

January 2005

## Líneas de defensa contra la producción de radicales libres en diabéticos con retinopatía

Patricia Hernández Rodríguez  
*Universidad de La Salle, Bogotá*, phernandez@lasalle.edu.co

Follow this and additional works at: <https://ciencia.lasalle.edu.co/svo>



Part of the [Eye Diseases Commons](#), [Optometry Commons](#), [Other Analytical, Diagnostic and Therapeutic Techniques and Equipment Commons](#), and the [Vision Science Commons](#)

---

### Citación recomendada

Hernández Rodríguez P. Líneas de defensa contra la producción de radicales libres en diabéticos con retinopatía. *Cienc Tecnol Salud Vis Ocul.* 2005;(5): 59-65. doi: <https://doi.org/10.19052/sv.1664>

This Artículo de Revisión is brought to you for free and open access by the Revistas científicas at Ciencia Unisalle. It has been accepted for inclusion in *Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular* by an authorized editor of Ciencia Unisalle. For more information, please contact [ciencia@lasalle.edu.co](mailto:ciencia@lasalle.edu.co).

## ARTÍCULO DE REVISIÓN DE TEMA

# Líneas de defensa contra la producción de radicales libres en diabéticos con retinopatía

Patricia Hernández Rodríguez\*

### RESUMEN

La actividad de los radicales libres en pacientes diabéticos es alta. Estas moléculas se originan cuando el oxígeno ( $O_2$ ) se reduce de manera incompleta formando intermediarios químicos altamente reactivos y tóxicos como el anión superóxido ( $O_2^-$ ) y radicales hidroxilo ( $OH\bullet$ ). Los diabéticos con hiperglicemia tienen una actividad antioxidante disminuida, lo que altera la susceptibilidad al daño oxidativo causando un desequilibrio en los mecanismos de oxidación y antioxidación con incremento significativo de radicales libres de oxígeno, asociados directamente con inactividad de las líneas de defensa antioxidante y con disfunciones endoteliales que generan complicaciones microvasculares (Nefropatía y/o Retinopatía). La primera línea constituida por enzimas antioxidantes: superóxido dismutasa (SOD), catalasa, glutatión peroxidasa (Gpx) y la glutatión reductasa. Segunda línea: captadores de radicales libres (sustancias naturales con efecto antioxidante como vitamina C, E, medicamentos como el Allopurinol). Tercera línea: enzimas reparadoras de ADN. Con este artículo se pretende realizar una revisión sobre la implicación de las líneas de defensa antioxidante y su importancia en las complicaciones microvasculares que se producen en el paciente con diabetes.

**Palabras clave:** enzimas del sistema antioxidante, retinopatía diabética, disfunción endotelial, nefropatía.

\* Bióloga, Epidemióloga, Magíster en Biología. Docente Investigador Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Optometría. Universidad de La Salle. Correo electrónico: phernandezlasalle.edu.co

Fecha de recepción: octubre 24 de 2005.

Fecha de aprobación: noviembre 8 de 2005.

## INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica que afecta a un gran número de personas, representando un problema de salud pública en enormes proporciones. A pesar haber demostrado que un tratamiento y control óptimo puede ser altamente benéfico para las personas con diabetes, los medios y la asistencia médica distan mucho de alcanzar los niveles deseados. En Colombia está dentro de las 10 primeras causas de morbilidad, la prevalencia en Bogotá en personas de 30-64 años es de 7,3% (3,7-10,9) en hombres y de 8,7 (5,2-12,3) en mujeres. Se estima que la mitad de los casos de Diabetes permanecen sin ser diagnosticados. Muchos de estos pacientes presentan complicaciones crónicas en el momento del diagnóstico, debido a que el inicio de la enfermedad antecede a su detección en varios años. En el estudio WESRD, casi un 30% de los participantes ya presentaba retinopatía en el momento del diagnóstico; estos pacientes podrían beneficiarse con un diagnóstico e intervención terapéutica precoz, dirigidos a prevenir o retrasar el desarrollo de dichas complicaciones (Skyrme-Jones *et al.*, 2000; Evans, 2003; Aschner, 1998; Taylor, 1995; Richter *et al.*, 1988).

Las personas con diabetes que presentan un control deficiente de glicemia, tienen una actividad antioxidante disminuida, por lo tanto, pueden presentar defectos en la protección contra radicales libres de oxígeno y de esta manera alteran la susceptibilidad al daño oxidativo (Bierman *et al.*, 1992; Hovin *et al.*, 2003; Mahley *et al.*, 1998; Cefalu *et al.*, 1998).

## ESTRÉS OXIDATIVO Y DIABETES

Muchos artículos demuestran la existencia de un estrés oxidativo aumentado en la diabetes lo que induce daño endotelial y determinan la génesis de la placa ateromatosa. Los antioxidantes actúan sobre tres aspectos que se hallan alterados en la diabetes: la función endotelial, las moléculas pro inflamatorias y el estrés oxidativo generado por el aumento de las especies reactivas del oxígeno. La existencia de un estrés oxidativo es responsable en parte del proceso de arteriosclerosis acelerado que afecta a estos pacientes y que produce la mayoría de sus complicaciones, ya que tienen una producción aumentada de especies reactivas del oxígeno que son inducidas por las vías de oxidación de la glucosa. Reducir el estrés oxidativo y la actividad de moléculas proinflamatorias estaría favoreciendo la disminución de las complicaciones; sin embargo, los estudios clínicos intervencionistas con sustancias antioxidantes son escasos (Llyd-Jones, Bloch, 1996; Evans, 2003; Skyler, 1990).

El daño oxidativo en órganos y tejidos juega un rol importante en patologías como la diabetes, específicamente en nefropatía y retinopatía diabética. Se ha postulado que el incremento en suero de marcadores de estrés oxidativo esta directamente asociado con isquemia y neovascularización en retina por daño directo a nivel endotelial. En ratones se ha encontrado que el hiperóxido linoleico, un producto final reactivo de los lípidos, genera daño oxidativo cuando se inyecta en el vítreo, iniciando el desarrollo de neovascularización en la superficie de la retina dentro de la cavidad vítrea (neovascularización extraretinal). Estudios en humanos sugieren que la

terapia antioxidante minimiza los efectos producidos por estos radicales sobre el endotelio y por consiguiente, se evitaría la progresión de complicaciones como nefropatía y retinopatía en el paciente diabético (Davis *et al.*, 1999; Hartnett *et al.*, 2000).

## PRODUCCIÓN DE RADICALES LIBRES

Los radicales libres se producen continuamente en la mitocondria mediante la fosforilación oxidativa (OXPHOS). Cuando el oxígeno se reduce de manera incompleta, se forman especies tóxicas como el anión superóxido ( $O_2^-$ ) y peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). Este último, en presencia de hierro ( $Fe_2+$ ) u otros metales reducidos de transición genera moléculas altamente reactivas, los radicales hidroxilo ( $OH\cdot$ ). Estas especies reactivas de oxígeno oxidan lípidos (peroxidación de lípidos), proteínas que causan lesiones en las membranas, inactivación enzimática y cortes en la doble cadena del DNA (Cameron *et al.*, 1995; Cefalu, 1994; Taylor, 1995, Richter *et al.*, 1988).

El incremento en la producción de radicales libres genera disfunción endotelial que se asocia con factores como el consumo de cigarrillo, hipertensión, hipercolesterolemia, hiperhomocisteinemia y diabetes mellitus; también diversas enzimas producen radicales libres incluyendo la xantina oxidasa, NADPH oxidasa, mieloperoxidasa y endotoxinas (Gurler, 2000).

La producción de radicales libres es permanente dentro de la materia viviente, pero lo esencial de la producción de radicales está asociado con el metabolismo celular del oxígeno y las reacciones de óxido-reducción. Las fuentes fisiológicas principales de producción se describen a continuación:

**Cadena respiratoria mitocondrial:** la respiración es la principal fuente de energía (bajo la forma de ATP) de las células vivientes en medio aerobio; ésta se efectúa a nivel mitocondrial e implica una reducción del oxígeno para llegar hasta agua. Un 5% son captados fisiológicamente y son reducidos de forma monovalente con producción de aniones. Los radicales libres oxigenados son los productos potencialmente más peligrosos, de la respiración celular (Monte *et al.*, 1994; Velásquez, 2000).

**La fagocitosis:** en estado de reposo, los neutrófilos consumen poco oxígeno. Al contacto con partículas fagocitables producen invaginación de su membrana, encerrando así, el material a degradar. Esta estimulación de los neutrófilos se acompaña de un incremento en el consumo de oxígeno (*estallido respiratorio*), con activación de la NADPH-oxidasa que cataliza la reducción de este oxígeno en anión superóxido  $O_2^-$  y la producción de  $H_2O_2$ . Estos dos agentes ( $H_2O_2$  y  $O_2^-$ ) participan en la producción de especies químicas activas como el radical hidroxilo  $OH^\circ$ . En las reacciones de desintoxicación, la síntesis de prostaglandinas e irradiaciones también se produce aumento en los niveles de radicales libres (Wautier *et al.*, 1996; Monte *et al.*, 1994).

La formación de especies reactivas de oxígeno favorece el aumento del estrés oxidativo; que provoca una serie de cambios celulares y tisulares que, asociados con hiperglicemia, dislipidemia y hemostasia, propician daño vascular. La hiperglicemia tiene un efecto nocivo sobre las enzimas que participan como sistema de defensa antioxidante: la SOD, Gpx dependiente de Selenio, y la Catalasa; conllevando de esta manera a un aumento de radicales libres (Verdejo, 1999).

## LÍNEAS DE DEFENSA ANTIOXIDANTE, DIABETES Y PRINCIPALES COMPLICACIONES

En el síndrome diabético, se han estudiado las modificaciones del sistema que purifica los radicales libres; pero la interpretación de los cambios del estado antioxidante no son totalmente claros (Pennathur *et al.*, 2004; Maxwell *et al.*, 1997). Estudios realizados por Hartnett *et al.* (2000) muestran una disminución de las enzimas antioxidantes SOD y Gpx en pacientes con retinopatía diabética al compararlos con el grupo control; sin embargo, no se reportan diferencias estadísticamente significativas, resultados similares han sido encontrados por otros autores (Hernández *et al.*, 2005; Clapes *et al.*, 2001; Hartnett *et al.*, 2000; Majchrzak *et al.*, 2001).

Kasperczyk *et al.* (2002) y Majchrzak *et al.* (2001) compararon los niveles de antioxidantes totales (TAS) y Gpx en pacientes control y pacientes diabéticos con y sin retinopatía observado que no existen diferencias estadísticamente significativas, resultados similares se reportaron en un estudio, tipo caso-control, realizado en Colombia con una muestra de 130 pacientes (Hernández *et al.*, 2005).

En la literatura se han publicado estudios que muestran disminución estadísticamente significativa de Gpx, SOD y TAS al comparar sujetos control con pacientes diabéticos con y sin retinopatía (Vergary *et al.*, 2000; Verdejo *et al.*, 1999; Mamposo *et al.*, 1999; Vergay *et al.*, 2000; Kasperczyk *et al.*, 2002; Sanchís *et al.*, 1999; Tanaka *et al.*, 1998); esto se puede explicar debido a que los estudios que muestran diferencias significativas presentan muestras poblacionales, incluidos diabéticos y controles, que oscilan entre 8 y 30 pacientes, lo que posiblemente genera diferencias entre los grupos (Kumar *et al.*, 2001; Sachís *et al.*, 1999; Seghieri *et al.*, 2001; Tanaka,

1998; Dosoo *et al.*, 2001). Adicionalmente, la mayoría de estudios que correlacionan niveles disminuidos de enzimas antioxidantes y presencia de diabetes y/o retinopatía no reportan los valores de *odd ratio* (OR) ni los intervalos de confianza, solamente se muestran valores de *p* que permiten establecer diferencias entre grupos pero no asociación estadística entre variables (Kumar *et al.*, 2001; Sachís *et al.*, 1999; Seghieri *et al.*, 2001; Tanaka, 1998; Dosoo *et al.*, 2001).

Estos resultados han generado controversia sobre la utilidad de las enzimas del sistema antioxidante como marcadores de estrés oxidativo; por lo tanto, los estudios se han enfocado a la segunda y tercera línea de defensa antioxidante, es por esta razón que recientemente se ha estudiado el papel antioxidante de medicamentos como el Allopurinol. A nivel mundial los estudios básicamente señalan el efecto del Alopurinol en patologías asociadas con daño cardiovascular, con hipertensión, con hipercolesterolemia, hiperuricemia y como tratamiento de uveitis a nivel experimental (Baynes *et al.*, 1991; Pennathur *et al.*, 2004; Perumalsamy *et al.*, 2003; Heitzer *et al.*, 2000; Guthikonda *et al.*, 2003; Bellinghieri *et al.*, 2005; Grus, 2003; Sekundo *et al.*, 2001; Doehner *et al.*, 2002; Katsinelos *et al.*, 2005).

La xantina oxidasa una enzima que normalmente esta presente en el endotelio y que cataliza la degradación de hipoxantina a ácido úrico, se caracteriza por producir, como bioproductos del metabolismo normal, gran cantidad superóxidos, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo, lo cual incrementa el daño endotelial en el paciente diabético, permitiendo la presencia de complicaciones como la nefropatía y/o retinopatía. Esta enzima es inhibida por el Alopurinol evitando, de esta forma, la producción de radicales libres asociados con el daño endotelial que genera el

desarrollo de complicaciones en el paciente con diabetes mellitus y propicia un aumento en la morbimortalidad de la población con esta enfermedad que afecta cada día a un mayor número de personas, constituyéndose en un problema de salud pública.

La mayoría de los estudios encontrados han investigado el efecto del Alopurinol en la macroangiopatía diabética, pocos han estudiado la nefropatía y retinopatía diabética y su posible prevención basados en la administración de este medicamento, se han realizado investigaciones en ratas, demostrando una potencial utilidad de los antioxidantes en la protección sobre el desarrollo de nefropatía diabética, observándose disminución de la peroxidación de lípidos y aumento de la actividad de enzimas antioxidantes en los riñones de las ratas diabéticas estudiadas (Baynes *et al.*, 1999; Skyrme-Jones *et al.*, 2000; Grattagliano *et al.*, 1998).

Se ha demostrado que el Alopurinol previene el daño celular en retina, inducido por radicales libres; el

daño macular relacionado con la edad y estudios en pacientes con uveites han demostrado que el Alopurinol reduce el daño tisular a través de la eliminación de radicales libres.

A partir de lo anterior, es importante plantear estudios que permitan determinar el efecto de sustancias antioxidantes, como el Alopurinol, sobre los productos de oxidación generados por los radicales libres, causantes de daño endotelial, íntimamente asociado a la nefropatía y retinopatía diabética, debido a que esto permitiría implementar programas que incluyan la administración de este medicamento, con lo cual, se mejoraría la calidad de vida del paciente, se reducirían costos tanto para las entidades de salud como para el diabético y su familia. Además, se haría una contribución, al proporcionar evidencia científica de la actividad antioxidante del Alopurinol y del papel de este medicamento sobre los radicales libres que se asocian con las principales y más importantes complicaciones del paciente diabético: la nefropatía y la retinopatía.

## BIBLIOGRAFIA

Aschner, P. *Diabetes Mellitus Medicina Interna*. Colombia: Chalem, 1998.

Baynes, J, y Torpe, S. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 48. (1999): 1-9.

Baynes, J. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 40. (1991): 405-441.

Bierman, E. Atherogenesis in Diabetes. *Arterioscler. Thromb* 12. (1995): 647-656.

Camerom, N, y Cotter, M. Neurovascular dysfunction in diabetic rats. Potential contribution of antioxidation and free radicals examined using transition metal chelating agents. *J. Clin. Invest* 96 (1995): 1159-1163.

Cefalu W. *et al.* Glycohemoglobin measured by automated affinity HPLC correlates with both short-term and long-term antecedent glycemia. *Clin Chem* 40. (1994): 1317-1321.

- Clapes, S. *et al.* Peroxidación lipídica y otros indicadores de estrés oxidativo en paciente diabéticos. *Revista Cubana de Investigación Biomédica* 20. (2001): 293-298.
- Dahi-Jorgensen, K. *et al.* Blood glucose control and microvascular complications what do we know. *Diabetol* 37. (1994): 1172-1177.
- Davis, M. Diabetic retinopathy. A clinical overview. *Diabetes Care* 12. (1999): 1844-1849.
- Doi, T. *et al.* Receptor specific increase in extracellular matrix production in mouse mesangial cell by advanced glycation end products is mediated via platelet derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 89. (1992): 2873-2877.
- Dosoo, D. *et al.* Total antioxidant status non insulin dependent diabetes mellitus patient in Ghana. *West African Journal of Medicine* 20. (2001): 184-186.
- Evans, J. y Henshaw, K. Antioxidant vitamin and mineral supplementation for preventing age related macular degeneration. *American Cardiovascular Drugs* 3. (2003): 325-338.
- Gurler, B. The role of oxidative stress in diabetic retinopathy. *Eye* 14. (2000): 730-735.
- Hartnett, E. *et al.* 2000. Serum markers of oxidative stress and severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 23. (2000): 234-240.
- Hovind, P. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26. (2003):1258-1264.
- Kasperczyk, S. *et al.* Effect of hyperglycemia on Glutathione Peroxidase and Superoxide Dismutase activity in patient with newly diagnosed carbohydrate metabolism disturbance. *Wiadomosci Lekarskie* 55. (2002): 270-275.
- Kumar, R. *et al.* Lipid peroxidation and diabetic retinopathy. *Indian J Med Sci* 55 (2001): 133-138.
- Lloyd-Jones y Bloch, K. The vascular biology of nitric oxide and its role in atherogenesis. *Annu Rev Med* 47. (1996): 365-375.
- Mamposo, M. *et al.* Especies reactivas de oxígeno en el paciente diabético no insulina dependiente con retinopatía diabética. *Revista Cubana de Endocrinología* 10. (1999): 182-190.
- Mahley, R. Apolipoprotein E cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 240 (1998): 622-630.
- Majchrzak, A., Zozulinska, D. y Wierusz-Wysocka, B. Evaluation of selected components in antioxidant systems of blood in patients with diabetes. *Polski Merkuriusz Lekarski* 10. (2001): 150-154.
- Monte, M., Sacerdote de Lusting, E. Free radicals of oxygen and superoxide dismutase. Biological and medical aspects. *Medicine* 54. (1994): 61-68.
- Pennathur, S., Heinecke, J. Mechanisms of oxidative stress in diabetes: implications for the pathogenesis of vascular disease and antioxidant therapy. *Front Biosci* 9. (2004): 565-574.
- Perumalsamy, N., Praveen, K. y Ramasamy, K. Developing a screening program to detect sight-threatening diabetic retinopathy in South India. *Diabetes Care* 26. (2003):1831-1835.
- Richter, C., Park, J. y Ames, B. Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. *Proc. Natl. Acad. Sci* 85. (1998):62-65.

- Sanchos, B. *et al.* Determinación de los niveles de Glutatióm enzimas del sistema glutatión y productos de la peroxidacion lipidica en el cristalino cataratoso y en el cristalino sano. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 11. (1999): 7-14.
- Seghieri, G. Platet antioxidant enzymes in insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 309. (2001): 19-23
- Skolnik, E. *et al.*. Human and rat mesagial cell receptors for glucose-modified proteins; potential role in kidney tissue remodeling and diabetic nephropathy. *J Exp Med* 174. (1991): 931-939.
- Skyler, J. *Relations of metabolic control of diabetes mellitus to chronic complications.* In: Rifkin H. *Diabetes mellitus: theory and practice.* New York. Elsevier, 1990.
- Striker, L. *et al.*. Mesangial cell turnover; effect of heparin and peptide growth factors. *Lab Invest* 64. (1991): 446-456.
- Tanaka, Y.. Peroxidative reaction in the vitreous as related to diabetic retinopathy. Nippon: *Ganka Gakkai Zasshi* 102. (1998): 576-582.
- Taylor, S. *Diabetes Mellitus.* In: *The molecular metabolic bases of inherited diseases.* New York: McGraw-Hill, 1995.
- Velásquez, C. Papel de las especies reactivas de oxígeno en la arteriosclerosis. *Iatreia* 13. (2000): 4-14.
- Verdejo, C. *et al.* Formación de radicales libres y actividad antioxidante en la retinopatía diabética proliferativa. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 5. (1999):14-21.
- Vergara, L., Robles, Y. Florez, E. y Suárez, S. Correlación entre los niveles de hemoglobina glicosilada y las enzimas antioxidantes, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Ciencia e Investigación* 1 (2000): 1-9.
- Wauteier, J. *et al.* Receptor mediated endothelial cell dysfunction in diabetic vasculopathy. Soluble receptor for advanced glycation end products blocks hypermeability in diabetic rat. *J Clin Invest* 97. (1996): 238-243.