

Principales fitoquímicos con potencial terapéutico en el tratamiento de la retinopatía diabética con fitofármacos

Major Phytochemicals with Therapeutic Potential in the Treatment of Diabetic Retinopathy

Francisco Ignacio Carmona Báez^{1*}<https://orcid.org/0000-0002-5955-2665>

Felipe Antonio Millalongo Bustos¹<https://orcid.org/0000-0002-1945-2918>

Marcelo Javier Marín Cornuy¹<https://orcid.org/0000-0002-3528-1557>

Carolina Victoria Álvarez Contreras¹<https://orcid.org/0000-0001-7039-0970>

¹Escuela de Tecnología Médica Sede Puerto Montt, Universidad Austral de Chile, Puerto Montt, Chile.

*Autor para la correspondencia: carolinaalvarez@uach.cl

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 representa uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial hoy en día. Entre las principales complicaciones generadas por esta enfermedad se encuentra la retinopatía diabética, la cual puede conducir a pérdida de la visión de manera permanente, por lo que investigaciones sobre tratamientos para esta patología van en aumento. Es por esto que tratamientos en base a químicos obtenidos de plantas medicinales están siendo ampliamente investigados debido a que podrían proveer una alternativa más segura, de menor costo y menor toxicidad que la medicina estándar para el tratamiento de esta patología ocular de alta incidencia mundial. El objetivo de este estudio fue identificar los principales fitoquímicos con potencial para ser usados como tratamiento de la retinopatía diabética. Para lograr este cometido se llevó a cabo una revisión de la literatura publicada entre el enero 2017

y de junio 2021 utilizando las bases de datos WOS, PubMed y Scopus en inglés y español, con el fin de recopilar evidencia científica actualizada sobre el uso y efectos de fitoquímicos en la retinopatía diabética. Diversas familias de fitoquímicos útiles fueron identificadas, entre estas las más comunes fueron las de origen fenólico, aunque menos comunes también se encontraron carotenoides, terpenos y preparaciones constituidas por varias especies de plantas y fitoquímicos. Sus mecanismos de acción también fueron identificados, siendo los más comunes la supresión de la neovascularización mediada por VEGF, la protección y restauración de la barrera hematorretinal, la reducción en la actividad de las especies reactivas del oxígeno y el efecto antiinflamatorio. Dada la evidencia respecto a la utilidad de los fitoquímicos para el tratamiento de la retinopatía diabética, mayores investigaciones deben ser realizadas.

Palabras clave: fitoquímicos; retinopatía diabética; plantas medicinales; fitoterapia; fitofarmacología.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus represents one of the main public health problems worldwide today. Among the main complications generated by this disease is diabetic retinopathy, which can lead to permanent vision loss. For this reason, research on treatments for this pathology is increasing. This is why treatments based on chemicals obtained from medicinal plants are widely investigated as they could provide a safer, less costly and less toxic alternative to standard medicine for the treatment of this eye disease of high incidence worldwide. The aim of this study was to identify the main phytochemicals with potential to be used as treatment for diabetic retinopathy. In order to achieve this purpose, a review of the literature published between January 2017 and June 2021 was conducted using the WOS, PUBMED and Scopus databases in English and Spanish, in order to compile updated scientific evidence on the use and impact of phytochemicals in diabetic retinopathy. Several families of useful phytochemicals were identified. Among these, the most common were those of phenolic origin, although less common were also found carotenoids, terpenes and blends consisting of various plant species and phytochemicals. Their mechanisms of action were also identified, the most common being suppression of vascular endothelial growth factor-mediated

neovascularization, protection and restoration of the blood-retinal barrier, reduction in reactive oxygen species activity and anti-inflammatory effect. Given the evidence regarding the usefulness of phytochemicals for the treatment of diabetic retinopathy, further research should be conducted.

Keywords: phytochemicals; diabetic retinopathy; medicinal plants; phytotherapy; phytopharmacology.

Recibido: 21/01/2022

Aprobado: 24/03/2022

Introducción

La diabetes Mellitus (DM) constituye un gran problema de salud pública en el mundo,⁽¹⁾ su prevalencia se ha visto incrementada de manera importante durante los últimos años debido mayormente al aumento de la población, sobrepeso, estilos de vida pocos saludables y al envejecimiento, lo que en conjunto han multiplicado el número de pacientes diabéticos a nivel mundial.^(1,2) Consecuentemente se ha generado un incremento en la prevalencia de complicaciones propias de la DM, dentro de estas complicaciones es de particular importancia para el área de la oftalmología la retinopatía diabética (RD) por tratarse de la principal causa de pérdida visual entre adultos en edad activa^(2,4) la cual se genera como efecto del daño en la microvasculatura retinal originada por hiperglicemia crónica.⁽²⁾ La prevalencia se ha estimado en diversos estudios; sin embargo, estos muestran una gran variabilidad entre países, reportando desde un 17,6 % de pacientes diabéticos con RD en la India hasta un 33,2 % en los Estados Unidos.⁽²⁾ Un estudio realizado en Cuba durante el año 2016 por *Rodríguez y otros*,⁽³⁾ en personas diabéticas mayores de 50 años, corroboró que la RD es la segunda causa con un 16,7 % de discapacidad visual grave y ceguera. Es importante destacar que la gran mayoría de reportes de prevalencia se enfocan en países desarrollados, donde existe un mejor manejo de la DM y un mayor acceso a tratamiento lo que reduce la probabilidad de desarrollar deterioro visual causado por esta patología.⁽¹⁾ En contraste, en países de bajos a medianos ingresos, la

prevalencia de la RD va en aumento, con un estimado mundial que alcanza el 34,6 %, ⁽¹⁾ la escasa implementación de tamizaje para RD en estos países acompañado de la baja disponibilidad de tratamientos y manejo de sus complicaciones generan la necesidad de buscar alternativas terapéuticas que permitan prevenir se inicie el daño ocular o que idealmente reviertan el deterioro microvascular ya establecido.

Las plantas medicinales han sido utilizadas desde los inicios de la civilización humana para tratar diversas afecciones. El potencial farmacológico de los constituyentes químicos (fitoquímicos) de muchas plantas están siendo investigados exhaustivamente en la actualidad para tratar enfermedades de importancia para la salud pública. ⁽⁵⁾ Los productos naturales pueden proveer opciones seguras, en muchos casos presentar menor toxicidad y resultar menos costosas para las comunidades que las terapias estándar, además los compuestos naturales son capaces de apuntar a diversas vías metabólicas lo que contribuye a una mejor absorción y biodisponibilidad farmacológica. ⁽⁴⁾ Además, es importante destacar que una parte importante de la población prefiere este tipo de medicina frente a la alópata porque asocian estos tratamientos con algo menos nocivo y con menores efectos secundarios para el organismo.

En este contexto, la siguiente revisión tuvo como objetivo identificar los principales fitoquímicos con potencial terapéutico para el tratamiento de la RD y sus posibles mecanismos de acción responsables del efecto beneficioso para representar una alternativa a la terapia médica estándar.

Principales fitoquímicos con potencial terapéutico

La siguiente revisión bibliográfica se realizó entre el 2017 y junio de 2021, en las bases de datos Web of Science (WOS), Scopus y National Center for Biotechnology Information (NCBI/PubMed). Los términos de búsqueda fueron homologados y normalizados a los diferentes tesauros requeridos por las bases de datos antes descritas, y en conjunto al uso de los términos booleanos “AND”, “OR” y “NOT”, se construyó la siguiente estrategia de búsqueda: “(TITLE (diabetic AND retinopathy) AND TITLE-ABS-KEY (natural AND compounds) OR TITLE-ABS-KEY (medicinal AND plants) OR TITLE-ABS-KEY

(phytotherapy) OR TITLE-ABS-KEY (phytochemicals) OR TITLE-ABS-KEY (ethnopharmacology) OR TITLE-ABS-KEY (plants, AND medicinal)”.

Los criterios de inclusión consideraron publicaciones de revistas indexadas en las plataformas bibliométricas Scimago Journal Rank (SJR) o en la Matriz de Información para el Análisis de Revistas (MIAR), publicadas en lengua española o inglesa, que contuvieran en el título o en el resumen los siguientes términos: “diabetic retinopathy - natural compounds - medicinal plants – phytotherapy – phytochemicals - ethnopharmacology - plants, medicinal”. Los criterios de exclusión correspondieron a publicaciones donde el contenido no se refería al uso farmacológico de fitoquímicos, que no incluyeran los compuestos activos declarados en los objetivos del estudio.

La metodología una vez finalizada la búsqueda de los artículos científicos, incluyó el análisis y la organización a través de los criterios de selectividad (criterios de inclusión y exclusión), previo a esto se continuó con la lectura de introducción y resumen, para finalizar con la lectura crítica completa de los documentos, eligiendo sólo aquellos cuya información se correlacionó directamente con los objetivos de este trabajo. De un total de 61 artículos recopilados en la fase inicial, 23 fueron eliminados por duplicidad, 10 fueron excluidos por no concordar con los criterios de inclusión o exclusión. Mediante la lectura crítica de los textos completos fueron seleccionados 21 artículos que se relacionaron directamente con la investigación y cumplían con los criterios definidos.

Del total de 21 artículos seleccionados se adicionaron 5 publicaciones para enriquecer las características y definiciones de las familias químicas finalizando con 26 documentos. La información obtenida de estos artículos científicos fue relacionada principalmente según el tipo metabolito secundario activo y su efecto sobre retinopatía diabética (RD).

Compuestos fenólicos con potencial fitofarmacológico para el tratamiento de la RD

Los compuestos fenólicos corresponden a un grupo de moléculas ampliamente distribuidas en la naturaleza, que han sido estudiadas por años primero por su actividad antioxidante y posteriormente por otras múltiples actividades biológicas. En la presente revisión la mayor parte de los reportes presentan resultados asociados al grupo de fenoles y flavonoides

administrados como fitoquímicos aislados o bien como constituyentes de extractos herbarios como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1- Principales compuestos fenólicos estudiados para el tratamiento de la RD y especie vegetal de la cual se han aislado

Espece Química	Fuente o especie vegetal	Metabolito activo	Ref.
Fenoles	<i>Abeliophyllum distichum</i>	Acteosida	(4)
	<i>Aster koraiensis</i>	Ácido Clorogénico	(4)
	<i>Agrimonia pilosa ledeb</i>	Agrimoniina	(4)
	<i>Dendrobium chrysotoxum</i>	Ácido Siríngico; Gigantol	(4)
	<i>Ligustrum lucidum</i>	Specnuezhenide	(4)
	<i>Lonicerae japonica</i>	Ácido Clorogénico	(4)
	<i>Osteomeles schwerinae</i>	5´metoxibifenol 1-3,4,3´triol	(4)
	<i>Polygonum cuspidatum</i>	Polidatina; Resveratrol; Emodina; Emodina Glucopiranososa	(4)
Ácidos Fenólicos	<i>Aegle marmelos</i>	Ácido Cinámico	(4)
	<i>Aster koraiensis</i>	Ácido 3,5 di-cafeoilquínico	(4)
	<i>Corpobrotus edulis</i>	Ácido elágico	(4)
	<i>Melissa officinalis</i>	Ácido Rosmarínico	(4)
	<i>Perrilla frutescens</i>	Ácido Rosmarínico	(4)
Polifenoles	<i>Litchi chinensis</i>	Tannina	(14)
	<i>Curcuma Longa</i>	Curcumina	(5)
Flavonoles	Té verde	Epicatequinas; Epigalocatequinas; Epigalocatequinas galato; Catequinas	(16)
	Nd	Miricitina	(16)
Flavanonas	<i>Citrus reticulata</i>	Hesperidina	(9)
	<i>Eruiductyon californicum</i>	Eriodictiol	(9)
	<i>Zea mays</i>	Hesperitina	(4)
	Nd	Naringenina	(16)
Flavonas	<i>Scutellaria baicalensis</i>	Baicaleina	(9)
	<i>Scutellariae barbatae</i>	Escutelarina	(18)
	<i>Platycodon grandiflorum</i>	Luteolina	(5)
	Nd	Neptina	(16)

	Nd	Silibina	(16)
	Nd	Crisina	(16)
	Nd	Diosmina	(16)
Flavonoles	<i>Alpinia officinarum</i>	Galangina	(17)
	<i>Zea mays</i>	Quercitina	(4)
	Nd	Rutina	(2)
	Nd	Kaempferol	(2)
	Nd	Mitrecina	(2)
	Nd	Icariina	(2)
Isoflavonas	<i>Pueraria lobata</i>	Puerarina	(8)
	Nd	Formononetina	(2)
	Nd	Biochanina A	(2)
	Nd	3,6,7,40,50-pentamethoxy-5,30-dihydroxiflavona	(2)
	Nd	4'5 7-Trihidroxiisoflavona	(2)
Antocianinas	Arándano	Malvidina; Maldivina 3 glucosido;	(5)
	<i>Litchi chinensis</i>	Malvidina 3-galactosa Cianidina 3-O-glucosido	(14)

Nd= No determinado.

A continuación, se muestran los resultados encontrados según el grupo químico de los fitoquímicos estudiados.

Fenoles

Los fenoles corresponden a compuestos que poseen uno o más grupos hidroxilos unidos a un anillo aromático de 6 carbonos.⁽⁶⁾ Se encuentran en múltiples especies vegetales, pero en el presente estudio se encontró datos de interés asociados a las siguientes especies: *Abeliophyllum distichum* (AD), *Aster koraiensis* (AK), *Agrimonia pilosa ledeb* (APL), *Dendrobium chrysotoxum* (DC), *Ligustrum lucidum* (LL), *Lonicerae japonicae* (FL),^(4,7)

Morus alba (MA), *Osteomeles schwerinae* (OS), *Polygonum cuspidatum* (PC), *Salvia miltiorrhiza* (SM).^(4,8,9,10)

Respecto a los compuestos activos específicos de este grupo se encuentran: Acteosida (extraído de AD), Agrimoniin (Extraído de APL), Ácido Siríngico (Extraído de DC), Gigantol (Extraído de DC), Especnuezhenida (Extraído de LL), Ácido clorogénico (Extraído de AK y FL), 5´metoxibifenol 1-3,4,3´triol (Extraído de OS), Polidatina (Extraído de PC), Resveratrol (Extraído de PC), Emodina (Extraído de PC) y Emodina Glucopiranososa (Extraído de PC).⁽⁴⁾

Varios metabolitos de este grupo mostraron producir una acción restablecedora de la retina, lo que estaría asociado a que promueven el transporte de sangre oxigenada a tejidos hipóxicos, absorción de hemangiomas retinales, prevención de la inflamación crónica y de la peroxidación lipídica, reducción de la lipoproteína fosfolipasa A2(LP-PLA2) y proteínas asociadas con la reducción de IL-6, IL-1.⁽⁴⁾ Evidencias recientes demuestran que otros efectos beneficiosos observados pueden asociarse con distintos metabolitos del grupo de los fenoles los que disminuirían los niveles del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) in situ y en suero juntamente con la expresión del mRNA del receptor 2 de VEGF (VEGFR2) conjuntamente con la no activación de las vías de la subunidad del factor 1 alfa inducido por hipoxia (HIF-1A/ VEGF), con la consecuente disminución de la angiogénesis.^(4,7,9)

Otro mecanismo de acción común estaría asociado a la reducción de la inflamación inducida por disminución de distintos marcadores celulares asociados directamente a inflamación o al daño ejercido en tejidos producto de esta. Las evidencias exhiben específicamente disminución de los niveles de metaloproteinasas de la matriz extracelular 2/9 (MMP 2/9) a la par del factor de crecimiento derivado de plaquetas A/B (PDGF A/B), factor de crecimiento de fibroblasto (FGF) , el factor de crecimiento insulínico (IGFs), factor de necrosis tumoral (TNF- α), IL-1 β , IL-3, IL-6, IL-10, IL-12 y moléculas de adhesión endotelial-1 (ICAM-1). Además se ha reportado inhibición de la translocación del factor nuclear kappa B (NF-kB), inhibición de las cinasas de I κ B así como de la fosforilación de p65,^(4,7,11) a su vez la no activación de esta vía causa un descenso de AGEs y de sus receptores.^(4,12) Estudios también muestran evidencias que mejoran la integridad de la BHR, aumentan la expresión en retina de las proteínas de uniones estrechas ocludina y claudina-1 recuperando su estado similar al de condiciones no patológicas⁽⁹⁾

Estudios realizados con reverterol, han mostrado acción protectora contra RD, que es posible asociar a la prevención de la formación de cataratas diabéticas por inhibición de la transcripción de aldosa reductasa (AR) lo que genera un descenso en la producción de sorbitol resultando en un menor riesgo para el desarrollo de microangiopatía, además de prevenir la neovascularización asociada a VEGF.⁽¹¹⁾ Se ha demostrado que otros fitoquímicos de este grupo inhiben la apoptosis inducida por hiperglicemia,^(4,8) la activación de la vía de los polioles, el estrés oxidativo y la expresión de VEGF asociada a sorbitol, aumento de proteína quinasa C (PKC), estrés oxidativo y citoquinas proinflamatorias.^(4,11)

Ácidos fenólicos

Son una subclase de fenoles las cuales poseen un anillo fenol con un grupo carboxilo en C6 estructura estabilizada por resonancia que genera un compuesto con poder antioxidante,⁽¹³⁾ se pueden encontrar en plantas como: *Aegle marmelos* (AM), *Aster koraiensis* (AK), *Carpobrotus edulis* (CE), *Melissa officinalis* (MO), *Perrilla frutescens* (PF) y *Polygonum multiflorum* (PM), *Salvia miltiorrhiza* (SM).⁽⁴⁾

Los compuestos activos encontrados en la presente revisión incluyen Ácido cinámico (Extraído de AM), Ácido 3,5 dicafeoilquinico (Extraído de AK), Ácido elágico (Extraído de CE)⁽⁴⁾ y Ácido rosmarínico (Extraído de MO y PF).^(4,5)

Para estos compuestos químicos estudios han demostrado la supresión de la formación de AGEs originando una importante disminución de la apoptosis de pericitos y de la proliferación de células endoteliales en retina.⁽⁴⁾ Entre otras vías afectadas encontramos inhibición de la activación de NF-κB y de la formación de especies reactivas del oxígeno (ROS). También existen evidencias de inhibición de la angiogénesis mediada por la detención del ciclo celular por inducción de p21(Waf1) así como de los niveles de angiotensina II (ANG II).⁽⁴⁾ Todos estos mecanismos descritos ayudan a reestablecer la función de la retina.

Igualmente se ha demostrado que este grupo de metabolitos secundarios presentaría acción protectora ya su administración desde etapas tempranas de DM2 evita la disfunción vascular, la disrupción de la BHR, previenen las anomalías retinales al inhibir la expresión de proteínas asociadas al crecimiento, VEGF, proteína Bax y el HIF-1, y también entregaría protección contra la apoptosis de distintos componentes celulares de la retina.⁽⁴⁾

Polifenoles

Se pueden encontrar en alimentos y preparados basados en frutas y vegetales, como manzanas, bayas, frutas cítricas, brócoli, cocoa, té, café además de estar presente en múltiples especies vegetales en menores concentraciones que las aquí mencionadas. Respecto a su uso como tratamiento de la RD se encontraron evidencias sobre las especies *Litchi chinensis* (LC), *Moringa oleífera* (MOI) y *Curcuma longa* (CL).^(4,5,9,14)

De estas moléculas, se han reportado prometedores efectos con acción restablecedora de la retina, lo que estaría asociado al potente poder antioxidante debido a los efectos inhibitorios de la glicoxidación de lipoproteínas y sobre la formación de AGEs en suero, inhibición de cambios morfológicos como el adelgazamiento retinal asociada a protección de células que la conforman,⁽⁴⁾ reducción de la muerte celular por estimulación de la actividad autofágica, aumento de la actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD) con un positivo efecto sobre la reorganización de las capas retinales. Otros estudios muestran efectos beneficiosos por inhibición de expresión de factores proinflamatorios específicamente de NF-kB y TNF- α , además del óxido nítrico sintetasa (iNOS), VEGF e ICAM-1.^(4,15)

Así mismo los polifenoles igual presentan acción protectora por inhibición de los efectos negativos producidos por hiperglicemia que es posible asociar a su acción como antioxidantes naturales, antiinflamatorios, protectores de las uniones estrechas y de la comunicación intercelular, del efecto antiangiogénico donde se ven principalmente involucrados el control de la expresión de TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, PLC- β y VEGF al mismo tiempo que marcadores asociados.^(4,5,15) Este grupo de moléculas también participan en la reducción de los niveles de ROS que actúan de forma concomitante con el incremento en la expresión de la hemo oxigenasa 1 (HO-1) generando un efecto protector contra el estrés retinal. Por otra parte, se ha descrito la prevención de hipoxia en RD por reducción en la secreción de HMGBI debido a la activación de la proteína Sirt1. Por último, protección de la apoptosis por inhibición de las capsasa-8 y capsasa-3 producto de una mejor resistencia al estrés oxidativo mediante activación de la vía AMPK/Sirt1/PGC-1 α .⁽¹⁵⁾

Flavonoides

Son un tipo de polifenoles altamente distribuidos en el reino vegetal. Su efecto beneficioso para la DM se explica por su rol en la modulación del metabolismo de carbohidratos y lípidos,

lo que resulta en una mejor respuesta a insulina y la atenuación de la hiperglicemia por mejorar la sensibilidad a glucosa de células beta.⁽¹⁶⁾ Por otra parte, también se ha descrito actividad mediada por acción antiinflamatoria.^(9,16) Entre las plantas que poseen flavonoides se pueden encontrar: *Abeliophyllum distichum*, *Aegle mermelos*, *Agrimonia pilosa*, *Salvia miltiorrhiza*, *Lycium barbarum*, *Astragalus membranaceu*, *Scrophularia ningpoensis*, *Ginkgo biloba*, *Pinus pinaster*, *Azadirachta indica*^(4,5,8,9)

Antocianinas

Corresponden a pigmentos naturales encontrado en flores, frutas y otras estructuras de las plantas. Principalmente se asocian al color rojo, púrpura y azul. Se encuentran en alta concentración principalmente en toda clase de bayas y cerezas.^(15,16)

Los compuestos activos aquí revelados corresponden a Malvidina, malvidin-3-glucosido y malvidin-3-galactosa (todos estos extraídos de arándanos), Cyanidin 3-O-glucosido (extraído de LC).^(14,15,16)

Las antocianinas han mostrado disminución del ambiente oxidativo e inflamatorio, efectos originados por la disminución de enzimas prooxidantes como el óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), NADPH, Nox4 y aumento de las enzimas antioxidantes CAT y SOD, además de la inhibición de la vía del ICAM-1 y NF-kB. Así mismo, existe una disminución en la angiogénesis por reducción de los niveles de VEGF,⁽¹⁶⁾ gracias a estos efectos se ha observado el restablecimiento de la integridad retinal.

Respecto al mecanismo de acción protectora el aumento de enzimas antioxidantes (CAT, SOD),^(15,17) protección de la BHR, protección de proteínas de membrana de unión estrecha por inhibición del ICAM-1 y la vía NF-kB, bloqueo de la angiogénesis mediada por VEGF por supresión de la fosforilación de la proteína quinasa B y la señal reguladora quinasa 1/2 ERK1/2 efecto principalmente obtenido con la administración de frutos con múltiples antocianinas como los arándanos, por ejemplo la especie *Vaccinium myrtillus*.⁽¹⁶⁾

Flavanoles

Los flavanoles también referidos como Flavan-3-oles son encontrados en altas concentraciones en el cacao, uvas, té y en el vino tinto.^(5,16)

En estos alimentos se encuentran metabolitos que han sido objeto de estudio particularmente Epicatequinas, epigallocatequinas, epigallocatequinas galato (Extraído de té verde) y catequinas (Extraído de té verde), Miricetina.^(5,15,16)

Los resultados muestran que presentan acción restablecedora asociada a que disminuyen los AGEs,^(15,16) mejorando alteraciones vasculares, las lesiones celulares y la apoptosis vascular, además de reducir los niveles de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6 y TNF- α .⁽¹⁶⁾

El consumo de té verde por su alta concentración de catequinas, ha sido ampliamente estudiado para una serie de patologías incluida la RD. La administración de té verde a animales de laboratorio diabéticos, ha mostrado efectos protectores contra la toxicidad del glutamato para neuronas de la retina, prevención de la neovascularización a través de la detención de la migración de los pericitos en la retina por inhibición de la vía RAGE-SRcERK1/2-FAK-1.^(4,16)

Flavanonas

Se encuentran en altas concentraciones en frutas y jugos de frutas cítricas como las naranjas, limones, bergamotas y el pomelo.⁽¹⁶⁾

Compuestos activos sobre los que se encontró evidencia fueron Naringenina, Eriodictiol (Extraído de *Eriodictyon californicum*), Hesperetina (Extraído de *Zea mays*) y Hesperidina (Extraído de *Citrus reticulata*).^(4,9,16)

Sobre mecanismos de acción que se traduzcan en un efecto restablecedor de función e integridad: se ha demostrado que generan un aumento en los niveles de glutatión reducido (GSH) y disminuye los productos de la peroxidación de lípidos (TBARs) lo que produce una mejoría al estrés oxidativo.⁽¹⁶⁾ Por otra parte, se observó un efecto beneficioso sobre las enzimas reguladoras de la apoptosis, puntualmente disminuyen los niveles de Bax y capsasa-3 e incrementa los niveles de Bcl-2. Genera una mejora para la inflamación retinal por la disminución de TNF- α , ICAM-1, VEGF y eNOS^(9,15,16), también producen atenuación en la muerte de células a causa del estrés oxidativo inducido por el péptido β -amiloide.⁽¹⁶⁾

Otros autores han demostrado el aumento de la proteína BDNF, del receptor de tirosina quinasa B (TrkB) y sinaptofisina lo que previene neurodegeneración y el adelgazamiento retinal favoreciendo la protección de células ganglionares y de células de la capa nuclear interna. Tendrían efectos antioxidantes, antiinflamatorios y antiapoptóticos por la vía del

Nrf2/HO-1, la disminución de TNF- α , ICAM-1, VEGF y eNOS previenen la ruptura de la BHR.^(9,16) Por otra parte, también se ha demostrado una reducción en aquaporina-4 (AQP4) principalmente por la hesperetina, lo que se asocia a una disminución de la inflamación de tejido nervioso.⁽¹⁶⁾

Flavonas

Están muy distribuidas en granos de distintos tipos de cereales;⁽¹⁶⁾ sin embargo, ha sido reportada su presencia en otras plantas como *Scutellaria baicalensis* (SB).⁽⁵⁾

Respecto a los compuestos activos reportados en el siguiente estudio se encontró información sobre Baicaleína (Extraído de SB), Escutelarína (Extraído de *Scutellariae barbatae*),^(9,18) Neptin, Silibina, Crisina, Diosmina, Luteolina (extraída de *Platycodon grandiflorum*).^(4,5,9,16)

Los mecanismos de acción restablecedora son variados, pero es posible destacar su efecto a través de la disminución de anomalía vascular, la apoptosis y la pérdida de células ganglionares en la retina causado por reducción en niveles de ICAM-1, VCAM-1, TNF- α , IL-1 β , e IL-6, IL-8, IL-18, recuperación en los niveles de ROS y Nox2 por la disminución de pVEGF-R2. Disminución de la permeabilidad de vasos y recuperación de la respuesta antiinflamatorias por inhibición en las vías de NF- κ B y las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), esto asociado a incremento en los niveles de miR-145. Disminución de la neovascularización inducida por glucosa por descenso de los niveles de VEGF e IGF-1, que a su vez restauraron los niveles del factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF).⁽¹⁶⁾

Podemos incluir mecanismos de acción que mostrarían un efecto protector como la inhibición de 12/15-lipoxigenasa (12/15LOX) que producirá un efecto antiinflamatorio, antioxidante y anti-hiperpermeabilidad, mayor número de microglías activadas, restauración de ZO-1, protección funcional de la barrera endotelial y de la BHR por medio de la inhibición de la vía VEGF/VEGF-R2. Además de protección neuronal de los componentes de la retina previniendo la reducción del grosor retinal y la reducción del número de células ganglionares, lo que evita cambios de la onda A y B en electroretinogramas. Protegerían al cristalino del desarrollo de catarata diabética por disminución de los niveles de AR, protección de los fotorreceptores al mantener los componentes del ciclo visual de la fototransducción.⁽¹⁶⁾ Potente inhibidor en la formación de AGE y AR.⁽⁴⁾

Flavonoles

Los flavonoles se encuentran presentes en variedad de frutas, vegetales, té y vino. Los compuestos más activos de este grupo representan el Kaempferol, Quercetina (Extraído de *Zea mays*), Rutina, Galangina (extraído de *Alpinia officinarum*), Miricetina, Icariina. ^(4,16,17)

Estudios demuestran acción anti-angiogénica por inhibición en las vías de Src-Akt1-Erk1/2^(16,17), Mitigación de la proliferación angiogénica por inhibición del VEGF, inhibición del adelgazamiento de las capas retinales por bloqueo en la expresión de NF-kB^(15,17) y la expresión/activación de caspasa 3, restablece el balance entre inhibidores y estimuladores de la angiogénesis. Mantención de la integridad de la BHR al revertir el descenso en la expresión de claudina 1 y ocludina en ZO-1m,⁽¹⁷⁾ también se ha reportado el restablecimiento del daño a la BHR inducido por TNF- α ,^(16,17) descenso en la activación de microglías al reducir los niveles de Iba1 en la capa de células ganglionares, la capa plexiforme externa y la capa plexiforme interna.⁽¹⁷⁾

También se puede señalar que reducción de hiperglicemia causada por inhibición de las enzimas digestivas α -amilasa y α -glucosidasa, lo que por su efecto sistémico sobre el control de la hiperglicemia representa protección contra el daño que esta genera sobre la retina. Al mismo tiempo el efecto antioxidante produce una disminución en niveles de ROS y de células proinflamatorias MCP-1 y de IL-6. Supresión del aumento de los marcadores específicos de células ganglionares Thy-1 Brn3a, protección contra la proliferación anormal de células endoteliales retinales y la destrucción de las proteínas ocludina y claudina 1. protección contra ruptura de BHR al disminuir la formación de ROS celular estimulado por TNF- α .⁽¹⁶⁾

Isoflavonas

Corresponden a compuestos con acción estrogénica por lo que también son llamados fitoestrógenos. Están presentes en productos como la soja y otras legumbres en menores concentraciones

Los fitoquímicos reportados fueron Biochanina A, Formononetina, Puerarina (Extraído de *Pueraria lobata*),^(2,3,14) 3,6,7,40,50-pentamethoxy-5,30-dihydroxiflavona y 4'5 7-Trihidroxiisoflavona.^(8,16)

Las isoflavonas son capaces de disminuir la angiogénesis e inflamación por supresión de VEGF, TNF- α , IL-1 β , IL-6, e iNOS,^(7,18) reducir la apoptosis inducida por peróxido, así como

la mediada por AGEs e inducida por IL-1 β .^(7,16,19) permitiendo el restablecimiento de la función de distintos componentes la retina. De modo similar se demostró disminución del estrés oxidativo por la disminución en los niveles de aniones superóxidos, malonaldehído (MDA) y 8-hidroxi-2deoxiguanosina (8-OHdG) e incremento en la actividad del MnSod. Mejoría del estado oxidativo por descenso de AGEs^(4,9,16,19) y reducción en la expresión de RAGEs,^(4,16) así como del contenido de MDA e incremento en la actividad del SOD.⁽¹⁹⁾ Mejoría del EPR por la disminución en su apoptosis asociada a disminución de nitrotirosina (NT), del complemento 3, iNOS y la expresión de proteínas Fas/FasL.⁽¹⁶⁾

Prevención de pérdida de células ganglionares e inhibición de la AR. Bloqueo en la generación de ROS mitocondrial por inhibición de la oxidación de NADPH, supresión de la apoptosis de pericitos por inhibición en la formación de AGE,^(4,16) protección oxidativa por inducción de enzimas antioxidantes como SOD, catalasa y glutatión S-transferasa.^(6,16,18) Al mismo tiempo, se reportaron efectos protectores contra neurotoxicidad asociada al glutamato en células ganglionares y células bipolares; por último, activación del factor nuclear Nrf2, que es un regulador del sistema de defensa celular contra agentes tóxicos.⁽¹⁶⁾

Especie Química	Fuente o especie vegetal	Metabolito activo	Ref.
Carotenos	Diversas	Beta-Caroteno	(20)
Xantofilas	Diversas	Luteína; Zeaxantina; Astaxantina; Meso-Zeaxantina; Criptoxantina	(15)
	Azafrán	Crocina; Crocetina	(15)
Terpenos	<i>Paeonia suffruticosa</i>	Palbinona	(22)
	<i>Alpinia zerumbet</i>	Labdadieno	(4)
	<i>Andrographis paniculata</i>	Adrografolida	(4)
	<i>Astragalus membranaceus</i>	Astragalósido IV	(4)
	<i>Panax quinquefolius</i>	Ginsenoide-Rb1	(4)
	<i>Zingiber zerumbet</i>	Zerumbona; Ácido Asiático	(4)
	<i>Origanum majorana</i>	Acido Ursólico; Ácido Oleanólico	(4)
Lisosan G	<i>Triticum aestivum</i>	Nd	(24)
Fórmula He-Ying-Qing-Re	<i>Taraxacum mongolicum;</i> <i>Polygonatum;</i> <i>Rehmannia</i> <i>Glutinosa;</i> <i>Lycium</i>	Acido Clorogénico; Acido Ferúlico; Rutina	(25)
	<i>barbarum;</i> <i>Scrophularia</i> <i>nigpoensis;</i> <i>Angelica</i> <i>Lonicera japonica</i>		16
Bibencilo	<i>Dendrobium chrysotoxum</i>	Erianina	(26)
Nd	<i>Carthamus tinctorius</i>	Amarillo cártamo	(27)

Potencial fitofarmacológico para el tratamiento de la RD de fitoquímicos no fenólicos

Los compuestos encontrados y las respectivas especies vegetales de los que se extraen son mostrados en la tabla 2.

Tabla 2- Principales compuestos no fenólicos y fármacos compuestos de múltiples especies estudiados para el tratamiento de la RD y especie vegetal de la cual se han aislado

Nd= No determinado.

Carotenoides

Los Carotenoides son un grupo de pigmentos orgánicos y lipófilos producidos por diversas plantas, algas, bacterias y hongos, existen aproximadamente 600 tipos de compuestos presentes universalmente en la naturaleza, con aproximadamente 40 de este tipo de moléculas disponibles en la dieta humana.⁽²⁰⁾

Su composición química se basa en una cadena de carbonos con enlaces simples y dobles alternantes que forma el esqueleto y grupos de distintos tipos asociados a la estructura principal que pueden o no estar presentes, estos incluyen, pero no se limitan a alcoholes, cetonas, glicósidos, etc. Se pueden dividir en dos subtipos: los carotenos y las xantofilas.⁽²⁰⁾

Los carotenos corresponden a un subgrupo que se caracteriza por estar compuesto exclusivamente de carbono e hidrógeno,⁽²⁰⁾ de estos se encontró información relevante sobre el β -Caroteno.

Su acción apunta a la Reducción del estrés oxidativo, prevención de la apoptosis, disminución en niveles de peróxidos lipídicos y de la apoptosis por inhibición de la activación de la Caspasa-3, tanto en modelos animales, específicamente ratas diabéticas por inducción con estreptozotocina (STZ)) como en células del endotelio microvascular retinal humano (HRMEC) cultivadas *in vitro*.⁽²⁰⁾

El subgrupo de las xantofilas se caracteriza por tener asociados diversos grupos oxigenados en sus estructuras, esta variabilidad permite que los carotenoides puedan contener diversas funciones orgánicas como alcoholes, glicósidos, éteres, esteres, epóxidos, cetonas y apocarotenoides. Algunos de estos, forman el pigmento macular en los ojos primates donde su principal función radica en la protección contra el daño oxidativo inducido por luz en la retina.

Se encuentran en alta concentración en naranjas, frutas amarillas, verduras de hoja verde oscuro y en algunas especias como el azafrán.⁽²⁰⁾

Los principales representantes de este grupo mencionados en la literatura consultada son: luteína, astaxantina, zeaxantina, meso-zeaxantina, criptoxantina, crocina y crocetina.

Actuarían restableciendo la función celular por supresión de la inflamación y angiogénesis producto de la disminución de la expresión del VEGF, su receptor, correceptor y factor transcripcional. De igual manera previenen y restauran los cambios morfológicos ocasionados por la muerte de células ganglionares y adelgazamiento de las capas de la retina.^(15,20)

La supresión del estrés oxidativo por atenuación de la sobreproducción de ROS y activación de AMPK protege del daño a células afectadas en la RD, también se han reportado efectos neuro-protectores ejercidos por la activación de la vía P13K/Akt, prevención de la apoptosis resultado de la inhibición de la activación de ERK, preservación de la sinaptopsina y aumento de los niveles de BDNF.^(15,20)

Terpenos

Los terpenos, también conocidos como isoprenoides, corresponden a un extenso grupo de hidrocarburos naturales derivados de unidades de isoprenos simples, pertenecientes a una de las familias de fitoquímicos más comunes en fármacos derivados de productos naturales jugando diversos roles en el tratamiento de enfermedades como la malaria, tumores y enfermedades neurodegenerativas o vasculares.⁽²¹⁾

Por su acción sobre RD, son de interés los encontrados en plantas *Alpinia zerumbet* (AZ), *Andrographis paniculata* (AP), *Astragalus membranaceus* (AM), *Origanum majorana* (OM), *Panax quinquefolius* (PQ) y *Zingiber zerumbet* (ZZ),⁽⁴⁾ *Paeonia suffruticosa* (PS),⁽²²⁾ entre otras. De las especies vegetales nombradas se han investigado palbinona (extraído de PS),⁽²²⁾ labdadieno (extraído de AZ), andrografólida (extraído de AP), astragalósido IV (extraído de AM), ginsenoide-Rb1 (extraído de PQ), zerumbona (extraído de ZZ), ácido asiático, ácido ursólico y ácido oleanólico (estos dos últimos extraídos de OM).⁽⁴⁾

Son capaces de suprimir la neovascularización al reducir la expresión y activación de VEGF bloqueando receptores KDR y FLT1, COX-2 y MMP-2.⁽⁴⁾ Reverten cambios degenerativos retinales como el adelgazamiento de las capas plexiformes interna y externa en retinas diabéticas,⁽²²⁾ reducen el grado de filtración microvascular, restaura la disrupción de la BHR lo

que queda demostrado por el incremento de los niveles de resistencia transepitelial/transendotelial (TEER/TER) disminuidos en la RD.⁽²³⁾

También existen evidencias respecto su acción protectora para la retina ya que inhiben la expresión de TNF- α ,^(4,22,23) de igual forma inhiben la acción de citocinas proinflamatorias, bloquean formación de AGEs a través de la disrupción de la formación de α -dicarbonilo y fructosamina,⁽⁴⁾ inhibe la disrupción de la BHR a través de acción antiinflamatoria a través del bloqueo de la degradación y posterior fosforilación de, NF-kB p65, Kappa-B y Kappa-B cinasa inhibiendo la translocación al núcleo de NF-kB,⁽⁴⁾ bloqueando la activación del p38 MAPK y las vías de señalización AGE/RAGE,⁽⁴⁾ inhiben expresión de IL-1, 6, 12, 18 y 1b, además de iNOSArg-1 e INF gamma.^(4,22,23) Elevan niveles de IL-4,5,10 y TGF-b,⁽⁴⁾ reducen el nivel de HbA1c, aminorando la glicosilación de la hemoglobina causada por la hiperglicemia, regulan positivamente la liberación de elementos antioxidantes mediados por la vía Nrf2 como el HO-1, reducen la expresión del TLR-4, MyD88 y p-MF-kB p65 aumentadas por la DM.⁽²³⁾

Preparados herbarios y otros fitoquímicos estudiados como alternativa terapéutica para la RD

Dentro de los artículos investigados algunos compuestos no califican completamente en una sola categoría (tabla 2) o no existe información sobre sus compuestos activos, serán descritos a continuación.

Lisosan G

El Lisosan G es una preparación obtenida del grano integral de *Triticum aestivum* (trigo común), incluye compuestos como fenoles, flavonoides, flavonoles, tocoferoles, entre otros, se le asocian propiedades antioxidantes y se utiliza como suplemento dietético en ciertas áreas del mundo.⁽²⁴⁾

Con este preparado se observó acción restablecedora por una reducción en la actividad de Nrf2 a valores similares al del control no diabético. Reducción de la activación glial mediada por GFAP a valores control. Reducción de la inflamación inducida por NF-kB y de su actividad de este factor a valores obtenidos de explantes retinales cultivados en condiciones control.⁽²⁴⁾

Se observó una disminución del estrés oxidativo a través de la reducción de niveles VEGF y mRNA de caspasa-3 a nivel basal, reducción de actividad de caspasa-3, protección de la respuesta electroretinográfica. Así también como protección de la BHR a través de la preservación de la ocludina y ZO-1.⁽²⁴⁾

Fórmula He-Ying-Qing-Re (HF)

Esta fórmula, derivada de una preparación tradicional que se ha utilizado por miles de años en la medicina tradicional china, ha demostrado beneficios para la función visual y ciertas características antidiabéticas. Incluye las siguientes plantas en su composición: *Arctium lappa*, *Taraxacum mongolicum*, *Polygonatum*, *Rehmannia glutinosa*, *Lycium barbarum*, *Scrophularia ningpoensis*, *Angelica sinensis* y *Lonicera japonica*. La fórmula HF es rica en fitoquímicos como Ácido Clorogénico, Ácido Ferúlico y Rutina, sin embargo, se desconoce el grado en que estos se responsabilizan de sus propiedades.⁽²⁵⁾

Sobre este preparado se han entregado resultados que indican la preservación de la expresión de la proteína de densidades postsináptica PSD 95 y del factor de transcripción de células ganglionares Brn3a, reducción de la expresión de Phosphor p38 MAPK, ATF4, y Chop, lo que alivia el estrés dependiente de mitocondria/Retículo endoplasmático.⁽²⁵⁾

Por otra parte, se postula un importante efecto protector sobre las capas de la retina, inhibición de la muerte celular inducida por peróxido de hidrogeno. Supresión de la actividad de la Caspasa-3.⁽²⁵⁾

Erianina

La erianina es un compuesto bibencilo utilizado en la medicina tradicional china, el cual es obtenido de *Dendrobium chrysotoxum*. Se le atribuyen propiedades curativas contra pérdida de la capacidad visual y contra alteraciones características de la retinopatía diabética.⁽²⁶⁾ Una investigación liderada por Zhang⁽²⁶⁾ presentó resultados que sugieren que se recuperaría la alteración a la BHR a través del rescate de la expresión de claudina1 y ocludina, disminución de la activación de las microglías retinales demostrado por una menor expresión del marcador microglial Iba1.

El mismo estudio pudo establecer que erianina inhibe la activación de la vía NFkB a través de recuperación a niveles normales de la fosforilación elevada del Ikb, la recuperación a niveles

normales de la acumulación nuclear de p-p65 y p65, manteniendo su ubicación citosólica. Reducción de la expresión de TNF- α . Reducción de la fosforilación del cRaf y MEK1/2, Disminución en la ingesta de glucosa por parte de células BV2 *in vitro*.⁽²⁶⁾

Amarillo cártamo

El amarillo cártamo es uno de los compuestos principales obtenidos desde la flor de Cártamo *Carthamus tinctorius*.⁽²⁷⁾ Se le atribuyen diversas propiedades como el inhibir la agregación plaquetaria, efecto antioxidante y prevención del crecimiento de tumores. Estudios sugieren su potencial uso fitofarmacológico en las etapas tempranas de la retinopatía diabética.⁽²⁷⁾ Esto estaría asociado a su acción de protección contra la apoptosis, reducción en la expresión de moléculas Bax y Caspasa-3, aumento de los niveles de inhibidores apoptóticos Bel-2 y survivina, junto con aumento de la expresión de Nrf-2, HO-1 y NQO-1.⁽²⁷⁾ La disminución de la expresión de HIF1 α , VEGF, Ang-1 y aumento de los niveles de TKLK y PEDF han mostrado restablecer el funcionamiento celular.⁽²⁷⁾

Dentro de los fitoquímicos activos más abordados en presente trabajo encontramos a fenoles, flavonoides, carotenoides y terpenos. La literatura demuestra que los fitofármacos poseen un amplio rango de mecanismos de acción que son capaces de reducir y recuperar el daño inducido por la retinopatía diabética.

Diversos estudios han demostrados reestablecer la función y características normales de la retina, lo que se obtuvo principalmente mediante el restablecimiento de la barrera hemoretiniana (BHR), inhibición del VEGF, reducción de muerte celular, aumento de la adhesión celular por estabilización de proteínas de uniones estrechas, además de efectos sobre la pared endotelial disminuyendo las fugas de componentes plasmáticos, el edema retinal y desprendimientos de retina.

Algunos fitoquímicos mostraron acción protectora sobre distintos componentes de la retina reduciendo el avance de la RD, entre los mecanismos asociados podemos mencionar, neuroprotección, protección de la BHR y protección contra daño oxidativo originado por ROS. A pesar de las abundantes evidencias encontradas, debe tenerse en cuenta las limitaciones del uso de estos compuestos en la actualidad, debido a que es importante considerar que la mayoría sólo han sido probados en condiciones *in vitro*, sobre tejidos o cultivos celulares y modelos animales, por lo que sus efectos reales sobre el progreso de la RD en humanos, aún

no está del todo probada. También se debe considerar que a pesar de que la evidencia sugiere la eficiencia de la suplementación dietética con fitoquímicos para el manejo de la RD, estos no deben reemplazar la terapia médica estándar, sino más bien servir como un agente potenciador.

Otro punto importante por considerar es que no existen suficientes estudios que establezcan la biodisponibilidad de estos compuestos en humanos ni su farmacodinamia; por lo que, sin nuevas investigaciones, aún no se puede establecer su utilidad terapéutica; sin embargo, no se debe ignorar el potencial de los fitoquímicos como una alternativa segura, de bajo costo y baja toxicidad para limitar e incluso revertir el daño causado por la diabetes en la estructura de la retina.

Referencias bibliográficas

1. Cheloni R, Gandolfi SA, Signorelli C, Odone A. Global prevalence of diabetic retinopathy: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(3):2015-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022188>
2. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, *et al*. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35(3):556–64. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc11-1909>
3. Rodríguez RBN, Río TM, Padilla GCM, Barroso LR, González PA, Fernández ML, *et al*. Prevalencia de la discapacidad visual en el adulto diabético en Cuba. *Rev Cubana Oftalmol* [Internet]. 2021 [acceso 19-07-2022]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421762021000100010&lng=es
4. Parveen A, Kim JH, Oh BG, Subedi L, Khan Z, Kim SY. Phytochemicals: Target-based therapeutic strategies for diabetic retinopathy. *Moleculas*. 2018;23(7):1519-48. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23071519>
5. Ojha S, Balaji V, Sadek B, Rajesh M. Beneficial effects of phytochemicals in diabetic retinopathy: experimental and clinical evidence. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 [acceso 1/07/2022] ;21(11):2769-83. Disponible en: <https://www.europeanreview.org/article/12899>

6. Delgado AM, Issaoui M, Chammem N. Analysis of Main and Healthy Phenolic Compounds in Foods. *J AOAC Int.* 2019;102(5):1356–64. DOI: <https://doi.org/10.5740/jaoacint.19-0128>
7. Song W, Zhu Y wei. Chinese Medicines in Diabetic Retinopathy Therapies. *Chin J Integr Med.* 2019;25(4):316-20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11655-017-2911-0>
8. Singh S, Kushwaha P, Gupta SK. Exploring the Potential of Traditional Herbs in the Management of Diabetic Retinopathy: An Overview. *Drug Res (Stuttg).* 2020 Jul;70(7):298–09. DOI <https://doi.org/10.1055/a-1148-3950>
9. Vasant More S, Kim I-S, Choi D-K. Recent Update on the Role of Chinese Material Medica and Formulations in Diabetic Retinopathy. *Molecules.* 2017 [acceso 1/07/2022] ; 22(1): 76-95. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/22/1/76>
10. Mahmoud AM, Abd El-Twab SM, Abdel-Reheim ES. Consumption of polyphenol-rich *Morus alba* leaves extract attenuates early diabetic retinopathy: the underlying mechanism. *Eur J Nutr.* 2017;56(4):1671-84. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1214-0>
11. Ahmad I, Hoda M. Attenuation of diabetic retinopathy and neuropathy by resveratrol: Review on its molecular mechanisms of action. *Life Sciences.* 2020; 245: 117350. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117350>
12. Kim CS, Kim J, Kim YS, Jo K, Lee YM, Jung DH, et al. Improvement in diabetic retinopathy through protection against retinal apoptosis in spontaneously diabetic torii rats mediated by ethanol extract of *Osteomeles schwerinae* C.K. Schneid. *Nutrients.* 2019 ;11(3): 546-67. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11030546>
13. Kumar N, Goel N. Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. *Biotechnol Reports.* 2019;24:e00370. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.btre.2019.e00370>
14. Kilari EK, Putta S. Delayed progression of diabetic cataractogenesis and retinopathy by *Litchi chinensis* in STZ-induced diabetic rats. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017;36(1):52-9. DOI: <https://doi.org/10.3109/15569527.2016.1144610>
15. Rossino MG, Casini G. Nutraceuticals for the Treatment of Diabetic Retinopathy. *Nutrients.* 2019 Apr 2;11(4):771-00. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6520779/>

16. Matos AL, Bruno DF, Ambrósio AF, Santos PF. The benefits of flavonoids in diabetic retinopathy. *Nutrients*. 2020;12(10):1-29. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12103169>
17. Zhang T, Mei X, Ouyang H, Lu B, Yu Z, Wang Z, et al. Natural flavonoid galangin alleviates microglia-triggered blood–retinal barrier dysfunction during the development of diabetic retinopathy. *J Nutr Biochem*. 2019;65:1-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.11.006>
18. Mei X, Zhang T, Ouyang H, Lu B, Wang Z, Ji L. Scutellarin alleviates blood-retina-barrier oxidative stress injury initiated by activated microglia cells during the development of diabetic retinopathy. *Biochem Pharmacol*. 2019;159:82-95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.11.011>
19. Fathalipour M, Mahmoodzadeh A, Safa O, Mirkhani H. Puerarin as potential treatment in diabetic retinopathy. *J HerbMed Pharmacol*. 2020;9(2):105-11. DOI: <https://doi.org/10.34172/jhp.2020.14>
20. Fathalipour M, Fathalipour H, Safa O, Nowrouzi-Sohrabi P, Mirkhani H, Hassanipour S. The Therapeutic Role of Carotenoids in Diabetic Retinopathy: A Systematic Review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:2347-58. DOI: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S255783>
21. Zeng T, Liu Z, Liu H, He W, Tang X, Xie L, et al. Exploring Chemical and Biological Space of Terpenoids. *J Chem Inf Model*. 2019; 59(9):3667-78. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.9b00443>
22. Fang M, Wan W, Li Q, Wan W, Long Y, Liu H, *et al*. Asiatic acid attenuates diabetic retinopathy through TLR4/MyD88/NF-κB p65 mediated modulation of microglia polarization. *Life Sci*. 2021; 277:119567. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119567>
23. Shi Q, Wang J, Cheng Y, Dong X, Zhang M, Pei C. Palbinone alleviates diabetic retinopathy in STZ-induced rats by inhibiting NLRP3 inflammatory activity. *J Biochem Mol Toxicol*. 2020;34(7):e22489. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbt.22489>
24. Amato R, Rossino MG, Cammalleri M, Locri F, Pucci L, Dal Monte M, *et al*. Lisosan G Protects the Retina from Neurovascular Damage in Experimental Diabetic Retinopathy. *Nutrients*. 2018;5;10(12):1932. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10121932>

25. Zhang C, Xu Y, Tan HY, Li S, Wang N, Zhang Y, et al. Neuroprotective effect of He-Ying-Qing-Re formula on retinal ganglion cell in diabetic retinopathy. *J Ethnopharmacol.* 2018;25;214:179-89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.12.018>
26. Zhang T, Ouyang H, Mei X, Lu B, Yu Z, Chen K, et al. Erianin alleviates diabetic retinopathy by reducing retinal inflammation initiated by microglial cells via inhibiting hyperglycemia-mediated ERK1/2-NF- κ B signaling pathway. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2019;33(11):11776-90. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201802614RRR>
27. Xu X, Cai Y, Yu Y. Molecular mechanism of the role of carbamyl erythropoietin in treating diabetic retinopathy rats. *Exp Ther Med.* 2018;16(1):305-9. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6167>

Conflictos de intereses

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.