

Review

Uso de nutracéuticos en el tratamiento de retinopatías

Dr+Vet by Böhmen Pharma

Introducción

Aunque en los últimos años se ha desarrollado una gran variedad de terapias farmacéuticas para tratar enfermedades, ha habido pocos avances en la prevención de enfermedades retinianas. En particular, la protección del tejido neural es fundamental, ya que apenas se regenera. El uso de nutracéuticos para mantener la salud ha sido respaldado por varios estudios clínicos, incluidos estudios transversales e intervencionistas para la enfermedad macular relacionada con la edad (DMAE). Sin embargo, la evidencia de sus efectos a nivel molecular ha sido muy limitada. En esta revisión nos centramos en los diferentes ingredientes que podrían ayudar a prevenir las retinopatías y que están incluidos en nuestro producto **Retinae**.

La Retina

La retina es un tejido de múltiples capas que recubre la parte posterior del ojo y se conecta con el cerebro a través del nervio óptico. La luz tiene que atravesar todo el espesor de la retina hasta llegar a la capa de células fotorreceptoras fotosensibles de conos y bastones. El suministro de sangre a la retina se produce a través de vasos sanguíneos retinianos en la capa coroidea. La retina misma está formada por tres capas de cuerpos celulares y dos capas de sinapsis. La **capa nuclear externa** está formada por

cuerpos celulares fotorreceptores (conos y bastones), en la **capa nuclear interna** se encuentran los cuerpos celulares de las células bipolares, amacrinas y horizontales, y la última capa está formada por **células ganglionares de la retina** que forman el nervio óptico. Todas estas células contribuyen al ciclo visual, que puede resumirse como la conversión de un “mensaje” fotoquímico de luz visible en una señal neuronal, que puede ser interpretada por el cerebro (1).

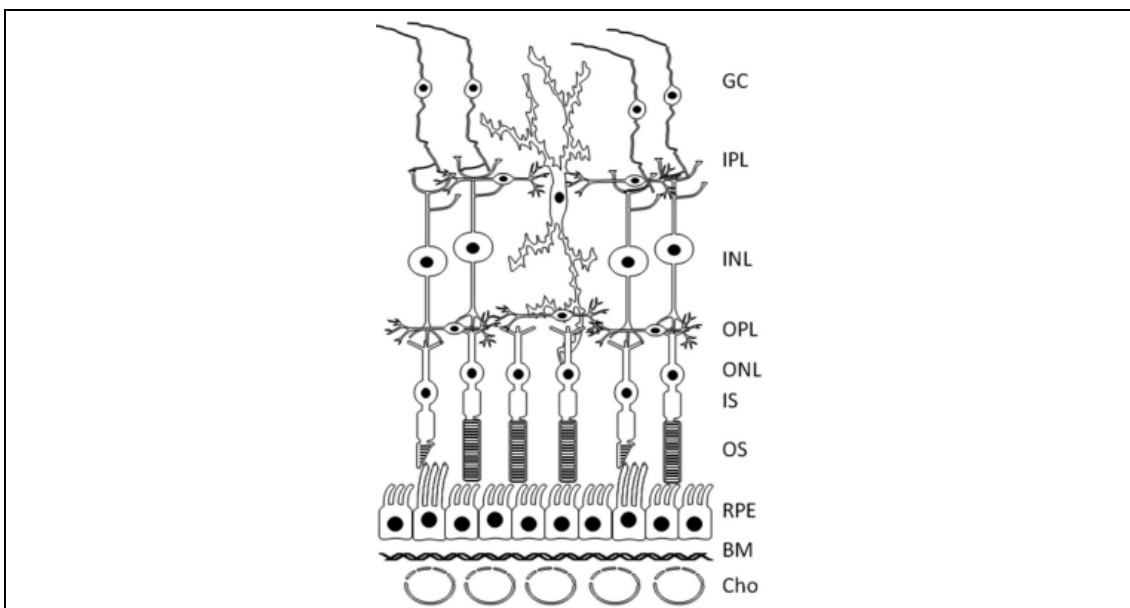


Fig 1. Diagrama (1) que representa la organización celular de la retina.

Cho, coroide; **BM**, membrana de Bruch; **RPE**, epitelio retinal pigmentado; **OS**, segmento externo; **IS**, segmento interno; **ONL**, capa nuclear externa; **OPL**, capa plexiforme externa; **INL**, capa nuclear interna; **IPL**, capa plexiforme interna y **GC**, capa de células ganglionares.

Las uniones entre los bastones, los conos y los segmentos internos de los fotorreceptores crean una barrera llamada membrana limitante externa, que separa la región de la retina del espacio subretiniano. En el espacio subretiniano, el epitelio pigmentario de la retina crea una monocapa. Su función principal es apoyar el mantenimiento de la retina, reducir la retrodispersión de la luz a través de su alto contenido de pigmento y eliminar los subproductos del ciclo visual. También previene el crecimiento de nuevos vasos en las capas de la retina desde la vascularización coroidea que se encuentra debajo. La membrana de Bruch, formada por proteínas de la matriz extracelular, proteoglicanos y glucosaminoglicanos, separa el espacio subretiniano de la coroides. Juntos, el espacio subretiniano y la membrana de Bruch forman la barrera hematorretiniana externa, que impide la entrada de macromoléculas y células inmunitarias de la coroides subyacente a la capa de fotorreceptores. Por tanto, la integridad del espacio subretiniano y la membrana de Bruch son esenciales para el mantenimiento de la barrera hematorretiniana y la homeostasis en la retina (1).

La **coroides**, ubicada debajo de la membrana de Bruch, contiene una densa red de vasos sanguíneos, que suministra oxígeno y nutrientes al espacio subretiniano, la retina externa y al nervio óptico. La coroides contiene melanocitos, fibroblastos, macrófagos, mastocitos y células dendríticas residentes en los tejidos (2). Las células de Müller, una forma especializada de células gliales locales de la retina, se encuentran en toda la retina. Como parte del proceso normal de envejecimiento, el material de desecho se acumula en la interfaz retina-espacio subretiniano y espacio subretiniano-coroides. Su acumulación avanzada puede provocar enfermedades, como la DMAE (1).

En humanos, la DMAE es la principal causa de ceguera en personas mayores en el mundo occidental. La forma exudativa (húmeda o neovascular) de DMAE se asocia más ampliamente con la discapacidad de la visión central y la ceguera. El tratamiento de la DMAE húmeda actualmente se basa únicamente en terapias con antifactor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Por lo tanto, el desarrollo de terapias alternativas o complementarias a los fármacos anti-VEGF disponibles actualmente puede aumentar el éxito del tratamiento y retardar la progresión de la DMAE (3).

Tagetes erecta (Carotenoides - Luteína y Zeaxantina)

Los carotenoides son pigmentos vegetales solubles en grasa que se encuentran en algunas frutas y verduras. Las sustancias del grupo de los carotenoides actúan como antioxidantes. Contienen varios dobles enlaces que reaccionan con especies reactivas de oxígeno (ROS) para eliminar los radicales libres. La luteína y la zeaxantina se concentran selectivamente en la mácula, donde actúan como protectores contra la DMAE al absorber la luz azul, eliminando los radicales libres y estabilizando las membranas celulares (4).

La luteína es un tipo de carotenoide de la familia de las xantofilas. La luteína no se sintetiza en los mamíferos y únicamente se obtiene de la dieta. Se absorbe del epitelio intestinal hacia la sangre y circula sistémicamente hasta llegar a hígado, pulmones y retina. En la retina, la luteína se concentra en la mácula, por lo que se denomina pigmento macular. La administración de suplementos orales con luteína y zeaxantina mejora la concentración sérica de estas sustancias (5).

Un gran estudio clínico, el estudio de enfermedades oculares relacionadas con la edad (AREDS, en inglés) (6), ha sido realizado para examinar formas de prevenir

la DMAE. En su estudio, los participantes que reportaron una ingesta dietética más alta de luteína/zeaxantina tenían estadísticamente menos probabilidades de desarrollar DMAE avanzada (ya sea de tipo atrófica o exudativa) o bien de tener un alto riesgo de desarrollarla, que aquellos que informaron una ingesta dietética más baja.

Un estudio en ojos de donantes mostró una asociación negativa entre el contenido de luteína en la retina y el riesgo de DMAE (7). Se analizaron las retinas de 56 donantes con DMAE y 56 donantes control. Se demostró que los niveles de luteína y zeaxantina eran más bajos en las retinas que padecían DMAE. En conjunto, estas observaciones indican que la luteína obtenida de la dieta se acumula en la retina y puede actuar localmente para prevenir enfermedades.

En el estudio de Yoko Ozawa et al. (8) se realizaron algunos ensayos sobre uveítis inducida por endotoxinas (EIU) en modelos de ratón y concluyeron que la luteína afecta a las vías patológicas de las citoquinas inflamatorias como la señalización de IL-6 y angiotensina II y que previene la neurodegeneración que puede ser inducida por el estrés oxidativo. La luteína protege el tejido contra estímulos patológicos independientemente de la exposición a la luz.

En el estudio realizado por Wu J. et al. (4) concluyeron que una mayor ingesta de carotenoides biodisponibles, en particular de luteína/zeaxantina y α -carotenos, se asociaba con un riesgo reducido de DMAE avanzada.

Ácidos grasos omega 3

Los ácidos grasos omega, una familia de monoinsaturados y poliinsaturados (PUFAS), abarcan principalmente tres subtipos: ácidos grasos omega-3, omega-6 y omega-9. Entre ellos, el Omega-3 y el Omega-6 son PUFAS esenciales que no pueden sintetizarse en el cuerpo de los mamíferos. Hay tres tipos de ácidos grasos

Omega-3: ácido alfa-linoleico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). En la familia Omega-6, el ácido linolénico es el miembro principal (9). El ALA se metaboliza en EPA y DHA, mientras que el ácido linoleico forma ácido araquidónico durante el metabolismo. Como el ácido araquidónico es un precursor para la formación de mediadores proinflamatorios, prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, el ácido linoleico participa en el agravamiento de las respuestas inflamatorias del cuerpo. Por el contrario, se ha demostrado que los ácidos grasos omega-3 poseen propiedades antiinflamatorias, antitrombóticas, antiarrítmicas y antiangiogénicas (9).

Una estrategia potencial para influir y reducir la progresión de la DMAE húmeda proviene de modular directamente la composición celular de la retina. En este sentido, la retina externa está altamente concentrada en ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA) derivados de la dieta (10), como el ácido docosahexaenoico (DHA) de la familia omega-3 y el ácido araquidónico de la familia omega-6. Hace tiempo que se reconoce la capacidad de los lípidos para desempeñar funciones biológicas más allá del almacenamiento de energía y la estructura de la membrana (10,11).

Debido a que los mamíferos tienen una capacidad limitada para biosintetizar LCPUFA omega-3 de novo, el estado de sus tejidos se puede modificar mediante la dieta o la ingesta de suplementos de DHA y EPA (11). Los beneficios de la suplementación con omega-3 en la DMAE húmeda se han reconocido sistemáticamente en múltiples estudios observacionales (12-14).

Varios estudios han mostrado que el ALA posee propiedades tanto citoprotectoras como neuroprotectoras. El ALA disminuye significativamente los niveles de varios mediadores inflamatorios, como el VEGF, además de inhibir la producción de citocinas

proinflamatorias como la interleucina-6 (IL-6), IL-1b y el factor de necrosis tumoral (TNF- α). También restituyen la fisiología alterada de varias enzimas antioxidantes (15).

En un estudio realizado en humanos, el ALA también aumenta los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro, una proteína neuroprotectora, que protege a las neuronas de diversos estímulos dañinos, como la inflamación y el estrés oxidativo, y mejora su supervivencia, y por lo tanto previene la degeneración neuronal de la retina. Por lo tanto, el ALA reduce el daño a las células endoteliales y neuronales de la retina al inhibir la apoptosis inducida por el estrés oxidativo, previniendo así la retinopatía diabética (16).

El EPA posee propiedades antiinflamatorias debido a su capacidad para afectar las vías de señalización intracelular y, posteriormente, la expresión genética de diversos mediadores inflamatorios implicados durante una respuesta inflamatoria. Esto ocurre principalmente a través de la inhibición de NF- κ B inducida por EPA, inhibiendo posteriormente las expresiones de citocinas proinflamatorias (17).

El potencial del EPA para inhibir la conversión del ácido araquidónico en sus metabolitos proinflamatorios (principalmente prostaglandinas y leucotrienos) es el mecanismo molecular más aceptado detrás de la descripción de sus propiedades antiinflamatorias. Además, el EPA reduce en gran medida la neovascularización inducida por la inflamación. En modelos animales, el EPA reduce notablemente la transcripción y traducción de varios marcadores inflamatorios de neovascularización; la inhibición de la expresión de VEGF es muy significativa en la prevención de la angiogénesis retiniana (18).

En un ensayo clínico en humanos, Falvio A Rezende et al. (3) investigaron la influencia de la suplementación con omega-3 sobre

los niveles de VEGF-A en pacientes sometidos a tratamiento anti-VEGF para la DMAE húmeda y observaron una disminución significativa de VEGF-A en pacientes que también recibieron un suplemento de omega-3. También demostraron en otros estudios (19) que el aumento de la ingesta dietética de LCPUFA omega-3 reduce la angiogénesis patológica en modelos animales experimentales de retinopatías neovasculares.

Vitaminas (C, E, B [B6, B9, B12])

La vitamina C, también conocida como ácido L-ascórbico, es un nutriente soluble en agua conocido por tener propiedades antioxidantes. También se ha demostrado que la vitamina C es un cofactor en la regeneración de la vitamina E en la retina (20).

Se ha demostrado que las vitaminas B reducen los niveles séricos de homocisteína, esta molécula se ha asociado a un aumento del riesgo de desarrollar DMAE. Las vitaminas B pueden ayudar a mantener la respuesta celular al estrés oxidativo actuando como cofactores en la activación enzimática de los antioxidantes. El papel de las vitaminas B6 y B12 en la prevención del daño oxidativo se puede atribuir a su papel en la vía metabólica que elimina la homocisteína, en la que B12 y B6 actúan como cofactores enzimáticos (21). Se ha demostrado que la homocisteína afecta negativamente a las células endoteliales vasculares, que puede desempeñar un papel en el desarrollo de la DMAE (20).

El estudio realizado por Subhasish Pramanik et al. (22) demostró en pacientes humanos diabéticos que los suplementos de vitamina B, C y E en combinación con el tratamiento convencional de la hiperglucemia disminuyen el riesgo de desarrollo de retinopatía diabética al inhibir el estrés oxidativo, la formación de productos finales de glicación avanzada, la peroxidación lipídica y la secreción de VEGF.

La vitamina E es un antioxidante soluble en lípidos que existe en cuatro formas comunes en la naturaleza: α -tocoferol, β -tocoferol, δ -tocoferol y γ -tocoferol. En el cuerpo, se ha demostrado que el α -tocoferol es el que se concentra más abundantemente tanto en el plasma como en el tejido de la retina. Los niveles elevados de vitamina E en la dieta se han correlacionado con mayores concentraciones en la retina (20).

Minerales (Zinc y Cobre)

El zinc es un micronutriente esencial para todos los organismos, imprescindible para los procesos celulares y el metabolismo normal. El ojo tiene un contenido de zinc inusualmente alto; la mayor cantidad de zinc se concentra en el epitelio pigmentario de la retina, seguido de la retina. El zinc existe en los demás tejidos oculares, en el siguiente orden (descendente) de contenido: el cuerpo ciliar, el iris, el nervio óptico, la esclerótica, la córnea y el cristalino (1).

El zinc desempeña un papel clave en procesos celulares fundamentales como la síntesis de ADN, la transcripción de ARN, la división y activación celular, así como en la prevención de la apoptosis celular. Una deficiencia de zinc puede afectar negativamente las funciones normales de la retina (23,24).

La degeneración de la retina inducida por luz y su consecuente pérdida de células visuales en ratas dan como resultado alteraciones en la expresión génica relacionados con la inflamación, la apoptosis, la producción de citoquinas y la respuesta inmune innata. Estos cambios pueden prevenirse mediante la suplementación con zinc, en combinación con el complemento nutricional del estudio AREDS y otros antioxidantes (25).

La evidencia de los grandes ensayos clínicos AREDS, aleatorizados y controlados con placebo, que inicialmente evaluaron la

suplementación en dosis altas con vitaminas C y E, betacarotenos, con o sin zinc (óxido de zinc 80 mg) y cobre, sugirió que estos componentes pueden ayudar a proteger contra la progresión de la AMD y su pérdida de visión relacionada (26). En particular, se ha demostrado que las vías degenerativas de la retina se inhiben con la suplementación con zinc, en combinación con la fórmula AREDS y otros antioxidantes (25).

El cobre es un oligoelemento esencial con la capacidad específica de aceptar y donar electrones fácilmente; por lo tanto, juega un papel importante en la oxidorreducción y la eliminación de radicales libres. El cobre se agrega en varias formulaciones multivitamínicas debido a su fuerte vínculo con los niveles de zinc; los altos niveles de ingesta de zinc pueden causar anemia por deficiencia de cobre (27).

Lactoferrina

La lactoferrina es una proteína fijadora de hierro de la familia de la transferrina de la que se han documentado numerosas funciones. Se encuentra en la mayoría de las secreciones exocrinas (lágrimas y otras) y en los gránulos secundarios de los neutrófilos. Los informes sobre la actividad antimicrobiana y antiinflamatoria de la lactoferrina identificaron su importancia en la defensa del huésped contra infecciones e inflamación extrema (28).

La lactoferrina regula la producción de citocinas inflamatorias de un modo parecido a otras citocinas antiinflamatorias suprimiendo la inflamación al interactuar con los macrófagos y restringiendo la producción de citocinas inflamatorias por parte de estos (29). Se sabe que la lactoferrina suprime la producción de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 en células mononucleares humanas (in vitro) (30) y mejora la producción de IL-10 e IL-4 (in vivo) (31).

Bibliografia

1. Gilbert R, Peto T, Lengyel I, Emri E. Zinc Nutrition and Inflammation in the Aging Retina. Vol. 63, Molecular Nutrition and Food Research. Wiley-VCH Verlag; 2019.
2. Ambati J, Atkinson JP, Gelfand BD. Immunology of age-related macular degeneration. Nat Rev Immunol. 2013 Jun;13(6):438–51.
3. Rezende FA, Lapalme E, Qian CX, Smith LE, Sangiovanni JP, Sapienza P. Omega-3 supplementation combined with anti-vascular endothelial growth factor lowers vitreal levels of vascular endothelial growth factor in wet age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2014 Nov 1;158(5):1071-1078.e1.
4. Wu J, Cho E, Willett WC, Sastry SM, Schaumberg DA. Intakes of lutein, zeaxanthin, and other carotenoids and age-related macular degeneration during 2 decades of prospective follow-up. JAMA Ophthalmol. 2015 Dec 1;133(12):1415–24.
5. García-Layana A, Recalde S, Hernandez M, Abaldes MJ, Nascimento J, Hernández-Galilea E, et al. A randomized study of nutritional supplementation in patients with unilateral wet age-related macular degeneration. Nutrients. 2021 Apr 1;13(4).
6. Age-Related Eye Disease Study Research Group, SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Ferris FL, Gensler G, et al. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. Arch Ophthalmol. 2007 Sep;125(9):1225–32.
7. Bone RA, Landrum JT, Mayne ST, Gomez CM, Tibor SE, Twaroska EE. Macular pigment in donor eyes with and without AMD: a case-control study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001 Jan;42(1):235–40.
8. Ozawa Y, Sasaki M, Takahashi N, Kamoshita M, Miyake S, Tsubota K. Neuroprotective Effects of Lutein in the Retina. Vol. 18, Current Pharmaceutical Design. 2012.
9. Behl T, Kotwani A. Omega-3 fatty acids in prevention of diabetic retinopathy. Vol. 69, Journal of Pharmacy and Pharmacology. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 946–54.
10. Wymann MP, Schneider R. Lipid signalling in disease. Nat Rev Mol Cell Biol. 2008 Feb;9(2):162–76.
11. Fetterman JW, Zdanowicz MM. Therapeutic potential of n-3 polyunsaturated fatty acids in disease. American Journal of Health-System Pharmacy. 2009 Jul 1;66(13):1169–79.
12. SanGiovanni JP, Agrón E, Meleth AD, Reed GF, Sperduto RD, Clemons TE, et al. ω -3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. Am J Clin Nutr. 2009 Dec;90(6):1601–7.
13. Augood C, Chakravarthy U, Young I, Vioque J, de Jong PT, Bentham G, et al. Oily fish consumption, dietary docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid intakes, and associations with neovascular age-related macular degeneration. Am J Clin Nutr. 2008 Aug;88(2):398–406.

14. Seddon JM. Dietary Fat and Risk for Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Archives of Ophthalmology*. 2001 Aug 1;119(8):1191.
15. Shen J hui, Ma Q, Shen S rong, Xu GT, Das UN. Effect of α -linolenic acid on streptozotocin-induced diabetic retinopathy indices in vivo. *Arch Med Res*. 2013 Oct;44(7):514–20.
16. Hadjighassem M, Kamalidehghan B, Shekarriz N, Baseerat A, Molavi N, Mehrpour M, et al. Oral consumption of α -linolenic acid increases serum BDNF levels in healthy adult humans. *Nutr J*. 2015 Feb 26;14:20.
17. Calder PC. Long-chain fatty acids and inflammation. *Proc Nutr Soc*. 2012 May;71(2):284–9.
18. Koto T, Nagai N, Mochimaru H, Kurihara T, Izumi-Nagai K, Satofuka S, et al. Eicosapentaenoic acid is anti-inflammatory in preventing choroidal neovascularization in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Sep;48(9):4328–34.
19. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, et al. Increased dietary intake of ω -3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med*. 2007 Jul 24;13(7):868–73.
20. Olson JH, Erie JC, Bakri SJ. Nutritional supplementation and age-related macular degeneration. Vol. 26, *Seminars in Ophthalmology*. 2011. p. 131–6.
21. Glaser TS, Doss LE, Shih G, Nigam D, Sperduto RD, Ferris FL, et al. The Association of Dietary Lutein plus Zeaxanthin and B Vitamins with Cataracts in the Age-Related Eye Disease Study AREDS Report No. 37. *Ophthalmology*. 2015 Jul 1;122(7):1471–9.
22. Pramanik S, Banerjee K, Mondal LK. The Amelioration of Detrimental Biochemical Anomalies by Supplementing B, C, and e Vitamins in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus May Reduce the Rate of Development of Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res*. 2022;2022.
23. Fraker PJ. Roles for cell death in zinc deficiency. *J Nutr*. 2005 Mar;135(3):359–62.
24. Prasad AS. Zinc: mechanisms of host defense. *J Nutr*. 2007 May;137(5):1345–9.
25. Wong P, Markey M, Rapp CM, Darrow RM, Ziesel A, Organisciak DT. Enhancing the efficacy of AREDS antioxidants in light-induced retinal degeneration. *Mol Vis*. 2017;23:718–39.
26. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Sperduto RD, Sangiovanni JP, Kurinij N, et al. Long-term effects of vitamins C and E, β -carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report no. 35. *Ophthalmology*. 2013 Aug;120(8):1604-11.e4.
27. Zampatti S, Ricci F, Cusumano A, Marsella LT, Novelli G, Giardina E. Review of nutrient actions on age-related macular degeneration. Vol. 34, *Nutrition Research*. 2014. p. 95–105.
28. Kanwar JR, Roy K, Patel Y, Zhou SF, Singh MR, Singh D, et al. Multifunctional iron bound lactoferrin and nanomedicinal approaches to enhance its bioactive functions. Vol. 20, *Molecules*. MDPI AG; 2015. p. 9703–31.
29. Crouch SP, Slater KJ, Fletcher J. Regulation of cytokine release from mononuclear cells by the iron-binding protein lactoferrin. *Blood*. 1992 Jul 1;80(1):235–40.

30. Håversen L, Ohlsson BG, Hahn-Zoric M, Hanson LA, Mattsby-Baltzer I. Lactoferrin down-regulates the LPS-induced cytokine production in monocytic cells via NF-kappa B. *Cell Immunol.* 2002 Dec;220(2):83–95.
31. Sugiyama A, Sato A, Shimizu H, Ando K, Takeuchi T. PEGylated lactoferrin enhances its hepatoprotective effects on acute liver injury induced by D-galactosamine and lipopolysaccharide in rats. *J Vet Med Sci.* 2010 Feb;72(2):173–80.