración de calcio intracelular, todo ello relacionado con resistencia a la acción de la insulina.

Otros estudios han relacionado bajos niveles de magnesio con niveles elevados de factor de necrosis tumoral y proteína C reactiva, lo que podría justificar procesos inflamatorios de bajo grado. Sin embargo, como ocurre con el cromo, los efectos de los suplementos de magnesio sobre el control de la diabetes tipo 2 son controvertidos.

Las deficiencias de magnesio pueden alterar el metabolismo de la glucosa y contribuir a los daños causados por la diabetes. Algunos de los resultados de una deficiencia crónica de magnesio son alta pre-

sión arterial, pérdida ósea, enfermedades vasculares. Algunos investigadores incluso sugieren que un bajo nivel de magnesio en la dieta puede ser un factor que precipite ambos tipos de diabetes en personas susceptibles. Algunas buenas fuentes de magnesio son los albaricoques, los guineos, los granos integrales y el salvado de trigo.⁵⁰

- **Ácidos grasos poliinsaturados.** El ácido docosahexaenoico (DHA), un ácido graso omega-3, pertenece a la clase de nutrimentos llamados ácidos grasos esenciales. Los peces de agua fría, como la macarela, el salmón, el arenque, el pez sable, las anchoas y el atún blanco, son fuentes ricas en DHA y EPA. El aceite de hígado de bacalao también contiene grandes cantidades de DHA y EPA. Algunas algas microscópicas también contienen DHA y se usan como fuentes vegetarianas de este nutrimento en algunos suplementos. La mayoría de los suplementos de aceite de pescado contienen un 12% de DHA. Aunque las personas con enfermedad cardíaca y diabetes por lo general se benefician con el uso del aceite de pescado, se recomienda que consulten con su médico antes de tomar más de 3 o 4 g de aceite de pescado al día durante varios meses.

Se ha descrito un aumento de los niveles de azúcar en sangre, que también podrían deberse al pequeño aumento de peso como resultado del alto consumo de aceite de pescado en la dieta. Aunque el DHA combinado con EPA de aceite de pescado siempre reduce los triglicéridos, ocasionalmente aumenta el colesterol LDL (“malo”). Se ha descrito una disminución de los niveles de colesterol LDL en las personas que toman aceite de pescado con EPA y DHA, y además 15 g de pectina al día. Esto sugiere que la pectina podría contrarrestar el problema ocasional de aumento del colesterol LDL con los suplementos de aceite de pescado. El aumento del colesterol LDL producido por el EPA y el DHA también se puede evitar con éxito tomando suplementos de ajo (o, probablemente también, añadiendo ajo a la dieta) junto con el EPA y el DHA. La adición de pectina o ajo al tratamiento con suplementos de DHA no se ha estudiado aún.⁵¹⁻⁵³

Función de la dieta en la retinopatía diabética

La DM es una enfermedad de disfunción metabólica que se caracteriza por un aumento en las concentraciones de glucosa en sangre, por un déficit absoluto o relativo de insulina, y por alteraciones en los metabolismos de los carbohidratos, las proteínas y las grasas.¹

En las últimas décadas se ha reportado un aumento en la prevalencia de la diabetes, una tendencia al incremento de su incidencia y repercusiones severas sobre la calidad de vida de

las personas que la padecen, esto último debido a que la DM constituye una causa importante de amputación e incapacidad laboral.^{2,3} El número de personas que padecen diabetes en América fue estimado en 35 millones en el año 2000; de éstas, 19 millones (54%) vivían en América Latina y el Caribe.⁵⁴ Más aún, las proyecciones indican que en 2025 la cantidad de personas que padecerán diabetes en el Continente Americano ascenderá a 64 millones, de las cuales 40 millones (62%) corresponderán a América Latina y el Caribe.

La diabetes incrementa el riesgo de muerte prematura, en particular porque está asociada a un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares. Las personas que padecen diabetes presentan además un mayor riesgo de padecer trastornos microangiopáticos, tales como alteraciones visuales, enfermedad renal y amputaciones de miembros inferiores.

Factores de riesgo para padecer diabetes mellitus

Se ha determinado la existencia de diversos factores de riesgo para padecer DM tipo 2 mediante la realización de estudios multicéntricos.^{49,55} De éstos, los más importantes de acuerdo con su significancia estadística y los estudios que sugieren mecanismos fisiopatológicos para el desarrollo de la enfermedad son, a saber:

- I. Sobrepeso.
- II. Edad de 45 años o más.
- III. Tener un familiar de primer grado con DM tipo 2.
- IV. Raza: negra, indígenas americanos, asiáticos americanos, hispanoamericanos, latinos, razas propias de las islas del Pacífico sur.
- V. Antecedente de haber padecido DM gestacional.
- VI. Antecedente de haber dado a luz un producto de gestación de más de 4.08 kg.
- VII. Manifestar una tensión arterial de 140/90 o mayor, o conocerse portador de hipertensión arterial.
- VIII. Curva de tolerancia a la glucosa alterada.
- IX. Poseer cifras séricas de colesterol HDL de 35 o menor o triglicéridos de 250 mg/dl o mayor.
- X. Tener un estilo de vida sedentario.

Uno de los factores más significativos en la prevención de complicaciones asociadas a la DM tipo 2 es el frecuente retraso del diagnóstico con relación al momento de inicio real de la enfermedad. Una vez que los cambios estructurales en el endotelio capilar se han establecido, la posibilidad de revertirlos es virtualmente nula, lo que explica la razón de falla clínica de algunos agentes probados en el pasado para disminuir la incidencia de complicaciones asociadas a la DM tipo 2.

Los factores de riesgo mencionados indican la alta probabilidad de padecerla, por lo que la estrategia ideal de prevención consiste en la intervención en una etapa sufi-

cientemente temprana en la que sea posible modular los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo y evolución de la microangiopatía, la cual es componente fundamental de las principales complicaciones de la DM tipo 2.

Bioquímica

Flavonoides

Flavonoide es el término genérico con que se identifica a más de 600 compuestos polifenólicos caracterizados por una estructura química basada en un esqueleto C6-C3-C6, esto es, un anillo benzénico unido a una cadena propánica y ésta, a su vez, a otro anillo benzénico. Dependiendo del grado de saturación y el patrón de sustitución de grupos funcionales en la estructura base, se da lugar a flavonoides con designaciones comunes como flavanoles, flavonas, chalconas, auronas, isoflavonoides, etc., así como a sus derivados glicosilados que portan moléculas de azúcares e incluso derivados ácidos de azúcares. Suelen encontrarse también parcialmente polimerizados, lo que da lugar a dímeros, trímeros, etc., hasta formar complejos multienlazados como los taninos condensados.

Estos compuestos se encuentran de manera natural en los alimentos de consumo común, particularmente en los vegetales. En general, el sabor que aportan a los alimentos suele ser amargo e incluso llegan a provocar sensaciones de astringencia, dependiendo de lo condensados que sean los taninos. El sabor puede variar dependiendo de las sustituciones presentadas en el esqueleto, llegando a usarse como edulcorantes cientos de veces más dulces que la glucosa.

Han adquirido a últimas fechas notoriedad pública a raíz de su actividad biológica con propiedades diversas como antioxidantes, antimicrobianos, anticancerígenos, antimutagénicos, etcétera.^{56,57}

Ácidos grasos poliinsaturados

En este tipo de ácidos grasos se pierde más de un par de hidrógeno. Y entre más pares se pierden, más enortijada o curvada es la cadena y más fluido el aceite. Tales curvas en la estructura hacen las membranas celulares flexibles y permeables, permitiendo a los nutrimentos ingresar y a los productos de desecho salir.

Omega-3, omega-6 y omega-9

El que una grasa insaturada sea una omega-3, omega-6 u omega-9 depende de la ubicación de la primera curva o doble unión.

El extremo ácido de una molécula (COOH) es llamado alfa y el opuesto es el omega. La primera doble unión curva en una grasa omega-3 ocurre entre el tercer y cuarto átomo de carbono desde el extremo omega. Para las omega-6, entre

el sexto y séptimo, y para las omega-9, entre el noveno y el décimo.

El ácido oleico es un ácido graso omega-9

Estos dos ácidos grasos alfa-linolénico (ALA, *alpha linolenic acid*, un omega-3) y linoleico (omega-6) son los dos ácidos grasos esenciales que el cuerpo humano necesita y no puede manufacturar.

Cuando suficiente ALA es aportado en la dieta el cuerpo puede generar suficiente DHA y EPA para los eicosanoides que conforman la base bioquímica para importantes reguladores metabólicos.

Quercetina

Algunos flavonoides, como la quercetina, tienen la capacidad de inhibir potentemente a esta enzima, además de demostrar una capacidad relativa para disminuir la expresión del VEGF,^{58,59} por lo que se considera entre los compuestos inhibidores de la proliferación celular endotelial. El crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en la retina, como resultado de la diabetes o la degeneración macular asociada a la edad, es una de las causas más comunes de ceguera.

De forma convencional, el único tratamiento para esta patología es la ablación con láser, con efectos destructivos y sólo parcialmente efectiva. El efecto de este tipo de compuestos sería mejor apreciado si el efecto a largo plazo se comparara en sujetos sin retinopatía al momento del inicio del tratamiento. Recientemente se ha demostrado que algunos flavonoides poseen en grado variable la capacidad de modular la expresión del VEGF.⁵⁷⁻⁶⁰

Magnesio

El magnesio es uno de los cationes más importantes que está involucrado en diversos procesos biológicos. Es indispensable para mantener la integridad estructural y funcional en diversos tejidos oculares como la córnea, el cristalino y la retina. El magnesio ha mostrado ser un factor crítico en múltiples funciones del tejido retiniano, y juega un rol significativo como cofactor de más de 350 enzimas que regulan la neurotoxicidad y en diversos canales de iones.

Las funciones de membranas asociadas al ATP dependen en forma importante de la regulación del ambiente iónico intracelular y la mayor parte de ellas son dependientes de magnesio. Asimismo, las enzimas involucradas en la producción de ATP y la hidrólisis son dependientes del magnesio. La deficiencia de magnesio secundaria a una interferencia de las funciones del ATP puede causar un aumento intracelular de calcio y sodio, y una reducción significativa de la concentración de potasio intracelular. Este

desequilibrio iónico modifica reacciones celulares enzimáticas y forma la base de la asociación de enfermedades oculares e hipomagnesemia.⁶¹

En presencia de una deficiencia de magnesio, el desequilibrio entre mediadores de la vasoconstricción y la vasorrelajación puede provocar vasoespasmo, que es uno de los factores patogénicos en el glaucoma primario de ángulo cerrado y la retinopatía diabética. Además, la deficiencia de este elemento puede contribuir a un aumento en el estrés oxidativo y a una estimulación de la producción de NOS que, a su vez, pueden contribuir a la progresión de la retinopatía diabética. En un estudio comparativo, Agarwal y colaboradores demostraron que la concentración sérica de magnesio es significativamente menor en pacientes con retinopatía diabética (1.43 mg/dl) en relación con aquellos que no la presentan, incluso más que en el grupo de pacientes diabéticos sin RD (4.84 mg/dl).⁶¹ Dichos hallazgos sugieren que un control glucémico pobre en diabetes está asociado a hipomagnesemia y esto podría representar una fotografía inicial de los cambios bioquímicos que ocurren en la retinopatía diabética, lo cual podría servir para predecir el inicio de esta alteración en pacientes diabéticos.

Además de su papel como componente de la matriz ósea en conjunto con el fosfato, el magnesio constituye un catión esencial como cofactor en las vías metabólicas enzimáticas que utilizan fosfato, de manera que involucra directamente aquellas reacciones que utilizan energía en forma de ATP. La hipomagnesemia, relacionada con aumento de las pérdidas o defecto de los ingresos, se encuentra muy relacionada con el síndrome metabólico observado durante la diabetes o sus complicaciones; de hecho, se considera que es la alteración electrolítica más frecuente en sujetos diabéticos. Dado que el magnesio es predominantemente un ion intracelular, la concentración plasmática puede no reflejar el estado del almacén de magnesio del organismo.

Las deficiencias de magnesio pueden originar alteraciones en la actividad de la enzima tirosina cinasa y en el número de receptores de insulina e incremento de la concentración de calcio intracelular, todo ello relacionado con resistencia a la acción de la insulina.

Vitaminas C y E

La vitamina C, también conocida como ácido ascórbico por su formulación química, es un compuesto comúnmente encontrado en frutas frescas y en vegetales. Este compuesto ácido, al ser sometido a oxidación, se transforma en ácido dehidroascórbico, por lo que participa como cofactor de múltiples reacciones de hidroxilación, por lo cual se involucra en la biosíntesis de colágena, que es la principal proteína estructural del tejido conectivo; esa es la principal razón, mas no la única, por la que se asocia a la prevención de la fragilidad capilar. Sus requerimientos son de 50 mg al día. Una dosis mayor a

3 g diarios incrementa de forma sustancial el riesgo de cálculos renales y el correspondiente daño a la función renal.

El papel de los micronutrientes en la retinopatía diabética se ha evaluado en múltiples estudios;⁶² sin embargo, la mayoría de ellos no ha podido demostrar una relación significativa entre la ingesta de las vitaminas C y E y la aparición de retinopatía diabética. En un estudio se reunió la información de 15 publicaciones relacionadas a la ingesta de vitamina C y retinopatía en diabéticos, en las cuales se reportaron 1 353 sujetos con diabetes mellitus tipo 2 diagnosticados entre 1993 y 1995. En dicho reporte no se encontró ninguna asociación entre la progresión de retinopatía diabética con la ingesta diaria de estos compuestos.

Flavonoides y su función en la retinopatía diabética

Los flavonoides son compuestos polifenólicos encontrados en las plantas, como frutas y vegetales, que tienen importantes funciones en los organismos mamíferos, ya sea como fitoestrógenos, inhibidores de acciones enzimáticas específicas (como la inhibición de la aldosa reductasa) e inclusive

como antioxidantes. Por lo general se encuentran también en el té (sobre todo té verde) y en el vino. Recientemente se ha demostrado que algunos flavonoides poseen en grado variable la capacidad de modular la expresión del VEGF.⁶⁷

El ácido docosahexaenoico (DHA), un ácido graso omega-3, pertenece a la clase de nutrientes llamados ácidos grasos esenciales. Los peces de agua fría, como la macarela, el salmón, el arenque, el pez sable, las anchoas y el atún blanco, son fuentes ricas en DHA y EPA, que se encuentran también en grandes cantidades en el aceite de hígado de bacalao. Algunas algas microscópicas también contienen DHA (de ahí que los peces lo consuman y por tanto lo almacenen) y se usan como fuentes vegetarianas de este nutriente en algunos suplementos. La mayoría de los suplementos de aceite de pescado contienen un 12% de DHA. El DHA es un elemento importante para el funcionamiento de las membranas celulares de los tejidos excitables, por lo que forma parte importante de la composición de la retina y el cerebro. Se estima que sus requerimientos diarios oscilan entre 300 a 400 mg y la proporción deseable contra los ácidos grasos omega-6 es de 1:4 o 5, mientras la que brinda una dieta occidental estándar es de 1:11.

BIBLIOGRAFÍA

- González L. Diabetes mellitus. En: Manejo nutricional del diabético. Barcelona: Prensa Médica, 1993:37-42.
- García MJ, Mc Namara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: sixteen years follow up study. *Diabetes*, 1974;23:105-111.
- Ministerio Cubano de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadística. Anuario Estadístico 1999. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1998.
- Alleine SG. La diabetes: una declaración para las Américas. *Bol Of Sanit Panam*, 1996;121(5):461-466.
- Kien H, Janett J, Fuller JK, Mc Cartney P. Hyperglycaemia and arterial disease. *Diabetes*, 1981;30(Suppl 2):44-53.
- de los Ríos M, Durruty P. Relación entre la hiperglucemia y las complicaciones crónicas. En: *Diabetes mellitus*. México: Interamericana, 1994:28-49.
- Laakso M. Glycemic control and the risk for coronary heart disease in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med*
- Klein R, Klein BEK, Moss SE. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 1996;124(1 pt 2):90-96.
- Nathan DM. The pathophysiology of diabetic complications: how much does the glucose hypothesis explain? *Ann Intern Med*, 1996;124(1 pt 2):36-39.
- Henry RR. Glucose control and insulin resistance in non insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 1996;124(1 pt 2):97-103.
- Schwartz CJ. Pathogenesis of the atherosclerotic lesion: implication for diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1992;15:1156-1167.
- Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*, 1992;40:405-412.
- Rösen P, Zink S, Tschöpe D. Vascular damage due to oxidative stress: a pathogenic concept for diabetic macro and microangiopathy? *Pediatr Adolesc Endocrinol*, 1992;22:23-31.
- Tomlinson DR, Willars GB, Carrington AL. Aldose reductase inhibitors and diabetic complications. *Pharmac Ther*, 1992;54:151-194.
- Bryszwska M, Zavodnik IB, Niekurzak A, Szosland K. Oxidative processes in red blood cells from normal and diabetic individuals. *Biochem Molec Biol Intern*, 1995;37(2):345-354.
- Bain SC, Chowdhury TA. Genetics of diabetic nephropathy and microalbuminuria. *J R Soc Med*, 2000;93:62-66.
- Kennedy L, Mehl TD, Elder E, Varghese M, Merimee TJ. Non enzymatic glycosylation of serum and plasma proteins. *Diabetes*, 1982;31(Suppl 3):52-56.

18. Armbruster DA. Fructosamine: structure, analysis and clinical usefulness. *Clin Chim*, 1987;33(12):2153-2163.
19. Bunn HF. Non enzymatic glycosylation of proteins. Relevance to diabetes. *Ann J Med*, 1981;70:325-330.
20. Jones IR, Owens DR, Williams S, Ryder REJ, Birtwell AJ, Jones MK, et al. Glycosylated serum albumin: an intermediate index of diabetic control. *Diabetes Care*, 1983;6(5):501-503.
21. Gabbay KH. Glycosylated hemoglobin and diabetes mellitus. *Med Clin North Am*, 1982;66(6):1309-1315.
22. Rabbar S. Hemoglobin studies in patients with diabetes mellitus. *Diabetes*, 1969;1(Suppl 1):332-339.
23. Soberin IA, Tertov VV, Orekhov AN. Atherogenic modified LDL in diabetes. *Diabetes*, 1996;45(Suppl 3):55-59.
24. Duell PB, Oram JF, Bierman EL. Nonenzymatic glycosylation of HDL and impaired HDL- receptor-mediated cholesterol efflux. *Diabetes*, 1991;40(3):377-384.
25. Kohn RR, Schneider SL. Glucosylation of human collagen. *Diabetes*, 1982;31(Suppl 3):47-51.
26. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Inhibition of heparin-catalyzed anti-thrombin III activity by non-enzymatic glycosylation: Possible role in fibrin deposition in diabetes. *Diabetes*, 1984;33:532-535.
27. McVerry VA, Thorpe S, Gaffny JP. Non enzymatic glycosylation of fibrinogen. *Haemostasis*, 1981;10:261-270.
28. Kaneshige H. Nonenzymatic glycosylation of serum IgG and its effect on antibody activity in patients with diabetes mellitus. *Diabetes*, 1987;36:822-828.
29. Manini T, Gugliuci A, Sodahlon YK, Stahl AJ, Blickle JF, Brogard JM. Glycated immunoglobulin M in diabetic patients. *Ann Biol Clin*, 1993;51(10-11):887-891.
30. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *New Engl J Med*, 1988;318(20):1315-1321.
31. Brownlee M. Glycosylation products as toxic mediators of diabetic complications. *Ann Rev Med*, 1991;42:159-166.
32. Capron L. Mechanisms of diabetic macrovascular lesions. *Diabetes Metab*, 1994;20:357-361.
33. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Non enzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med*, 1984;101:527-537.
34. Brownlee M. Glycations products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care*, 1992;15:1835-1843.
35. Wolff SP, Dean RT. Glucose autooxidation and protein modification. The potencial role of "autooxidative glycosylation" in diabetes. *Biochem J*, 1987;245:243-250.
36. Furth AJ. Glycated proteins in diabetes. *Br J Biomed Sci*, 1997;54:192-200.
37. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complication in diabetes. *Diabetes*, 1991;40:405-412.
38. Kennedy AL, Lyons TJ. Glycation, oxidation, and lipooxidation in the development of diabetic complications. *Metabolism*, 1997;46(12):14-21.
39. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications. A new perspective on an old paradigm. *Diabetes*, 1999;48:1-9.
40. Hanssen KF. Making sense of advanced glycation end products (AGE). *International Diabetes Monitor*, 1998;10(4):1-5.
41. Brownlee M. Glycation and diabetics complications. *Diabetes*, 1994;43:836-841.
42. National Diabetes Information Clearing-house. Am I at risk for Type 2 Diabetes? Taking Steps to Lower the Risk. April 2004.
43. Corral A, Wu L-C, Farrell CL, Lyons D, Mustoe TA. Vascular endothelial growth factor is more important than basic fibroblast growth factor during ischemic wound healing. *Archives of Surgery*, 1999;134:200-205.
44. Diabetes and ocular disease. Past, present and future therapies. *Ophthalmology monographs* 14. AAO 2000 pp 181-198
45. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 1990;108:1234-1244.
46. Sonklin PL, Kelly LW, Sinclair SH, Hatchell DL. Pentoxifylline increases retinal capillary blood flow velocity in patients with diabetes. *Arch Ophthalmol*, 1993;111:1647-1652.
47. Doly M, Droy-Lefaix MT. Effect of Ginkgo biloba extract on the electrophysiology of the isolated diabetic rat retina. Recent results in pharmacology and clinic. Springer-Verlag, 1988:83-90.
48. <http://www.diariomedico.com/oftalmologia/n011299.html>.
49. Hasebe Y, Egawa K, Yamazaki Y, Kunimoto S, Hirai Y, Ida Y, Nose K. Specific inhibition of Hypoxia Inducible Factor (HIF) 1-activation of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) production by flavonoids. *Biol Pharm Bull*, 2003;26(10):1379-1383.
50. American Diabetes Association. "Nutrition recommendations and principles for people with Diabetes Mellitus", Position Statement. *Diabetes Care*, 2000; 23(Suppl 1), Clinical Practice Recommendations.
51. Leaf A, Weber PC. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *N Engl J Med*, 1988;318:549-557.
52. Malasanos TH, Stacpoole PW. Biological effects of omega-3 fatty acids in diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1991;14:1160-1179.
53. Schectman G, Kaul S, Kassebah AH. Effect of fish oil concentrate on lipoprotein composition in NIDDM. *Diabetes*, 1988;37:1567-1573.

54. King H, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of Diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care*, 1998;21:1414-1431.
55. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Ginebra: WHO, 1999. WHO/NCD/NCS 99.2.
56. Woodman OL, Chan ECh. Vascular and anti-oxidant actions of flavonols and flavones. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2004;31(11):786-790.
57. Moskaug JO, Carlsen H, Myhrstad M, Blomhoff R. Molecular imaging of the biological effects of quercetin and quercetin-rich foods. *Mech Ageing Dev*, 2004;125(4):315-324.
58. Murota K, Terao J. Antioxidative flavonoid quercetin: implication of its intestinal absorption and metabolism. *Arch Biochem Biophys*, 2003;417(1):12-17.
59. Ross JA, Kasum CM. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annu Rev Nutr*, 2002;22:19-34. Epub 2002 Jan 4.
60. Treins C, Giorgetti-Peraldi S, Murdaca J, Van Obberghen E. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by advanced glycation end products. *J Biol Chem*, 2001;276(47):43836-43841.
61. Agarwal R, Iezhitsa L, Agarwal P. Pathogenetic role of magnesium deficiency in ophthalmic diseases. *Biometals*, 2013 Nov 15. [Epub ahead of print] PMID:24233809.
62. Lee CT, Gayton EL, Beulens JW, Flanagan DW, Adler AI. Micronutrients and diabetic retinopathy: A systematic review. Cambridge: MRC Epidemiology Unit, Institute of Metabolic Science.