

# Aldosa reductasa y proteína quinasa C en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus

**Palabras clave:** Aldosa reductasa, proteína quinasa C, diabetes mellitus.

**Key words:** Aldose reductase, protein kinase C, diabetes mellitus.

Recibido: 17/01/2011  
Aceptado: 28/01/2011

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/patologiaclinica>

Jeddú Cruz Hernández,\* Manuel Emiliano Licea Puig,\*\* Pilar Hernández García,\*\*\* Enrique A Abraham Marcel,\*\*\*\* Marelis Yanes Quesada\*\*

\* Hospital Ginecoobstétrico Docente «América Arias». La Habana, Cuba.  
\*\* Instituto Nacional de Endocrinología. Cuba.  
\*\*\* Hospital Pediátrico Docente «Marfán». Cuba.  
\*\*\*\* Laboratorio Clínico. MINSAP Cuba.

Correspondencia:  
Jeddú Cruz Hernández  
Calle 27 No. 856 entre 2 y 4, El Vedado, La Habana.  
CP: 10400 Teléfono: 832-13-23 E-mail: celscruz@infomed.sld.cu

102

## Resumen

Se realizó una revisión acerca de la implicación de la activación del complejo aldosa reductasa-proteína quinasa C en la aparición de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Se precisó que este fenómeno que se manifiesta ante la presencia de hiperglucemia crónica, constituye uno de los elementos fisiopatológicos fundamentales que determina el surgimiento de complicaciones micro y macrovasculares en los sujetos diabéticos, sobre todo en los que el tiempo de evolución de la enfermedad metabólica es moderado o largo.

## Abstract

A review on the involvement of activation of aldose reductase-complex protein kinase C in the development of diabetes mellitus chronic complications. It was stated that this phenomenon, which manifests itself in the presence of chronic hyperglycemia, is one of the fundamental pathophysiological elements determining the emergence of micro and macro vascular complications in diabetic subjects, especially where evolution time of metabolic disease is moderate or long.

## Introducción

**E**xisten suficientes evidencias que apoyan el planteamiento de que la hiperglucemia crónica constituye uno de los factores causales más importantes en la patogenia de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus (DM). Numerosos estudios sugieren que cuando se logra obtener un control metabólico óptimo se puede evitar o, al

menos, detener la progresión de las complicaciones micro y macrovasculares de esta enfermedad metabólica.<sup>1-3</sup>

Se han planteado diversos mecanismos para tratar de explicar por qué la hiperglucemia crónica es capaz de contribuir al desarrollo de complicaciones tardías en el paciente diabético y, entre ellos, se señala como uno de los fundamentales, el incremento de la actividad de la vía de

los polioles. En el año 1959, RG Spiro<sup>4</sup> demostró en su investigación con ratas que presentaban diabetes aloxánica severa (glucemia > 300 mg/dL), que no todas las vías metabólicas relacionadas con la glucosa estaban disminuidas ante un déficit de insulina. Luego, en 1993, King y colaboradores describieron por primera vez la relación existente entre la hiperglucemia crónica y la activación de la vía de los polioles y, en consecuencia, con la estimulación de la actividad de la proteína quinasa C (PKC).

En los tejidos que toman libremente la glucosa de la sangre, es decir, que no requieren de la insulina para su captación y que contienen la enzima aldosa reductasa (riñón, tejido nervioso y vascular, y cristalino), el flujo de este monosacárido al interior de sus células está limitado en condiciones de normoglucemia, tanto por las concentraciones intracelulares de este azúcar como por su poca afinidad con la enzima. Sin embargo, cuando la hiperglucemia aparece debido a la ausencia de insulina, el metabolismo de la glucosa se desvía de las vías insulinodependientes a las no insulinodependientes, provocando una sobrecarga de sustratos en estas últimas, constituyendo la vía del sorbitol la ruta preferencial no insulinodependiente de desviación, lo cual ocurre fundamentalmente en los tejidos que no requieren de la insulina para el transporte de la glucosa, en los cuales son en los que esencialmente aparecen las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus (DM).<sup>6-8</sup>

En la DM, en los tejidos con una posibilidad de utilización no insulinodependiente de la glucosa, se encuentran disminuidos los sustratos de la segunda fase de la glucólisis: fosfoglicerato y piruvato, y están aumentados los de la primera fase: hexosas fosfato y triosas fosfato. La vía de los polioles o del sorbitol es una cascada de reacciones químicas en la cual se obtiene fructosa a partir de la glucosa, pasando por el sorbitol, jugando un papel protagónico en este proceso la enzima aldosa reductasa. La activación de esta vía conlleva a la disminución de los niveles de NADPH, de glutatión reducido (GHS) y de mioinositol, lo cual tiene efectos adversos sobre el metabolismo celular.<sup>4,6-9</sup>

## Aldosa reductasa y vía de los polioles

La aldosa reductasa es una enzima citosólica que cataliza la reducción de las hexosas, como la glucosa, a sorbitol. Esta enzima está presente en el ojo (epitelio corneal, cristalino y pericitos retinales), el riñón (podocitos, células mesangiales y epitelio tubular) y los nervios periféricos (axones y células de Schwann).<sup>4,8,10,11</sup>

La aldosa reductasa interviene en el primer paso o primera reacción de la vía de los polioles y constituye la enzima limitante de esta vía. Pertenece a la familia de las enzimas denominadas aldocetorreductasas y tiene baja afinidad por la glucosa cuando la concentración de este azúcar en los tejidos es normal. En la primera reacción de la vía de los polioles, en la cual interviene la aldosa reductasa, ocurre la reducción irreversible de la glucosa a sorbitol, actuando como coenzima el NADPH. El sorbitol no difunde fácilmente a través de las membranas, por lo que su aumento dentro de la célula contribuye a incrementar la presión osmótica intracelular y se dañarían entonces los tejidos debido al edema celular.<sup>10-15</sup> Por otro lado, la disminución del NADPH debido a su consumo excesivo, limitaría la acción de las enzimas antioxidantes, catalasa y glutatión reductasa, y de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS), las cuales también lo utilizan como cofactor. La consecuencia deletérea mayor de la disminución de la actividad de las dos primeras enzimas (antioxidantes), sería el aumento del estrés oxidativo y, en el caso de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS), un decremento en la síntesis de óxido nítrico (ON), el vasodilatador natural más importante del organismo.<sup>8, 11,16-18</sup>

En el segundo paso de la vía de los polioles, el sorbitol se oxida a fructosa por acción de la sorbitol deshidrogenada (SDH), enzima totalmente dependiente de NAD<sup>+</sup> como acceptor de equivalentes de reducción, y concomitantemente se forma NADH. La disminución del NAD<sup>+</sup>, cuyas consecuencias funcionales celulares se asemejan a las de la hipoxia, provoca una inhibición de la actividad de la enzima

gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenada (GAPDH), frenándose con ello la glucólisis —la oxidación del gliceraldehído-3-fosfato (G3P) catalizada por la GAPDH) es una de las reacciones principales de la glucólisis— lo cual se acompaña de un aumento de los niveles de triosas fosfato –G3P y dihidroxiacetona fosfato (DHAP)— compuestos altamente reactivos, que pueden glicar proteínas y generar estrés oxidativo. Luego, la DHAP es reducida a glicerol-3-fosfato, precursor del diacilglicerol (DAG), el cual activa a la PKC, iniciándose con ello lo que pudiera considerarse como otra etapa en el gran mecanismo generador de daño vascular que constituye la activación de la vía de los polioles-PKC.<sup>19-22</sup>

La activación de la vía de los polioles se acompaña de una sobreproducción de fructosa intracelular, que luego de convertirse en fructosa-6-fosfato por la acción de una hexoquina específica, entra (se metaboliza) en la vía glucolítica y, de esta manera, la vía de los polioles y la glucólisis se acoplan. Esto ocurre en la mayoría de los tejidos, excepto en el hígado y el resultado ineludible sería un incremento de los niveles de G3P y DHAP y, finalmente, de DAG. En el hígado, la fosforilación de la fructosa depende de la fructoquinasa, la cual la convierte en fructosa-1-fosfato, que cuando es fragmentada por la aldolasa B, da origen a la DHAP y al glicerol. La presencia de la aldolasa B hepática explica la facilidad con la que la fructosa administrada por vía oral se convierte en lípidos, ya que sus productos de degradación, DHAP y glicerol, se transforman en glicerol-3-fosfato, a partir del cual se sintetizan los triacilgliceroles (síntesis de novo), y que constituye el precursor del DAG, que activa a la PKC.<sup>4,8,11,23</sup>

## Activación de la PKC

La PKC pertenece a la familia de las serinas/treoninas fosfocinásicas (enzimas con capacidad de fosforilar proteínas) y presenta, por lo menos 11 isoformas codificadas por 10 genes diferentes, de los cuales la b y la d son las que se activan esencialmente por la hiperglucemia.<sup>24</sup>

El DAG constituye un activador natural de la PKC, el cual aumenta en la diabetes mellitus debido al incremento de síntesis de novo a partir de intermediarios glucolíticos, en particular, la DHAP. Las alteraciones celulares estructurales y funcionales atribuidas a la activación de la PKC son muy variadas, y dependen de la afectación de la función de esta enzima en los mecanismos de transducción de señales y en su participación en la regulación de la expresión de diversos genes, incluyendo a los que codifican la síntesis de proteínas de matriz extracelular (fibronectina y colágeno tipo IV), del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y del factor de crecimiento-transformación  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) y su receptor. Así, entre las diversas alteraciones que pueden aparecer como consecuencia de la activación anormal de la PKC se encuentran:<sup>25-32</sup>

- Disminución de la actividad de la NOS endotelial y, como consecuencia, de la producción de óxido nítrico (ON), e incremento de la producción de la endotelina-1, lo cual provoca vasoconstricción e hipoxia tisular.
- Inducción de la expresión del gen del factor promotor de la permeabilidad (VEGF) en las células del músculo liso vascular, que produce un aumento de la permeabilidad vascular y promueve la angiogénesis.
- Inducción de la síntesis del TGF- $\beta$ 1, el cual estimula la producción de proteínas como fibronectina y colágeno tipo IV, y su posterior acumulación en la matriz extracelular, lo que aumenta el espesor de la membrana basal microvascular y modifica su función.
- Estimulación de la producción del PAI-1, activación del factor de necrosis tumoral Kappa B (NF- $\kappa$ B), aumento de la expresión de moléculas de adhesión, especialmente ICAM-1, e incremento de la actividad de genes de respuesta al daño.
- Inducción de resistencia insulínica.

Finalmente, se sabe que los niveles elevados de DAG se mantienen de manera crónica en los

individuos diabéticos y, en consecuencia, la hiperactividad de la PKC provocada por la hiperglucemia y sus efectos deletéreos sobre el organismo.

## Activación de la vía de las hexosaminas

La elevación de las concentraciones intracelulares de glucosa modifica el funcionamiento de la vía de las hexosaminas, la cual en condiciones fisiológicas aporta poco al metabolismo de la fructosa, ya que en ausencia de hiperglucemia alrededor de 97% de la fructosa-6-fosfato se metaboliza por la vía glucolítica y oxidativa, y sólo 2 a 3% seamina en el carbono 2, al cual se le une un grupo amino procedente de la glutamina (reacción irreversible catalizada por la enzima fructosa-6-fosfato aminotransferasa), formándose así la glucosamina-6-fosfato. Posteriormente, el grupo amino se acetila primero y luego se uridila y se forma entonces la UDP-N-acetilglucosamina, la UDP-N-acetylgalactosamina, que se utilizan en la formación de glucoproteínas y proteoglicanos. La activación de la vía de las hexosaminas en la diabetes mellitus ha sido relacionada con la estimulación de la expresión de genes como los del TGF- $\alpha$ , de TGF- $\beta$ I y del PAI-1, además de la aparición de resistencia insulínica.<sup>8,13,14,33,34</sup>

## Aldosa reductasa y PKC en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus

Se conoce ya que la primera alteración histopatológica que se produce en la retinopatía diabética es la muerte de los pericitos, células «nodrizas» que rodean normalmente los capilares retinianos. Como producto del aumento de la actividad de la enzima aldosa reductasa, se forma el DAG, que activa a la PKC, la cual estimula la producción de endotelina-1, citoquina vasoconstrictora que provoca isquemia retinal. La respuesta del pericito ante la hipoxia isquémica consiste en la producción de VEGF, el cual incrementa la permeabilidad capilar y aparecen

entonces los exudados cárneos. Luego, cuando se produce la muerte de los pericitos y el daño de la membrana capilar es mayor, aparecen las microhemorragias y los microaneurismas retinianos. Por otro lado, el VEGF también estimula el crecimiento de nuevos capilares en la retina del diabético (vasos de neoformación), los cuales crecen, si no son fotocoagulados, hasta invadir el cuerpo vítreo, y terminan rompiéndose e inundando a éste de sangre, causando ceguera súbita por hemorragia vítreo.<sup>35-38</sup>

En el cristalino ocular existe una elevada concentración de la enzima aldosa reductasa y además, sus células son capaces de tomar la glucosa libremente, es decir, sin la necesidad de la acción de la insulina, lo cual provoca que esta estructura sea afectada con mayor facilidad y severidad por la hiperglucemia crónica. Por su parte, la membrana externa del cristalino es impermeable al sorbitol, el cual se acumula en el interior de éste, aumentando su osmolaridad interna, lo que promueve la entrada de líquidos al interior del lente, que termina opacificándose (aparición de catarata metabólica).<sup>6,9,39,40</sup>

En relación con la nefropatía diabética, se conoce que en la célula mesangial una parte significativa del metabolismo de la glucosa se desvía hacia la síntesis de novo de DAG durante el estado de hiperglucemia crónica, quien activa a la PKC y esta última estimula la expresión de los genes de proteínas de matriz mesangial y también del gen del TGF- $\beta$ I. Lo primero contribuye al acúmulo de matriz mesangial, lo segundo facilita la hipertrofia celular a nivel del mesangio y ambos fenómenos provocan estrangulación de los capilares glomerulares y, finalmente, disminución de la filtración glomerular. Por otro lado, la activación de la vía DGA-CPK también origina aumento de la síntesis de prostaglandinas I<sub>2</sub> y E<sub>2</sub>, sustancias vasodilatadoras involucradas en la hiperfiltración glomerular relacionada con la diabetes mellitus.<sup>35, 38,41-43</sup>

En lo que respecta a la neuropatía diabética, se ha precisado que en las células nerviosas el aumento intracelular de sorbitol provoca disminución de mioinositol y fosfoinositósidos en éstas, lo cual se ha

asociado con disminución de la velocidad de conducción nerviosa y con aparición de la neuropatía.<sup>44-46</sup>

## Alternativas terapéuticas

El bloqueo farmacológico de la enzima aldosa reductasa constituye uno de los pilares terapéuticos en el tratamiento de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Uno de los primeros fármacos surgidos con propiedades de esta índole fue el tolrestat, el cual se ha utilizado sobre todo para tratar la neuropatía diabética. La mejor respuesta clínica con su uso se obtiene cuando el tiempo de evolución de la neuropatía es relativamente corto y la dosis recomendada del medicamento oscila entre 200 y 400 mg/día. Se ha demostrado que este medicamento puede disminuir el sorbitol endoneurial, aumentar la velocidad de conducción nerviosa motora y aliviar las parestesias, aunque, en general, la mejoría clínica que experimentan los pacientes con su uso es moderada. Otros integrantes de este grupo lo constituyen el alrestatin, el sorbinil, el ponalrestat y el ranirestat.<sup>47-50</sup> Por otra parte, también existen evidencias del beneficio que se obtiene con estos medicamentos cuando se utilizan para tratar otras complicaciones crónicas de la diabetes mellitus.<sup>51-53</sup>

Los antagonista de la PKC son otro grupo nuevo de medicamentos que se están usando actualmente para tratar las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus, tanto micro como macrovasculares. El mesilato de ruboxistaurina es un inhibidor selectivo de la PKC-β, que ha demostrado ya tener efectos terapéuticos beneficiosos en los individuos diabéticos con ambos tipos de complicaciones crónicas.<sup>54-57</sup>

## Consideraciones finales

La activación del complejo aldosa reductasa-proteína quinasa C juega un papel fisiopatológico fundamental en la aparición de las complicaciones crónicas, tanto micro como macrovasculares, de la diabetes mellitus. Este fenómeno, al igual que la hiperactividad de

la vía de las hexosaminas, aparece ante la presencia de hiperglucemia crónica y sus consecuencias deletéreas para el organismo son de aparición mediata. En la actualidad, la enzima aldosa reductasa y la proteína quinasa constituyen dianas terapéuticas de algunas drogas que intentan inhibir farmacológicamente su hiperactividad, abriéndose así un nuevo camino en el tratamiento de las complicaciones tardías que padecen los sujetos diabéticos.

## Referencias

- Roy S, Trudeau K, Roy S, Behl Y, Dhar S, Chronopoulos A. New insights into hyperglycemia-induced molecular changes in microvascular cells. *J Dental Research* 2010; 89 (2): 116-127.
- Ceriello A. La «memoria metabólica» inducida por la hiperglucemia: el nuevo reto en la prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes. *Rev Esp Cardiol* 2008; 8 (supl C): 12-18.
- Flores E, Gutiérrez MF, Velázquez A. Complicaciones crónicas y factores asociados en diabéticos tipo 2. *Salus* 2007; 11 (1): 28-37.
- Spiro RG. Role of insulin in two pathways of glucose metabolism: *in vivo* glucosamine and glycogen synthesis. *Ann NY Acad Sci* 1959; 82: 366-74.
- King GL, Kunisaki M, Nishio Y, Inogushi T, Shiba T, Xia P. Biochemical and molecular mechanisms in the development of diabetic vascular complications. *Diabetes* 1996; 45: S105-S108.
- Triana ME. La hiperglicemia y sus efectos tóxicos. Un concepto patogénico para la micro y macroangiopatía diabética. *Rev Cub Angiol Cir Vasc* 2001; 2 (2): 131-141.
- Castro M, Rodríguez L. El endotelio: una encrucijada en las complicaciones vasculares de la diabetes en el anciano. *Angiología* 2006; 58 (1): 1-9.
- Díaz M, Baiza LA, Ibáñez MA, Pascoe D, Guzmán AM, Kumate J. Aspectos moleculares del daño tisular inducido por la hiperglucemia crónica. *Gac Med Mex* 2004; 140 (4): 437-447.
- Rosado J, Mendoza VM. Mini-revisión: inflamación crónica y estrés oxidativo en la diabetes mellitus. *Bioquímia* 2007; 32 (2): 58-69.
- Chung SS, Cheng SK. Genetic analysis of aldose reductase in diabetic complications. *Curr Med Chem* 2003; 10 (15): 1375-87.
- Hyndman D, Bauman DR, Heredia VV, Penning TM. The aldoketo reductase superfamily homepage. *Chen Biol Interact* 2003; 143-144: 621-631.
- Pilotti R, Jadzinsky M. Prevención de microangiopatía diabética. *Rev ALAD* 2003; 11 (2): 49-61.
- Díaz D. Hiperglicemia y estrés oxidativo en el paciente diabético. *Rev Cub Invest Biomed* 2006; 25 (3). Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/diabetes/hiperglucemia\\_y\\_estres\\_oxidativo\\_en\\_el\\_paciente\\_diabetico.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/diabetes/hiperglucemia_y_estres_oxidativo_en_el_paciente_diabetico.pdf)
- Sánchez M. Integración de un paradigma: mecanismos biomoleculares y patogénicos, precursores de las complicaciones de la diabetes. *Diabetes al Día*. 2004; 2 (1). Disponible en: <http://www.encolombia.com/medicina/academedicina/academ27168conmemoraciones5.htm>
- Chung SS, Chung SK. Aldose reductase in diabetic microvascular complications. *Curr Drug Targets*. 2005; 6 (4): 475-486.
- Chung SS, Ho EC, Lam KS, Chung SK. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14 (suppl 3): S233-S236.

17. Chang Q, Harter TM, Rikimaru LT, Petrush JM. Aldo-keto reductases as modulators of stress response. *Chem Biol Interact* 2003; 144: 325-332.
18. Roy S, Trudeau K, Roy S, Behl Y, Dhar S, Chronopoulos A. New insights into hyperglycemia-induced molecular changes in microvascular cells. *J Dental Research*. 2010; 89 (2): 116-127.
19. Miguel PE, Bahr AP, Niño S. Mecanismos moleculares del daño microvascular de la diabetes mellitus; *Correo Científico Méd Holguín*. 2005; 9 (3): Disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no93/n93rev1.htm>
20. Inoguchi T, Tsubouchi H, Etoh T, Kakimoto M, Sonta T, Utsumi H et al. A possible target of antioxidative therapy for diabetic vascular complications-vascular NAD (P)H oxidase. *Curr Med Chem* 2003; 10 (17): 1759-1764.
21. Ramana KV, Chandra D, Srivastava S, Bhatnagar A, Srivastava SK. Aldose reductase mediates the mitogenic signals of cytokines. *Chem Biol Interact* 2003; 143-144: 587-596.
22. Suzen S, Buyukbingol E. Recent studies of aldose reductase enzyme inhibition for diabetic complications. *Curr Med Chem* 2003; 10 (15): 1329-1352.
23. Sakai M, Oimomi M, Kasuga M. Experimental studies on the role of fructose in the development of diabetic complications. *Kobe J Med Sci*. 2002; 48 (5-6): 125-36.
24. Mellor H, Parker PJ. The extended protein kinase C superfamily. *Biochem J* 1998; 332: 281-292.
25. Pricci F, Leto G, Amadio L, Jacobini C, Cordone S, Catalano S et al. Oxidative stress in diabetes-induced endothelial dysfunction involvement of nitric oxide and protein kinase C. *Free Radic Biol Med* 2003; 35 (6): 683-694.
26. Cosentino F, Eto M, De Paolis P, Van Der Loo B, Bachschmid M, Ullrich V et al. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species. *Circulation* 2003; 107 (7): 1017-1023.
27. Fanatsu H, Yamashita H. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *Drug News Perspect* 2002; 15 (10): 633-639.
28. Ha H, Lee HB. Oxidative stress in diabetic nephropathy: basic and clinical information. *Curr Diab Rep* 2001; 1 (3): 282-287.
29. Kikkawa R, Koya D, Haneda M. Progression of diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (3 suppl 1): S19-21.
30. Lee HB, Yu MR, Yang Y, Jiang Z, Ha H. Reactive oxygen species-regulated signalling pathways in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (8 suppl 3): S241-245.
31. Ruderman NB, Cacicedo JM, Itani S, Yagihashi N, Saha AK, Ye JM et al. Malonyl-CoA and AMP-activated protein kinase (AMPK): possible links between insulin resistance in muscle and early endothelial cell damage in diabetes. *Biochem Soc Trans* 2003; 31 (Pt 1): 202-206.
32. Pérez F. Epidemiología y fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Clin Condes* 2009; 20 (5): 565-571.
33. Al-Dallen SM, Chávez T, Martínez G, Ferreira E, León OS. El equilibrio redox en la diabetes y sus complicaciones. *Acta Farm Bonaerense* 2004; 23 (2): 231-242.
34. Domínguez M. Fisiopatología de la microangiopatía diabética. *Rev ALAD* 2004; 12 (2): 55-74.
35. Olmos P, Araya A, González C, Laso P, Irribarria V, Rubio L. Fisiopatología de la retinopatía y neuropatía diabéticas. *Rev Med Chile* 2009; 137 (10): 1375-1384.
36. Curtis TM, Scholfield CN. The role of lipids and protein kinase Cs in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20 (1): 28-43.
37. Abdel MA, Fahmy IA, Elsergani T. Serum and vitreous levels of vascular cell adhesion molecule and vascular endothelial growth factor in patients with diabetic retinopathy. *Res J Medicine Med Sci* 2008; 3 (2): 100-104.
38. Behl Y, Krothapalli P, Desta T, Di Piazza, Roy S, Graves DT. Diabetes-enhanced tumor necrosis factor-production promotes apoptosis and the loss of retinal microvasculature cells in type I and type 2 models of diabetes. *Am J Pathol* 2008; 172: 1411-1418.
39. Lima V, Ríos LC. Opacidad de cristalino en diabéticos. Prevalencia y asociación con deficiencia visual y retinopatía. *Cir Ciruj* 2004; 72 (3): 171-175.
40. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376 (9735): 124-136.
41. Iglesias MC, Chen S, Ziyadeh FN, Pancorbo MA. Patogénesis de la nefropatía diabética. Ciencia al Día Internacional. 2003; 1 (5): Disponible en: [http://www.ciencia.cl/CienciaAlDia/volumen5/numero1/articulos/Art1/CADI\\_v5\\_n1\\_Art1.pdf](http://www.ciencia.cl/CienciaAlDia/volumen5/numero1/articulos/Art1/CADI_v5_n1_Art1.pdf)
42. Benito A, Ucerio AC, Santamaría B, Lorz C, Kretzler M, Rastaldi MP et al. La transcriptómica ilustra nuevas vías letales en la nefropatía diabética. *Nefrología* 2009; 29 (1): 13-19.
43. Balakumar P, Arora MK, Reddy J, Anand-Srivastava M. Pathophysiology of diabetic nephropathy: involvement of multifaceted signalling mechanism. *J Cardiol Pharmacol* 2009; 54 (2): 129-138.
44. Betancourt JA, Covarrubias A, Guevara U. Mecanismos generadores y consideraciones terapéuticas futuras de la polineuropatía diabética dolorosa. *Rev Mex Anestesiol* 2008; 31 (1): 28-36.
45. Negi G, Kumar A, Sharma SS. Oxidative stress in the pathophysiology of diabetic neuropathy: mechanisms to management. *CRIPS* 2008; 9 (4): 62-68.
46. Oates PJ. Aldose reductase, still a compelling target for diabetic neuropathy. *Curr Drug Targets* 2008; 9 (1): 14-36.
47. Licea ME. Inhibidores de la aldosa-reductasa en el tratamiento de la neuropatía diabética. *Rev Cub Endocrinol* 1995; 6 (1). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol6\\_1\\_95/end08195.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol6_1_95/end08195.htm)
48. Obrosova IG, Van Huyzen C, Fathallah L, Cao XC, Greene DA, Stevens MJ. An aldose reductase inhibitor reverses early diabetes-induced changes in peripheral nerve function, metabolism, and antioxidant defense. *FASEB J* 2002; 16: 123-125.
49. Jadzinsky M, Ruiz M, Pagano MA, Fuente G, Márquez N, Bertorello M et al. Neuropatía diabética periférica. Utilización del Tolrestat para su tratamiento. *Rev Soc Argent Diabetes* 1995; 29 (1): 19-28.
50. Frati AC, Ariza CR. Inhibidores de la aldosa reductasa: experiencia clínica en neuropatía diabética. *Rev Med IMSS* 1994; 32 (3): 223-229.
51. Curba-Vaz JG, Mota CC, Leite EC, Abre JR, Ruias MA. Effect of sorbinil on blood-retinal barrier in early diabetic retinopathy. *Diabetes* 1986; 35: 574-579.
52. Yadav UCS, Ighani-Hosseinabad F, Van Kuijk FJGM, Srivastava SK, Ramana KV. Prevention of posterior capsular opacification through aldose reductase inhibition. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50 (2): 752-759.
53. Mauer SM, Stteffes MW, Azar S, Brown DM. Effects of sorbinil on glomerular structure and function in long-term diabetic rats. *Diabetes* 1989; 38: 839-844.
54. Kikkawa R. Chronic complications in diabetes mellitus. *Br J Nutr* 2000; 84 (suppl 2): S183-185.
55. Hink U, Tsiliimingas N, Wendt M, Munzel T. Mechanism underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus: therapeutic implications. *Treat Endocrinol* 2003; 2 (5): 293-304.
56. Shore AC. The microvasculature in type I diabetes. *Semin Vasc Med* 2002; 2 (1): 9-20.
57. Bastarrachea RA, Montero JC, Saavedra V, Cerda R, Machado A, Comuzzie AG. Objetivos moleculares para diseñar nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad. *Rev Med Chile* 2008; 136 (1): 107-117.